



UNIVERSIDAD NACIONAL AUTÓNOMA DE MÉXICO

FACULTAD DE MEDICINA
UNIVERSIDAD NACIONAL AUTÓNOMA DE MÉXICO
DIVISIÓN DE ESTUDIOS DE POSGRADO E INVESTIGACIÓN
INSTITUTO NACIONAL DE CANCEROLOGÍA

CARACTERÍSTICAS CLÍNICAS Y PATOLÓGICAS EN CANCER DE MAMA METASTÁSICO A OVARIO

T E S I S

QUE PARA OBTENER EL TÍTULO DE:
ESPECIALIDAD EN ONCOLOGÍA MÉDICA

PRESENTA:
LILIANA SÁMANO NATERAS

ASESOR:
DR. FERNANDO ULISES LARA MEDINA



MÉXICO, D. F.

2010



Universidad Nacional
Autónoma de México



UNAM – Dirección General de Bibliotecas
Tesis Digitales
Restricciones de uso

DERECHOS RESERVADOS ©
PROHIBIDA SU REPRODUCCIÓN TOTAL O PARCIAL

Todo el material contenido en esta tesis esta protegido por la Ley Federal del Derecho de Autor (LFDA) de los Estados Unidos Mexicanos (México).

El uso de imágenes, fragmentos de videos, y demás material que sea objeto de protección de los derechos de autor, será exclusivamente para fines educativos e informativos y deberá citar la fuente donde la obtuvo mencionando el autor o autores. Cualquier uso distinto como el lucro, reproducción, edición o modificación, será perseguido y sancionado por el respectivo titular de los Derechos de Autor.

CARACTERÍSTICAS CLÍNICAS Y PATOLÓGICAS EN CÁNCER DE MAMA METASTÁSICO A OVARIO

Dra. Liliana Sámano Nateras

Médico Residente de Oncología Médica

Tesista

Dr. Fernando U. Lara Medina

Coordinador del Servicio de Oncología Médica

Clínica de Tumores Mamaros

Instituto Nacional de Cancerología

Asesor de Tesis

Dra. Silvia Verónica Villavicencio Valencia

Dirección de Educación Médica Continua

Instituto Nacional de Cancerología

AGRADECIMIENTOS

A MI HERMOSA FAMILIA: Han alentado a mi desarrollo humano sin el cual el profesional es estéril, por quererme y aceptarme sobre todas las cosas.

A mi padre que a pesar de adversidades de todo tipo, ha cumplido todas su metas sin sacrificar en lo absoluto: carácter, dignidad y honradez.

A mi madre por tus oraciones , tu sabiduría, infinita paciencia, pero sobre todo por tu dulzura aún en momentos difíciles; por mostrarme que la buena actitud es la base de todo.

A mis hermanas Ana, Rosario y Marcela por ser mis compañeras de vida, juegos, tristezas y alegrías; porque la tenacidad y dignidad rigen sus vidas.

A mis sobrinos Andréé, Annette, Emiliano y Miranda porque su alegría en las cosas más simples y frecuentemente olvidadas me hacen apreciar más a mi familia.

A mis tías Bertha y Genoveba por su ejemplo de vida, al permitirme conocer más a detalle las vicisitudes por las que atraviesan tanto los pacientes y la familia que se ve afectada por el cáncer ; por recordarme que el aspecto emocional y familiar son prioritarios en la recuperación.

A mis cuñados Ricardo Rangel y Ricardo Heredia por ser ambos ejemplo de superación en todos sentidos, en los que no existe la palabra imposible.

A MIS AMIGAS: Porque juntos me han brindado un apoyo invaluable a lo largo de todos estos años, especialmente a **Jaritzi** por ser ejemplo de aplomo, inteligencia, dignidad, pero sobre todo el optimismo, aún en las cirucinstancias que invitaban a lo contrario. A **Consuelo y Damaris** por su ejemplo de sencillez, bondad y perseverancia, en un medio en donde la vanidad es lo habitual; les reitero lo afortunada que soy al tenerlas como compañeras y amigas en estos años y los que faltan..... Con especial cariño y nostalgia a **Gema Hernández, Irma Mejía y Lili Kobe.**

A MIS MAESTROS: Porque tuve el honor que fueran partícipes en mi formación profesional y personal en estos tres años: **Dr. Fernando Lara Medina, Dr. Oscar Arrieta, Dr. Germán Calderillo Ruiz, Dr. Jorge Mtz. Cedillo, Dr. Juan W.Zinser, Dr. Alberto Alvarado, Dra. Flavia Morales, Dra. Dolores Gallardo, Dr. Jorge Mtz. Tláhuél, Dra. Claudia Arce, Dra. Claudia Cano, Dr. Castañeda, Dra.Érika Ruiz.**

Al **Dr. Salvador Carrera** por de los pocos ejemplos de congruencia personal y profesional, lo que lo hace ÚNICO. Con especial agradecimiento al **Dr. García Matus** por impulsarme a continuar con esta especialidad; el haberlos conocido a ambos me hizo apreciar mucho más el ser médico.

A MIS COMPAÑEROS: Emilio Murillo y Alejandro Crismatt, por su apoyo invaluable en estos años, por sus palabras de aliento tanto en triunfos y fracasos, así como serenidad en momentos difíciles. Gracias nuevamente a: Consuelo Díaz, Damaris Sánchez, también a: Marcela Vallejo, Rubén Martínez y Marcelino Morales; Marcela Ramírez, Miguel Álvarez, Alma Astorga, Pedro Figueroa, Jessica Reyes, Roberto Kuri, Carlos Hernández.

A LOS PACIENTES: Gracias por la confianza mostrada al desnudarse física y emocionalmente, por permitirme aprender tanto de su sufrimiento como de sus alegrías; para aquellos que perecieron en esta batalla y para los que todo aún estando en ella, nos brindan palabras de aliento.

AI INSTITUTO NACIONAL DE CANCEROLOGÍA: Por permitirme haber cursado la subespecialidad, con especial gratitud al personal de Enfermería, personal Administrativo del servicio de Oncología Médica, así como al personal de Enseñanza.

FINALMENTE CÓMO NO AGRADECER A DIOS POR MI FAMILIA, MIS AMIGOS, MAESTROS Y COMPAÑEROS, POR PERMITIRME PROBARME EN SITUACIONES DIFÍCILES Y QUE CREÍ REALMENTE IMPOSIBLES, POR HABER NACIDO EN UN MEDIO PROPICIO PARA MI DESARROLLO PERSONAL Y PROFESIONAL .

ÍNDICE

RESUMEN.....	6
ABSTRACT.....	8
1. INTRODUCCIÓN.....	9
2. DEFINICIÓN DEL PROBLEMA.....	18
3. ANTECEDENTES.....	20
4. JUSTIFICACIÓN.....	22
5. HIPÓTESIS.....	23
6. OBJETIVO PRIMARIO Y SECUNDARIO.....	24
7. MATERIAL Y MÉTODOS.....	25
8. RESULTADOS.....	26
9. DISCUSIÓN.....	34
10. ANEXO.....	37
11. BIBLIOGRAFÍA.....	38

RESUMEN

ANTECEDENTES: El cáncer de mama constituye la neoplasia más prevalente a nivel mundial, correspondiendo al 26% de todas las neoplasias. En México, desde 2007, constituye la primera causa de muerte en mujeres por cáncer y la tendencia va en aumento. El 75% de los casos se presentan en etapa localmente avanzada y 17% en etapa metastásica. En ambos grupos de pacientes el tratamiento debe ser multimodal, aún así, hasta un 80% presentarán recurrencia. En relación a la histología, se sabe que el Carcinoma Canalicular Infiltrante (CCI) es el tipo histológico más frecuente; así, los órganos comúnmente afectados en etapa metastásica por dicha histología son: Hueso, hígado, pulmón, cerebro o mama contralateral. Sin embargo, cada vez con mayor frecuencia se reporta metástasis a órganos “poco habituales”, entre ellos ovario. Si bien, pueden coexistir tanto cáncer de mama y ovario como parte de síndromes genéticos, se ha visto con mayor frecuencia metástasis a ovario por cáncer de mama. Debido a que tanto el cáncer de mama y ovario primarios afectan al mismo grupo etáreo de mujeres. Hasta el momento, la clínica y la inmunohistoquímica (IHQ) ayudan al diagnóstico del sitio del primario en la mayoría de los casos, sin embargo, hasta el 30% de los mismos no se esclarece el origen de la neoplasia. Éste retraso en el diagnóstico repercute negativamente en la instauración del tratamiento y por ende en el pronóstico.

OBJETIVO: Conocer las características clínicas e histológicas de las pacientes con metástasis a ovario secundaria a cáncer de mama; así como la duración de la respuesta al tratamiento multimodal

MATERIALES Y MÉTODOS: Se realizó un análisis retrospectivo de 20 expedientes de pacientes con cáncer de mama que cursaran con metástasis en ovario durante el periodo comprendido de 1999 a la fecha.

RESULTADOS: Se revisaron un total de 20 expedientes de pacientes con cáncer de mama que cursaran con metástasis a ovario. La edad promedio de diagnóstico de cáncer de mama fue de 43.75 años (rango de 24-59 años), el periodo libre de progresión (PLP) a ovario fue de 4.5 años. El Carcinoma Canalicular Infiltrante (CCI) se presentó en 13 pacientes (65%) y el Carcinoma Lobulillar Infiltrante (CLI) en 5 pacientes (25%). Sólo 25 pacientes (5%) fueron hormonosensibles. El tamaño tumoral en promedio fue de 4.29 cm (rango 0.0-14 cm). La afección ganglionar se documentó en 8 pacientes (40%). Con respecto a las lesiones metastásicas a ovario, se encontró afección bilateral en el 80% de los casos analizados (16 pacientes) y el 70% de las pacientes tuvieron lesiones metastásicas a ovario menores de 10 cm (14 casos), la integridad capsular se buscó en 11/20 pacientes (55%), estuvo presente en 8/11 pacientes (72%) y la presencia de permeación linfática se buscó en 3/20 (15%) y se encontró en 2/3 pacientes (66%); en general, ambas características se encontraron en 70% de las pacientes en donde se buscaron intencionalmente estas características. Todas las pacientes recibieron tratamiento multimodal. Todas las pacientes fueron programadas para tratamiento

quirúrgico, se hizo citorreducción óptima en 13 pacientes (65%), 3 pacientes (15%) quedaron con residual menor de 2 cm 4 (25%) y otras 3 pacientes (25%) el residual fue mayor de 2 cm, sólo 1 paciente fue irresecable (2%). Cabe mencionar 4 pacientes tuvieron que ser sometidas a 2 procedimientos quirúrgicos para la realización de citorreducción de máximo esfuerzo. Debido al tamaño de la muestra, no hubo diferencia estadísticamente significativa con respecto a la sobrevida global (SVG) y periodo libre de progresión (PLE) con respecto a la citorreducción óptima y subóptima, aunque la tendencia es a favor de la citorreducción óptima. La respuesta al tratamiento por metástasis a ovario secundario a cáncer de mama se mantuvo durante 17 meses en promedio, condicionando SVG a 2 años fue del 45%. Hubo respuesta completa 1 paciente (2%). A pesar de la duración prolongada de la respuesta, actualmente 16 pacientes (80%) progresaron, falleciendo 14/16 (70% del global y 87% de las pacientes con progresión), permanecen 4 pacientes vivas.

CONCLUSIONES: La presencia de permeación vascular linfática, integridad capsular, el tamaño tumoral menor a 10 cm y afección bilateral son características histopatológicas frecuentes en pacientes con cáncer de mama que presentan metástasis a ovario, por lo que estas características pueden ayudar al clínico a considerar fuertemente esta posibilidad en pacientes con neoplasias en mama y ovario de forma sincrónica o metacónica, lo cual puede confirmarse con inmunohistoquímica (IHQ). Por otro lado, la citorreducción óptima en estas pacientes y QT intravenosa, pueden prolongar la SVG, prolongan el periodo libre de enfermedad (PLE); por los resultados anteriormente mostrados, puede llegar a considerarse el empleo que quimioterapia intraperitoneal como opción tras citorreducción óptima en pacientes con involucro peritoneal.

ABSTRACT

BACKGROUND: Breast cancer is the most prevalent malignancy in the world. Although overall survival (OS) has improved due to multimodal treatment, 80% of the patients will experience recurrence. Ovarian metastasis in breast cancer is rare but is increasing with time. Distinction between breast-ovarian syndrome and secondary ovarian metastasis due to breast cancer is difficult. Immunohistochemistry (IHC) is useful but it can't resolve all cases. 30% of such patients can not determine the primary site.

OBJECTIVE: We want to know the clinical and histopathological features that help us determine differential diagnosis between primary ovarian breast cancer and secondary ovarian cancer due to breast cancer.

MATERIAL AND METHODS: We made a retrospective review of the medical records of 20 patients from January 1999 to February 2010 and who had developed metastatic ovarian lesions from breast cancer.

RESULTS: The median age of the diagnosis of breast cancer was 43.75 yrs (range 24-59 yrs), the diagnosis of ovarian metastases was 48.15 yrs (range 28-65 yrs). The prevalent histology was Infiltrative Ductal Cancer (IDC) in 15 patients (65%), and (Infiltrative Lobular Cancer) ILC in 5 cases (25%). Only 5% were hormone-dependent. Tumoral size was 4.29 cm average. Nodal involvement was in 8 patients (40%). Metastatic ovarian involvement due to breast cancer showed that capsular integrity and lymphovascular invasion was present in 70% of the ovaries that intentionally looked for these features, this was in 35% of the patients, but unfortunately 65% of this information did not appear in medical records. All patients received multimodal treatment. Cytoreductive surgery was performed in 18 patients (90%), 10% received intraperitoneal chemotherapy and 18 patients received intravenous chemotherapy. Response lasted 17 months, OS was 73 months. One patient had complete response. At last 16 cases (80%), of these, 14 had passed away. There are still 4 patients alive.

CONCLUSIONS: Lymphovascular and bilateral involvement, as well as capsular integrity are main features of the patients with secondary ovarian metastases due to metastatic breast cancer. Radical treatment is mandatory, surgery always should be done as well as intravenous chemotherapy. With these approaches there is an important improvement of the OS, PFS and responses in this group of patients. Intraperitoneal chemotherapy is another therapeutic option in these patients.

INTRODUCCIÓN

1.1 EPIDEMIOLOGÍA.

El cáncer de mama es la neoplasia más prevalente a nivel mundial, correspondiendo al 26 % del total de casos de cáncer, aproximadamente 4.4 millones de mujeres viven afectadas por esta enfermedad. La mortalidad por cáncer de mama corresponde al 15% de todas las neoplasias, lo que la hace la segunda causa de muerte por cáncer calculándose 411 000 muertes anuales. Se estima que 55% de dichas defunciones ocurrirán en países en vías de desarrollo y la tendencia va hacia la alza ⁽¹⁾.

Según la OMS habrá un incremento en la incidencia anual del cáncer de mama, en países desarrollados será del 0.5%; en contraparte, en países en vías de desarrollo será del 5%. En base a esta información, para el 2010 se prevé que 6 millones de mujeres tendrán cáncer de mama ⁽¹⁾.

A partir del 2007, según INEGI, el cáncer de mama superó al cáncer de cérvix como primera causa de muerte por cáncer en mujeres, representando a 11.34% de todos las defunciones, es decir 12 488 muertes ⁽²⁾.

1.2 FACTORES PREDISPONENTES.

Existen diversos factores de riesgo para cáncer de mama, entre los más comunes: la menarca temprana, menopausia tardía, los ciclos menstruales de corta duración, la edad tardía de gestación o bien la nuliparidad, así como la ausencia de lactancia, dieta hipercalórica, obesidad, sedentarismo, terapia de reemplazo hormonal. Habitualmente el RR de cada uno de estos factores es alrededor de 1.5 a 3; sin embargo la presencia de lesiones premalignas como hiperplasia ductal atípica tiene un RR de 4-5 que sumado al antecedente de cáncer de un familiar el primer grado incrementa el RR a 11.

Habitualmente hasta el 60% de los casos de cáncer de mama carecen de factores predisponentes, por lo que se considera como el factor más importante el hecho de ser mujer, sin embargo, el número de casos incrementa de forma notable a partir de la sexta década de la vida. En general se calcula que 1 de cada 8 mujeres presentarán cáncer de mama en algún momento de su vida.

Los factores anteriormente expuestos en mayor o menor medida inducen fenómenos proliferativos que finalmente llevan a la expresión de mutaciones que derivan en cáncer ⁽³⁾.

El cáncer esporádico en mama representa alrededor del 90% de los casos; si los familiares de primer grado de pacientes con cáncer de mama tienen el doble de riesgo de padecer esta enfermedad con respecto a la población general, la presencia de cáncer de mama hereditario sólo se encuentra en un 5-10% de los casos, los cuales están comúnmente asociados a mutaciones en los genes BRCA-1, BRCA-2 y otros como PTEN, p-53, ATM y CHEK 2, que condicionan los Síndromes de Li-Fraumeni, Ataxia-Telangiectasia, Peutz-Jeghers, Muir-Torre, enfermedad de Cowden ⁽⁴⁾.

Tanto las mutaciones de BRCA-1 como BRCA-2 condicionan la mayoría de los casos de cáncer de mama-ovario.

El gen BRCA-1 localizado en el cromosoma 17q21, su mutación condiciona un riesgo de por vida de incidencia del 50-85% en desarrollar cáncer de mama y del 40-60% en desarrollar cáncer de ovario. El BRCA-1 se encuentra implicado en varios procesos celulares que implican reparación del daño del DNA, regulación del ciclo celular, regulación transcripcional, remodelado de cromatina ⁽⁴⁻⁷⁾. Histológicamente carecen de receptores de estrógeno (RE) en un 80%, son de alto grado y tienen pobre pronóstico.

Por otro lado, el BRCA-2, localizado en el cromosoma 13q12.3 se encuentra involucrado principalmente en la recombinación del DNA y reparación, aunque también puede involucrarse en citocinesis. La mutación del BRCA-2 confiere el mismo riesgo que el BRCA-1 de padecer cáncer de mama y entre el 15-27% de padecer cáncer de ovario ⁽⁴⁻⁷⁾ Desde el punto de vista histológico el cáncer de mama asociado a esta mutación sobreexpresa en un 80% RE, siendo habitualmente neoplasias de alto grado.

Las pacientes portadoras de estas mutaciones presentan neoplasias a una edad más joven con respecto a los casos esporádicos, tienden a ser bilaterales, con mejor pronóstico con respecto al cáncer de ovario, en comparación con el de mama desarrollado en el contexto de una paciente con BRCA-1 en comparación a los casos desarrollados de forma esporádica ⁽⁸⁾.

1.3 ANATOMÍA PATOLÓGICA

Desde el punto de vista histológico, el cáncer de mama representa un grupo heterogéneo de cánceres invasores, en general, pueden dividirse en tumores epiteliales y no epiteliales. Los primeros, los adenocarcinomas, se derivan del epitelio de los conductos terminales, los más frecuentes son el Carcinoma Ductal Infiltrante (CDI) en un 80-85% y el Carcinoma Lobulillar Infiltrante (CLI) en un 5-10 ⁽⁹⁾. En la Tabla 1 se enumeran los tipos histológicos del cáncer de mama según OMS: Existen variantes histológicas de mejor pronóstico como: Papilar, Cribiforme, Mucinoso y Medular Típico.

En el grupo de las neoplasias no epiteliales que afectan a la mama se encuentran: fibrosarcomas, leiomiomas, radomiosarcomas, angiosarcomas, linfomas No-Hodking y Tumor Phyllodes.

TABLA 1. CLASIFICACIÓN HISTOLÓGICA DE CÁNCER DE MAMA SEGÚN OMS

Carcinoma no Invasivo
Carcinoma Ductal <i>in situ</i>
Carcinoma Lobulillar <i>in situ</i>
Carcinoma Invasivo
Carcinoma Ductal Invasivo
Carcinoma Lobulillar Invasivo
Carcinoma Mucinoso
Carcinoma Medular
Carcinoma Papilar
Carcinoma Tubular
Carcinoma Adenoideo-quístico
Carcinoma Secretor (juvenil)
Carcinoma Apócrino
Carcinoma con metaplasia (carcinoma metaplásico)
Carcinoma Inflamatorio
Otros
Enfermedad de Paget del pezón

Entre las características histológicas que han probado ser factores pronóstico son: Grado nuclear, Invasión vascular linfática, presencia de metástasis axilares así como el tamaño tumoral.

La valoración del grado nuclear para el CLI (Tabla 2) se divide en tres tipos: óptimo, moderada y escasamente diferenciado, lo cual en general incide sobre el pronóstico

TABLA 2. SISTEMA DE SCARFF BLOOM RICHARSON (SBR) MODIFICADO (CLI)

Formación de Túbulos	
1	> 75% del tumor tiene formación de túbulos
2	10 – 75% del tumor tiene formación de túbulos
3	< 10% del tumor tiene formación de túbulos
Tamaño Nuclear	
1	Núcleo de célula tumoral ductal es similar a la célula ductal normal
2	Tamaño nuclear intermedio
3	Grandes núcleos, usualmente con nucleólos vesiculares prominentes
Índice Mitótico	
1	0-5 mitosis
2	6-10 mitosis
3	> 10 mitosis

El sistema de Nottingham combinó el grado histológico (modificación de Elston-Ellis del sistema de gradificación del Scarff Bloom-Richardson) lo que resulta en un sistema de clasificación que da valores de 1 al 3 para cada una de las tres variables como: Formación de túbulos, pleomorfismo nuclear e índice mitótico. La suma de estos resulta en tres grupos: Grado I (bien diferenciado): puntaje de 3-5; Grado II (moderadamente diferenciado): puntaje de 6-7 y Grado III (pobrementemente diferenciado): puntaje de 8-9⁽¹⁰⁾. La tabla 3 muestra el SBR modificado para determinar el grado nuclear en CDI ⁽¹⁰⁾.

TABLA 3. SBR MODIFICADO (CDI)

Pleomorfismo nuclear	Mitosis
Débil	<1
Moderado	2
Intenso	3

En lo que respecta al estado ganglionar, tenemos que hasta 70-80% de las pacientes sin afección ganglionar estará viva a 10 años, en cambio, en pacientes con 1 a 3 ganglios afectados la SV disminuye a 40-50% y llega a ser del 15% en pacientes con más de 4 ganglios involucrados ⁽¹¹⁾. Por lo que en pacientes con metástasis de 4 o más ganglios y la invasión vascular otorgan peor pronóstico con respecto a aquellas pacientes que no lo presentan, independientemente del número de ganglios involucrados.

Se sabe que hasta el 30% de las pacientes sin compromiso ganglionar presentan recaída, por lo que es necesario en ese grupo de pacientes identificar aquellas que tengan mayor riesgo de recaída. En este sentido, el tamaño tumoral es el factor pronóstico de mayor peso en lo que respecta a SV y recurrencia en el subgrupo de pacientes sin involucro ganglionar, siendo particularmente valioso para predecir riesgo de recaída a distancia. Se considera que la SV a 5 años con tamaño tumoral <1cm es del 99%, con tumores de 1-3 cm disminuye a 89% y en tumores de 3-5 cm es del 85% y así sucesivamente ⁽¹²⁾.

Otros factores histológicos predictivos y pronósticos son: Receptores Hormonales, Sobreexpresión-amplicación de Her 2 /neu, así como los Marcadores de proliferación celular:Ki-67.

Los receptores hormonales: Receptores de Estrógeno (RE) y Receptores de Progesterona (RPg) se consideran los factores predictivos y pronósticos con mayor peso. Ambos receptores actúan como factores de transcripción al unirse a su ligandos. Se han utilizado diversos métodos para su determinación, sin embargo, actualmente la inmunohistoquímica (IHQ) ha demostrado ser un método confiable y reproducible ⁽¹³⁾.

Her 2/neu es una glicoproteína transmembrana de 185kd que se expresa en diversos epitelios normales, incluyendo el epitelio de los canalículos de la mama. Tanto el este receptor como su ligando se activan por fosforilación, lo cual desencadena señales intracelulares que conducen a la proliferación celular, evaden apoptosis y favorecen la movilidad celular y la invasión . Su determinación por inmunohistoquímica (IHQ) la cual se realiza en tejido fijado en parafina. El puntaje se realiza de forma directa o por medio de ACIS y otro sistema de puntaje aprobado por la FDA que es Hercept (0,1+,2+,3+); ambos métodos han mostrado correlacionado en estudios aleatorizados controlados a partir de 3+. Así tenemos que la categoría de 2+ por IHQ muestra pobre correlación con la implificación por FISH por lo que requiere forzosamente realización de FISH (*Fresh In Situ Hybridation*) ⁽¹⁴⁾

Por otra parte, la proliferación celular es otro factor pronóstico, que involucra el desequilibrio entre muerte y crecimiento celulares. En general, un índice mitótico (medido por el número de mitosis con microscopio de alto poder o por los niveles de Ki-67/MIB-1, IHQ, timidina o bromodesoxiuridina marcada) se acompaña de pronóstico pobre; sin embargo, las células con alto índice mitótico son más quimiosensibles.

Con el advenimiento de los avances en biología molecular, por medio de microarreglos (microordenamientos), se han ideado hasta el momento 2 métodos, el primero de ellos: MammaPrint que determina el perfil de expresión multigénica por micro arreglo de DNA, para lo cual se requiere la utilización de tejido fresco congelado, de este modo se clasifica el tumor de acuerdo a perfil pronóstico de 70 genes, dividiendo así en buen y mal pronóstico en base al riesgo de recurrencia en mujeres con ganglios negativos⁽¹⁶⁾. Por otro lado, el segundo de ellos: Oncotype , que consiste en la realización de RT-PCR de 21 genes en tejido preservado en parafina, este método mide la expresión de RNAm, RE y otros genes regulados por RE, cuantifica expresión de HER2 y genes relacionados con proliferación, siendo especialmente útil para brindar valor pronóstico y predictivo en pacientes sin involucro ganglionar y RH+, sus resultados son reportados en base al riesgo de recurrencia, es decir: riesgo bajo, intermedio o alto⁽¹⁶⁾

1.4 ETAPIFICACIÓN.

Actualmente el sistema de etapaficación de cáncer de mama se basa en el TNM, actualizado del 2002 , cuya sobrevida es variable dependiendo de la Etapa Clínica (Tabla 4) .

TABLA 4. TNM. AGRUPACIÓN Y SVG A 10 AÑOS POR ESTADIOS

EC	T	N	M	SVG 10 AÑOS
0	Tis	N0	M0	99%
I	T1	N0	M0	
IIA	T0	N1	M0	99-90%
	T1	N1	M0	
	T2	N0	M0	
IIB	T2	N1	M0	90-80%
	T3	N0	M0	
IIIA	T0	N2	M0	80-50%
	T1	N2	M0	
	T2	N2	M0	
	T3	N1	M0	
	T3	N2	M0	
IIIB	T4	N0	M0	50-40%
	T4	N1	M0	
	T4	N2	M0	
IIIC	Cualquier T	N3	M0	40-30%
IV	Cualquier T	Cualquier N	M1	30-10%

1.5 FACTORES PREDICTIVOS Y PRONÓSTICOS.

Los factores predictivos y pronósticos que habitualmente se distinguen son: Estado de los ganglios axilares, subtipo histológico, permeación vascular linfática, tamaño tumoral y estadio al diagnóstico, proliferación celular, grado histológico y nuclear, estado de los

receptores de estrógeno y progesterona, edad y estado menopáusico, expresión de Her 2/neu, factores moleculares. (Tabla 5).

De todos los factores arriba mencionados, el más importante es el estado ganglionar .

TABLA 5. RIESGO DE ENFERMEDAD METASTÁSICA AL MOMENTO DEL DIAGNÓSTICO

GRUPO DE RIESGO	T/ N	PORCENTAJE DE RIESGO
I	T1 N0	0.6%
	T1 N1	
II	T2 N0	2.9%
	T2N1	
	T3 N0	
	T3 N1	
III	T4	15.5%
	N1 (> 3 ganglios)	
	N2	

Sin embargo, existen otros factores importantes: uno de ellos es la edad, se ha visto que el riesgo de muerte incrementa conforme la paciente es más joven, teniendo un riesgo relativo muerte en mujeres menores de 35 años de 1.6, en comparación con 1 en mujeres por arriba de los 45 años de edad.

En general, también hay otros aspectos moleculares a tomar en cuenta, como factores predictivos y pronósticos, cuyo empleo cada vez es mayor, sin embargo, hasta el momento no figuran dentro de las guías nacionales o bien internacionales como parte del algoritmo de manejo.

1.6 TRATAMIENTO.

El tratamiento en general es multidisciplinario, en general en etapas tempranas se emplea tratamiento local, básicamente cirugía, habiendo ganado más terreno el empleo de cirugía conservadora y en base a los hallazgos de la pieza de patología, se valora empleo de RT. En lo que respecta al empleo de QT y /o HT adyuvante, ésta se determina de acuerdo a los grupos de Riesgo de St. Gallen, los cuales se dividen en: Bajo riesgo, Riesgo Intermedio y Alto Riesgo (tabla 6). En los dos primeros grupos puede ser suficiente tratamiento local o bien se valora el empleo de HT y /o QT. En el último grupo, es imprescindible el empleo de QT.

En general, podemos concluir que el beneficio de la quimioterapia adyuvante al eliminar la enfermedad micrometastásica, es independiente del estado ganglionar, del

estado menopáusico, de la expresión de receptores hormonales o de haber recibido tratamiento con tamoxifeno,

Por otro lado, el empleo de la QT neoadyuvante nos permite valorar la sensibilidad in vivo, así como la respuesta, esto nos permite identificar aquellos pacientes que no obtuvieron respuesta y por lo tanto, buscar otras opciones terapéuticas.

TABLA 6. GRUPOS DE RIESGO DE ST. GALLEN

BAJO RIESGO: Ganglios negativos con las siguientes características	pT <2 cm
	Grado Nuclear 1 o
	Ausencia de Permeación Vascular
	Her-2 Neu negativo (IHQ o FISH)
RIESGO INTERMEDIO: Ganglios negativos y al menos una de las siguientes características:	
	pT >2 cm o
	Grado nuclear 2 a 3 o
	Presencia de Permeación Vascular Linfática o
	Her-2 neu sobreexpresado o amplificado o
	Edad < 35 años o
	Ganglios positivos (1 a 3) o
	Her-2 negativo
ALTO RIESGO: Ganglios positivos (1 a 3) y	
	Her-2 neu sobreexpresado o amplificado o
	Ganglios positivos > 4

1.7 ENFERMEDAD METASTÁSICA.

Aproximadamente hasta el 75% de las pacientes con enfermedad localmente avanzada recurrirá, en general aproximadamente 10% de las pacientes con cáncer de mama son metastásicas, sin embargo, en México, este grupo es alrededor del 16.4%⁽¹⁸⁾.

La recaída por cáncer de mama se relaciona de forma directa con la etapa clínica, así el riesgo a 5 años pacientes con EC I es del 20-30%, en EC II es del 40-60% y en EC III es alrededor del 90%. Se considera además que aproximadamente el 75% de las pacientes que recaerán lo harán en los 5 años subsiguientes posterior al tratamiento inicial.

En general la metastásica se divide como visceral (hígado, pulmón, sistema nervioso central) y no visceral (derrame pleural, partes blandas y hueso. La SVG en el primer caso es de aproximadamente 12 meses y en el segundo es de 3-5 años.

Por lo que los pacientes se dividen en bajo y alto riesgo, así la elección del tratamiento dependerá en el grupo de riesgo que se encuentre el paciente, por ejemplo, en pacientes hormonosensibles, Her 2neu negativo, periodo libre de enfermedad mayor a 2 años y enfermedad limitada a tejidos blandos y hueso, el tratamiento a dar sería

tratamiento hormonal; por el contrario, en los pacientes que pertenecen al grupo de alto riesgo corresponde a pacientes con receptores hormonales negativos, Her 2 positivo, intervalo libre de enfermedad menor a 2 años, enfermedad metastásica de forma extensa y afección visceral, en estos casos el tratamiento idóneo sería el empleo de quimioterapia. Sin embargo, el tratamiento siempre es individualizado tomando en cuenta como uno de los objetivos principales la calidad de vida.

Por otro lado, se ha preferido utilizar poliquimioterapia en pacientes con alto riesgo y de acuerdo al contexto de cada paciente se deberá valorar la administración de forma concomitante o secuencial.

2. DEFINICIÓN DEL PROBLEMA.

El cáncer de mama es la neoplasia más frecuente en mujeres, en nuestro país, aproximadamente el 70% de los casos se presentan en etapas localmente avanzadas y 15% debutan en EC IV.

Las pacientes que recibieron tratamiento con intención curativa, 75% presentarán recaída; aún así, la SVG en pacientes con cáncer de mama ha mejorado en todas las etapas clínicas, incluso enfermedad metastásica.

Los sitios más frecuentes de metástasis son: piel y partes blandas, hueso, hígado, pulmón; sin embargo, conforme incrementa el número de pacientes con esta enfermedad, es cada vez más común ver sitios infrecuentes de recaída, como por ejemplo ovario.

Por otro lado, el cáncer de mama puede asociarse a otras neoplasias, entre ellas cáncer de ovario, como parte de algún síndrome genético o bien a consecuencia de metástasis.

El cáncer de ovario es la sexta neoplasia más frecuente en mujeres sin embargo, es el cáncer ginecológico más letal, cuya mortalidad es de aproximadamente 12/100 000 mujeres, con una SVG del 35% a los 5 años. Al igual que el cáncer de mama su incidencia incrementa con la edad, incrementándose notablemente a partir de la sexta década de la vida, por lo que ambos cánceres afectan en general al mismo grupo de mujeres, lo que dificulta el diagnóstico diferencial en las pacientes que presentan ambas neoplasias.

Como se había comentado previamente, en relación al cáncer de mama, el tipo histológico Canalicular Infiltrante comprende la mayoría de los cánceres de mama, este recurre con mayor frecuencia a pulmón, piel y partes blandas, hígado, SNC; el segundo subtipo en frecuencia, el Carcinoma Lobulillar Infiltrante recurre con mayor frecuencia en tracto gastrointestinal así como genitourinario.

Por otro parte, se ha reportado la presencia de cáncer de mama de forma concomitante con otras neoplasias, principalmente ovario, ya sea de forma sincrónica o bien metacrónica⁽¹⁹⁾, la mayoría es de forma metacrónica, en donde el cáncer de mama precede al cáncer de ovario.

El diagnóstico diferencial plantea retos, ya que clínicamente se afectan al mismo grupo de edad e histológicamente hay similitudes entre ambas neoplasia. En este sentido, la IHQ es una herramienta útil para el diagnóstico diferencial, aún así, en buen número de pacientes no se llega a determinar el sitio primario, por lo que el tratamiento en este contexto es subóptimo, afectando negativamente al paciente.

Así, se hace patente conocer las características clínicas e histológicas nos permitan esclarecer el diagnóstico diferencial en las pacientes que cursen con neoplasias ovario secundarias a metástasis por cáncer de mama o bien cáncer de ovario primario en pacientes con cáncer de mama, es decir, segundo primario. Ésto nos permitirá sin duda establecer de forma expedita el tratamiento, lo que impactará favorablemente en la calidad de vida y SVG.

3. ANTECEDENTES.

El Cáncer de mama metastásico es una entidad cada vez más frecuente en nuestro medio, en donde además de los patrones de diseminación ya conocidos, se ha reportado en la literatura médica cada vez con mayor frecuencia casos de metástasis en sitios no “habituales” como: coroides, tracto gastro-intestinal, aparato genital y peritoneal de éste último la existencia en una paciente de tumor tanto en mama como en ovario plantea un reto diagnóstico, dado que afecta en general al mismo grupo etáreo, además que se comparten histologías entre estos sitios⁽²⁰⁾.

Se considera que el 10-30% de los pacientes con tumores de ovario son de origen metastásico. Las neoplasias que frecuentemente dan metástasis son: mama, estómago y colon en un 90%⁽²⁰⁾. Aunque los resultados son variados, se ha mencionado que la presencia de bilateralidad no es por sí solo un criterio diagnóstico, ya que no se han encontrado diferencias en la presentación entre los tumores primarios de ovario como los metastásicos, así desde el punto de vista clínico no se ha definido las características que nos permitan hacer el diagnóstico diferencial entre una neoplasia primaria de ovario o bien una metastásica a dicho órgano.

Desde el punto de vista de laboratorio, la elevación del marcador tumoral como el Ca 125 tampoco ofrece ventaja para el diagnóstico diferencial, ya que se eleva en la misma proporción en ambas neoplasias.

Tornos et al propusieron un panel de inmunohistoquímica (IHQ) para el diagnóstico diferencial entre carcinomas ováricos y carcinomas mamarios metastásicos a ovario. Entre éstos se encuentran el Wilm's tumor antigen-1 (WT1), CA-125 y Gross Cystic Disease Fluid Protein-15 (GCDFP-15)^(21,22)

WT1 es un gen supresor tumoral implicado en el desarrollo del tumor de Wilms, que presenta inmunorreactividad nuclear en los carcinomas serosos de ovario.⁽²²⁾

El CA-125 es una glucoproteína de membrana celular del epitelio celómico, la cual es expresada hasta en el 90% de los carcinomas ováricos y entre el 10-30% de los carcinomas primarios de mama. Se expresa en forma difusa en todos los carcinomas de ovario^(21,22).

El GCDFP es considerado como un marcador citoplásmico relativamente específico y sensible para carcinomas de mama, demostrando una inmunoreactividad del 52-77%. Su expresión es mayor en tumores con diferenciación apócrina. Sin demostrar reactividad en tumores ováricos⁽²¹⁾.

En el estudio realizado por Tornos et al, 76% de los carcinomas ováricos fueron positivos a WT1, mientras que ninguno de los carcinomas de mama tanto primarios como metastásicos expresaron WT1. 90% de los carcinomas ováricos expresaron CA125. Mientras que 16% de los carcinomas primarios de mama y 12% de los metastásicos

fueron positivos ⁽²¹⁾. Todos los carcinomas ováricos fueron negativos a GCDFP. El 14% de los carcinomas primarios de mama y 43% de los metastáticos en ovario presentaron positividad.

Así tenemos que la positividad para WT1 y CA125 favorece una lesión primaria de ovario. La mayoría de los carcinomas ováricos son positivos para ambos marcadores, mientras que la mayoría de los carcinomas de mama metastáticos al ovario con negativos ⁽²¹⁾

La mamoglobina es una proteína secretora citoplásmica asociada al epitelio mamario con una masa de 10.5 kd. El gen de la mamoglobina se localiza en el cromosoma 11q12.3-q13.1, este gen se encuentra amplificado los carcinomas mamaros ⁽²²⁾.

Existe información limitada que compare la utilidad de la mamoglobina con el GCDFP-15 en la identificación de carcinomas mamaros. Por lo que Bhargava et al, compararon la sensibilidad y especificidad de ambos marcadores en carcinomas de mama, encontrando positividad citoplásmica en el 55.4% para mamoglobina y 23.1% para GCDFP-15. También encontraron positividad en forma difusa e intensa en carcinomas lobulillares en comparación con los carcinomas canaliculares, en los que la positividad se presentó en forma focal

La sensibilidad de mamoglobina fue del 92%. Por lo que mamoglobina es más sensible que GCDFP-15, y puede ser útil en combinación con otros marcadores para establecer el diagnóstico correcto en casos de carcinoma de mama metastásico y carcinomas de origen ginecológico, sin embargo por si sólo no es específico ^(23,24).

Sin embargo, aunque la IHQ incrementa la posibilidad de la identificación del sitio primario en pacientes con cáncer de mama y ovario, hay casos en donde el empleo de este recurso es inútil, dado que se ha reportado que aproximadamente del 5-30% son catalogados como de origen desconocido.

4. JUSTIFICACIÓN.

El Instituto Nacional de Cancerología (INCan) es centro de referencia tanto en México como América Latina, siendo las pacientes con cáncer de mama el motivo de consulta más frecuente. A pesar que se cuenta el entrenamiento y la experiencia adecuada, un número importante de pacientes progresarán a pesar del tratamiento en un centro especializado.

En este contexto, las pacientes con cáncer de mama presentan progresión a diversos órganos, habitualmente hueso, hígado, pulmón y SNC; sin embargo, esta enfermedad puede asociarse con otras neoplasias, formando parte de síndromes genéticos por mutaciones, siendo el ovario el órgano mayormente afectado.

A medida que la sobrevida de las pacientes con cáncer de mama ha mejorado, se ha reportado en los últimos años afección ovárica como resultado de la progresión de una neoplasia maligna de mama de origen esporádico, sin embargo aún es una situación clínica poco frecuente.

La realización del diagnóstico diferencial en las pacientes que presentan cáncer de mama y ovario generalmente difícil. Hasta el momento, tanto la clínica así como de marcadores tumorales no esclarecen el origen, por lo que se ha recurrido a otras herramientas diagnósticas, básicamente Patología, sin embargo, dado que se comparten histologías entre estas dos entidades, ha sido necesario el empleo de la IHQ para establecer el diagnóstico sobre el sitio del primario, aún así, existen casos en los que nunca se puede establecer el diagnóstico diferencial, quedando como neoplasias de origen desconocido, lo que condiciona que el tratamiento sea insuficiente afectando negativamente en la calidad de vida y SVG.

Se sabe que la sobrevida de las pacientes con cáncer de mama es mayor en relación a hace 10 años, muchas de estas pacientes corresponden a enfermedad metastásica. La información actual sobre cáncer de mama metastásico a ovario es muy escasa, sin embargo, es una entidad que se ha reportado cada vez con mayor frecuencia, en parte debido al incremento en opciones terapéuticas en relación a tratamiento sistémico. Así, el pronóstico de estos pacientes se ha reportado variable, Antila et al en el 2006, se reporta SVG 15% a los 2 años⁽²⁰⁾, de Wall en el 2009 SVG a 2 años del 46%⁽²⁷⁾ Bigori et en el 2010 al reporta SVM de 3 años⁽²⁶⁾. Esta variación refleja la necesidad de conocer las características que nos ayuden a mejorar el diagnóstico y optimizar tratamiento con el objetivo de mejorar la tasa de respuestas en el subgrupo de pacientes con cáncer de mama metastásico a ovario que cada vez se presenta con mayor frecuencia.

Debido al número importante de pacientes llegan a esta institución se consideró pertinente la revisión del subgrupo de pacientes con neoplasias en mama y ovario a fin

de lograr determinar las características que nos permitan conocer más sobre el diagnóstico diferencial y su pronóstico.

5. HIPÓTESIS.

Las pacientes con cáncer de mama que metastatizan a ovario tienen características tanto clínicas como histológicas propias, que nos permiten la realización del diagnóstico eficaz y de valor pronóstico a este grupo de pacientes.

6.1 OBJETIVO GENERAL.

Determinar las características clínicas e histológicas que permitan el diagnóstico en las pacientes con cáncer de mama metastásico a ovario.

6.2 OBJETIVOS SECUNDARIOS.

Conocer la duración de la respuesta en pacientes con cáncer de mama metastásico que presentan afección a ovario.

7. MATERIAL Y MÉTODOS.

7.1 DISEÑO.

Se realizó un reporte retrospectivo y observacional, en donde se analizó la información contenida en los expedientes de pacientes con cáncer de mama metastásico a ovario sincrónico o metacrónico.

Las variables descritas fueron: Edad, etapa clínica inicial, fecha de cirugía de mama, así como el reporte histopatológico según los criterios de la OMS, tamaño tumoral del primario, estado de bordes quirúrgicos, la presencia de permeación vascular linfática, estado ganglionar y estado hormonal, así como la determinación de Her 2/neu por métodos de IHQ, en caso de resultado 2++ se realizó FISH.

En lo que respecta a la presencia de recaída a nivel de ovario, se obtuvo: Fecha de la recaída, tipo de tratamiento empleado ya sea Quimioterapia intraperitoneal y /o Quimioterapia Sistémica, número, de ciclos, toxicidad de acuerdo a los criterios del Common Toxicity Criteria Adverse Effects (CTCAE) versión 3.0, respuesta al tratamiento, así como estado actual de las pacientes.

Se revisaron los reportes histopatológicos de ovario, se recolectó: Fecha de la cirugía, Tipo de citorreducción (óptima en caso de no haber evidencia de enfermedad o enfermedad residual menor a 1 cm tras la realización de la cirugía o bien subóptima en caso de enfermedad residual de 1 cm o más)

Tamaño tumoral de la pieza quirúrgica, afección uni o bilateral, estado de la cápsula, la presencia de permeación vascular linfática, así como la fecha y tipo de citorreducción a nivel de ovario y la respuesta a la misma.

Para el análisis estadístico se utilizó SPSS versión 16.0.

8. RESULTADOS.

Se revisaron los expedientes en el Archivo Clínico del Instituto Nacional de Cancerología en busca de pacientes con Carcinoma metastásico y Carcinoma de ovario sincrónico y / o metacrónico durante el periodo de diciembre del 1986 a febrero del 2010, de los cuales se realizó una revisión el año pasado y se les aplicó IHQ determinando la expresión de WT-1, Ca 125 y mamoglobina, que permitió hacer el diagnóstico desde el punto de vista histopatológico.

Se encontraron un total del 20 expedientes, de los cuales se recabó la información tanto por expediente físico como electrónico.

En la **tabla 1** se encuentran las características de la población en general, las cuales se describen a continuación.

La media de edad fue de 43.75 años, en que respecta a la EC al momento del diagnóstico fue la siguiente: EC II en 2 pacientes (10%), EC III en 10 pacientes (50%) y EC IV en 8 (40%).

La gran mayoría de los pacientes: 17 (85%) fueron sometidos a mastectomía sin embargo ésta no fue llevada a cabo en 3 de ellos (15%).

Con respecto a los tipos histológicos que se presentaron con mayor frecuencia por cáncer de mama fueron los siguientes: CCI en 11 pacientes (55%), CLI en 3 pacientes (15%), 2 casos de estirpe mixta con CLI + CCI (14.2%). Las estirpes menos frecuentes fueron: Papilar, mucinoso, anillo de sello y CCIS, los cuales se presentaron en 1 paciente (5%) en cada uno de ellos.

El grado de diferenciación de las neoplasias de mama tuvieron metástasis a ovario se presentó así: 4 pacientes (20%) tuvieron tumores bien diferenciados, 7 pacientes (35%) pobremente diferenciados y en 9 pacientes (45%) no se logró determinar el grado de diferenciación.

Con respecto a los receptores hormonales, tanto los RE y RPg se presentaron en la misma proporción de pacientes: sólo 5 pacientes (25%) tuvieron expresión y 15 (75%) fueron negativos a los mismos. Se determinó la presencia de Her-2 neu en 1 paciente (7.14%), siendo negativo en 7 pacientes (35%) e indeterminado en 12 pacientes (60%).

El tamaño tumoral en mama fue en promedio de 4.29 cm, con un rango amplio de 0.0-14 cm, hubo respuesta patológica completa en 6 pacientes (30%), presencia de células aisladas en 4 (20%) y tamaño tumoral arriba de 5 cm en 10 pacientes (50%).

Tabla 1. Características generales de los pacientes con cáncer de mama con metástasis a ovario

EDAD diagnóstico Ca. Mama	Mediana: 43.75 años	Rango 24-59 años
EDAD diagnóstico metástasis en Ovario	Mediana: 48.15 años	Rango 28-65 años
ETAPA CLÍNICA	N= 20	100%
IIb	2	10
IIIa	6	30
IIIb	3	15
IIIc	1	5
IV	8	40
HISTOLOGÍA		
CCI	11	55
CLI	3	15
CLI+CCI	2	10
CCIS	1	5
Papilar	1	5
Mucinoso	1	5
Anillo de sello	1	5
RE		
Positivo	5	25
Negativo	15	75
RPg		
Postivo	5	25
Negativo	15	75
Her-2 neu		
Positivo	1	5
Negativo	7	35
Indeterminado	12	60
TAMAÑO DE TUMOR EN MAMA	Mediana: 4.29 cm	Rango 0-14 cm
pRC	6	30
Focos microscópicos	4	20
>5 cm	10	50
ESTADO GANGLIONAR		
0	6	30
1-3	4	20
>4	4	20
Desconocido	6	30
SBR		
Bien diferenciado	4	20
Moderadamente diferenciado	0	0
Pobremente diferenciado	7	35
Desconocido	9	45
BORDES QUIRÚRGICOS		
Libres	16	80
Cercanos	1	5
Indeterminado	3	15
PERMEACIÓN VASCULAR/LINFÁTICA		
Presente	2	10
Ausente	13	65
Desconocido	5	25

El involucro ganglionar fue el siguiente: sin afección ganglionar 6 pacientes (30%), metástasis en 1-3 ganglios en 4 pacientes (20%), involucro de 4 ganglios o más en 4 pacientes (20%). En 6 pacientes (30%) no se determinó el estado ganglionar.

El estado de los bordes quirúrgicos fue el que sigue: Bordes libres en 16 pacientes (80%), 1 paciente (5%) tuvo bordes cercanos, y en 3 pacientes (15%) el estado de los bordes fue indeterminado.

La permeación vascular linfática se presentó en 2 pacientes (10%), en 13 pacientes (65%) estuvo ausente y no se logró determinar en 5 pacientes (25%).

TRATAMIENTO SISTÉMICO A SITIO PRIMARIO.

Todas las pacientes fueron sometidas a tratamiento multimodal, el cual consistió en mastectomía 17 pacientes (85%), Radioterapia (ciclo mamario completo) en 16 pacientes (4%). **Tabla 2.**

En todos los casos se administró quimioterapia: 8 pacientes (40%) se administró de forma neoadyuvante, adyuvante en 3 pacientes (15%) y en 9 pacientes (45%) en modalidad paliativa. Las pacientes recibieron esquemas basados en poliquimioterapia, en cuanto a los fármacos utilizados todos los pacientes recibieron esquemas basados en antraciclinas (100%), se empleó taxanos en 9 pacientes (45%), antimetabolitos en 12 pacientes (60%), agentes platinados en 6 pacientes (30%). El promedio los pacientes recibieron 10.35 ciclos con un rango de 4 a 30 ciclos. **Tabla 2.**

Tabla 2. Tratamiento a sitio primario.

MASTECTOMÍA	N=20	100%
Sí	17	85
No	3	15
RADIOTERAPIA (Ciclo mamario completo)		
Sí	16	80
No	4	20
QUIMIOTERAPIA		
Neoadyuvante	8	40
Adyuvante	3	15
Paliativa	9	45
ESQUEMA DE QUIMIOTERAPIA		
Antraciclinas	20	100
Taxanos	9	45
Antimetabolitos	12	60
Agentes platinados	6	30

TRATAMIENTO DE METÁSTASIS OVÁRICAS POR CÁNCER DE MAMA.

TRATAMIENTO QUIRÚRGICO.

A todas las pacientes con cáncer de mama metastásico a ovario se les ofreció la opción de tratamiento quirúrgico al considerarse candidatas a citorreducción óptima, ésta pudo llevarse a cabo en 13 pacientes (65%), las 7 restantes (35%) tuvieron una cirugía R2: residual < 2 cm en 3 pacientes (15%), residual >2 cm en 3 pacientes (15%) y sólo 1 paciente (5%) fue irreseccable.

Con respecto al tiempo de efectuarse el tratamiento quirúrgico se llevó a cabo Citorreducción primaria en 11 casos (55%), Citorreducción primaria más LAPE posterior en 3 casos (15%), Cirugía de Intervalo más Segunda Vista en 1 caso (5%), Cirugía de Intervalo en 2 casos (10%) y solamente LAPE en 3 casos (15%).

QUIMIOTERAPIA INTRAPERITONEAL.

Se administró quimioterapia en 2 modalidades, en base al criterio del oncólogo médico tratante: por vía intraperitoneal, e intravenosa, distribuyéndose de la siguiente manera: solamente se administró Quimioterapia Intravenosa en 10 pacientes (50%), Quimioterapia Intraperitoneal como modalidad única en solamente en 5 pacientes (20%), Quimioterapia Intravenosa secuencial con Intraperitoneal en 3 pacientes (15%) y Quimioterapia Intravenosa más Intraperitoneal de forma simultánea en 1 paciente (5%) y Quimioterapia intraperitoneal secuencial con intravenosa en 1 paciente (5%). En base a estos resultados, 10 pacientes (50%) en algún momento se les administró quimioterapia intraperitoneal. **Tabla 3.**

Tabla 3. Tratamiento quimioterápico en metástasis ováricas por cáncer de ovario

	N=20	100%
Intravenoso	11	55
Intraperitoneal	4	20
Intravenoso secuencial con intraperitoneal	3	15
Intravenoso + Intraperitoneal simultáneo	1	5
Intraperitoneal secuencial con intravenoso	1	5

Con respecto a los agentes quimioterápicos empleados de forma intraperitoneal para tratamiento de la progresión a ovario, se utilizó Gemzar con dosis de 200mg-400mg por dosis total más la combinación de Platino 30 – 50 mg semanal, ambos medicamentos en forma semanal en 9 pacientes, solamente 1 paciente empleó Carboplatino. La mediana del número de ciclos fue de 12.9 (rango de 3-57 ciclos).

La toxicidad debida a Quimioterapia Intraperitoneal fue principalmente Hematológica: Neutropenia G2 y G3 en 2 casos respectivamente (20%), Plaquetopenia G2 en 1 paciente (10%). Toxicidad gastrointestinal: Nausea , G2 y G3 en 1 paciente (10%) Vómito G3 en 1 paciente (10%). Se presentó dolor grado 1-2 en 4 pacientes que

recibieron quimioterapia intraperitoneal, es decir en 40% de los pacientes que fueron sometidos a esta modalidad de de tratamiento. **Tabla 4.**

Tabla 4. Toxicidad por quimioterapia intraperitoneal

NEUTROPENIA	N=10	100%
G2	2	20
G3	2	20
PLAQUETOPENIA		
G2	1	10
NAUSEA		
G2	1	10
G3	1	10
VÓMITO		
G3	1	10
NEUROPATÍA		
G1	1	10
DOLOR		
G1	2	20
G2	2	20
TOXICIDAD		
G1-2	9	90
G3-4	4	40

Todos los pacientes que fueron sometidos a Quimioterapia intraperitoneal se les colocó catéter de Tenckoff el cual fue retirado en 3 pacientes (30%) ya que a criterio médico se consideró que habían completado tratamiento, sin embargo, en otros casos hubo que retirarlo de forma prematura en 1 paciente (10%) por infección y otro caso más por disfunción. En 5 pacientes (50%) se retiró a causa de progresión.

En lo que respecta a la respuesta por quimioterapia intraperitoneal, la cual se valoró en general a 1 mes de haber terminado dicho tratamiento, hubo Progresión en 5/10 casos (50%), Enfermedad estable en 1/10 caso (10%), Respuesta completa en 2/10 pacientes (20%), no se valoró la respuesta en 2/10 pacientes (20%).

QUIMIOTERAPIA INTRAVENOSA.

Dieciocho pacientes con metástasis a ovario recibieron quimioterapia intravenosa (90%) con esquemas de poliquimioterapia en 17 pacientes (94.4%) y sólo 1 paciente como monodroga (5.5%). El número promedio de ciclo intravenosos fue de 11.27 ciclos con un rango de 2 a 24 ciclos. Los medicamentos más frecuentemente empleados fueron: Agentes platinados en 15 pacientes (75%), Gemcitabine en 7 pacientes (35%), Taxanos en 9 pacientes (45%), navelbine en 3 pacientes (15%), ciclofosfamida en 2 pacientes (10%) y finalmente tanto herceptin y capecitabine fueron empleados en 1 paciente (5%) respectivamente. Las dosis empleadas fueron variadas, sin embargo, en 16 pacientes (88.8%) se empleó en algún momento quimioterapia metronómica, con aplicación semanal y en 2 pacientes (11.11%) se optó por esquemas trisemanales.

La toxicidad debido al empleo que Quimioterapia Intravenosa en los 18 pacientes que fueron sometidos a dicha modalidad de tratamiento fue la siguiente: Hematológica: Neutropenia G1-2 en 5 pacientes (27.7%), G3-4 en 8 pacientes (44.4%), Plaquetopenia G1-2 en 2 pacientes (11.1%); Toxicidad Gastrointestinal: Nausea G1-2 en 5 pacientes (27.7%), Vómito G1-2 en 4 pacientes (22.2%). Se presentó Neuropatía sensitiva en 7 pacientes (38.8%). No hubo casos de toxicidad renal.

CARACTERÍSTICAS HISTOPATOLÓGICAS DE METÁSTASIS A OVARIO SECUNDARIO A CÁNCER DE MAMA.

En relación al tamaño tumoral de ovario se presentó de la siguiente manera: 5 pacientes (25%) tuvieron tumores entre 2 a 5 cm, 9 pacientes (45%) tuvieron tumores de más 5 a 10 cm, 5 pacientes (25 %) tumores de más de 10 cm.

Se presentó afección bilateral en 16 pacientes (80%) y en 3 pacientes (15%) sólo un ovario fue afectado.

La integridad capsular se presentó en 8 pacientes (40%), la ruptura capsular en 3 pacientes (15%) y en relación a la presencia de permeación vascular linfática en ovario se presentó en 2 pacientes (10%). **Tabla 5.**

Tabla 5. Anatomía patológica de las metástasis a ovario secundario a cáncer de mama

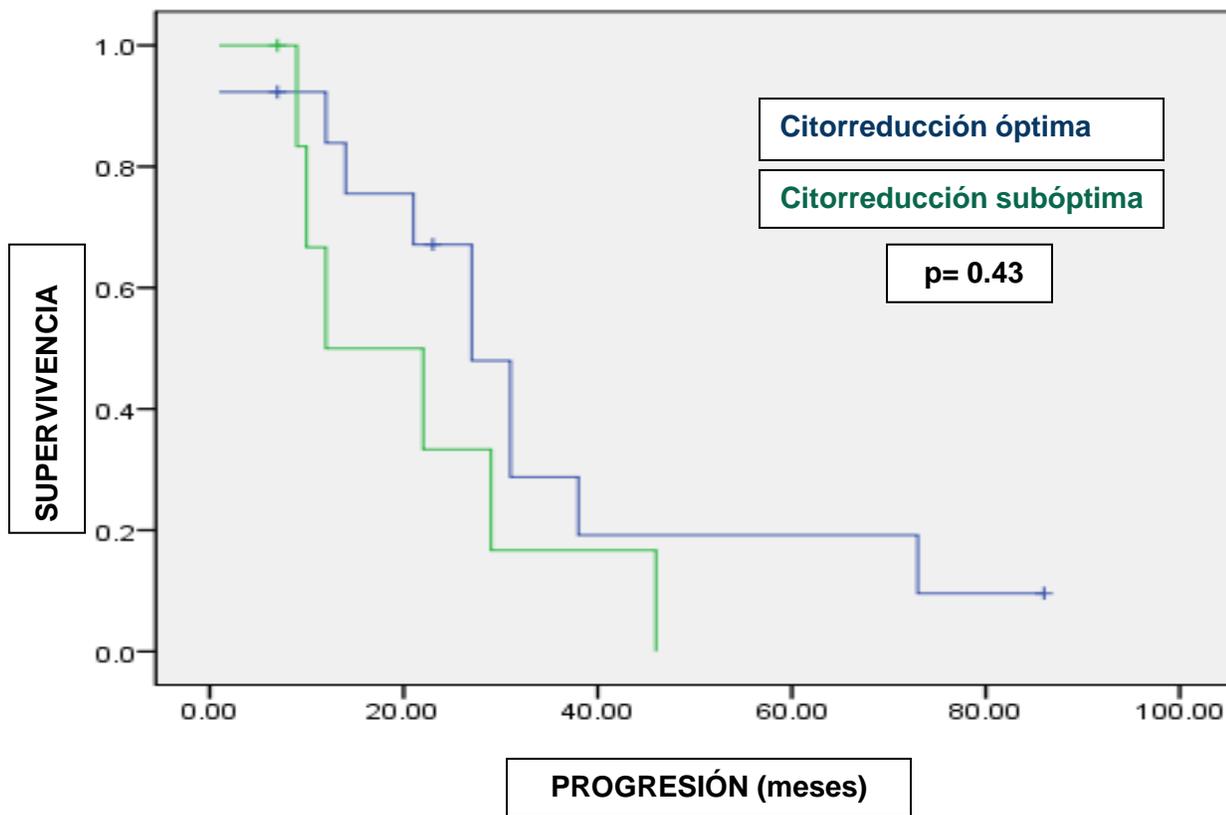
	N=20	100%
AFECCIÓN		
Bilateral	16	80
Unilateral	3	15
Se desconoce	1	5
TAMAÑO DEL OVARIO		
2-5 cm	5	25
>5-10 cm	9	45
>10 cm	5	25
Se desconoce	1	5
CÁPSULA		
Íntegra	8	40
Rota	3	15
Se desconoce	9	45
PERMEACIÓN VASCULAR LINFÁTICA		
Presente	2	10
Ausente	1	5
Se desconoce	17	85

RESPUESTA AL TRATAMIENTO.

La respuesta global tras QT intraperitoneal se presentó en 1/10 pacientes (30%), presentándose de la siguiente manera: 1/10 pacientes (10%) con Enfermedad Estable y 2/10 (20%) con respuesta completa, todas estas pacientes habían sido sometidas a citorreducción óptima. Por otra parte 5/10 pacientes (50%) fueron sometidas a citorreducción subóptima, todas estas pacientes tuvieron progresión y en las restantes 2/10 (20%) sometidas a QT intraperitoneal no se valoró la respuesta. No hubo diferencia estadísticamente significativa; con respecto a la SVG entre citorreducción óptima y subóptima en las pacientes sometidas a QT intraperitoneal ($p=0.123$).

En relación a la SVG y tipo de Citorreducción, encontramos que 13 pacientes fueron llevados a citorreducción óptima, de las cuales 10/13 pacientes (77%) presentaron progresión, el PLP fue de 34 meses (rango 27-44 meses). En cambio, 7 pacientes tuvieron citorreducción subóptima, 6/7 pacientes (85%) progresaron, el PLP en este grupo fue de 21 meses (rango 16-26 meses), sin diferencias estadísticamente significativas entre ambos grupos ($p=0.43$) (Gráfica 1).

Gráfica1. Supervivencia Libre de Progresión y Citorreducción.



El periodo libre de progresión de cáncer de mama a ovario fue de 52.8 meses (rango de 3-180 meses). La duración de la respuesta del tratamiento multimodal por metástasis a ovario fue en promedio de 17 meses (rango de 1-63 meses).

El Periodo libre de progresión trascurrido tras el tratamiento a ovario fue de 29.7 meses (rango de 1-86 meses).

Finalmente de forma global, la evolución de estas pacientes fue: Progresión en 16 casos (80%), Enfermedad Estable en 1 pacientes (5%) y Respuesta Parcial en 1 paciente (5%), y Respuesta Completa en 2 pacientes (10%).

Al momento del cierre del estudio 14 pacientes habían fallecido (70%), 6 pacientes están vivas: 1 con respuesta completa (5%) y 5 pacientes (25%) con progresión y actualmente en tratamiento.

La SVG fue de 72 meses (rango de 1 - 204 meses).

9. DISCUSIÓN.

De acuerdo con los hallazgos antes descritos, la mayoría de las las pacientes con cáncer de mama que presentaron metástasis a ovario se encontraban en etapas localmente avanzadas en 12 pacientes (60%) y como metastásicas de forma inicial fueron 8 (40%). Se ha descrito que la estipe histológica CLI metastatiza con mayor frecuencia a tracto genitourinario y digestivo, sin embargo, el CCI se presentó en el 65%, en 11 pacientes (55%) de forma pura y mixta en 2 pacientes (10%); en contraparte, el CLI fue la histología en 5 pacientes (25%), 3 (15%) de forma pura y 2 pacientes en forma mixta (10%).

Con respecto a las características histopatológicas del primario, sólo 5% de los pacientes fueron hormonosensibles, mientras que el resto, es decir el 75% fueron negativos. Sólo una paciente (5%) fue positiva para la amplificación de Her 2/neu, 7 pacientes fueron negativos (35%), sin embargo, no se determinó en 12 pacientes (60%) ya que se empezó a solicitar apartir del 2005 en nuestra institutción, en nuestro estudio 12 pacientes (60%), iniciaron su PA antes de esa fecha lo que justifica la baja presencia de pacientes metastásicas que amplifican Her 2 /neu.

El tamaño tumoral del tumor primario (mama) se presentó en proporciones muy variables, si bien en promedio fue de 4.29 cm. Al momento de ser sometidas a tratamiento quirúrgico en 6 pacientes (30%) no se encontró lesión residual, 4 pacientes (20%) tuvieron focos microscópicos, lo que representa que 50% de las pacientes tuvieron un tumor microscópico al momento de la mastectomía; sin embargo 10 pacientes (50%) tuvieron un tamaño tumoral mayor a 5 cm. La afección ganglionar se documentó en al menos 40% de las pacientes.

Con respecto a las características de las lesiones metastásicas a ovario encontramos que el 70% de los ovarios afectados fue menor a 10 cm, lo que concuerda con lo reportado en la literatura, de Waal et al encontraron en su revisión que 79% de las lesiones metastásicas a ovario eran menor a 10 cm⁽²⁷⁾, por otro lado la afección bilateral se encontró en 80% de casos analizados, siendo superior a lo reportado, Wal et al en la misma revisión reporta involucro bilateral en el 69% de los casos analizados⁽²⁷⁾. Con respecto al estado capsular, la integridad capsular se buscó en 11/20 pacientes (55%), estuvo presente en 8/11 pacientes (72%) y la presencia de permeación linfática se buscó en 3/20 (15%) y se encontró en 2/3 pacientes (66%); en general, ambas características se encontraron en 70% de las pacientes en donde se buscaron intencionalmente estas características, siendo estas dos últimas características, es de cir, integridad capsular y permeación vascular linfática características encontradas por primera vez en un estudio sobre metástasis ováricas secundarias a cáncer de ovario, por lo que habrá que buscar intencionalmente estos aspectos histológicos en las piezas quirúrgicas de este pacientes de forma prospectiva, para validarlos, además que tendrán que ser confirmados por IHQ.

Todas las pacientes recibieron tratamiento multimodal a base de Cirugía, Radioterapia y Quimioterapia, ya se trataban de pacientes desde el inicio en etapas avanzadas.

La modalidad más frecuente de administración de Quimioterapia fue con fines de paliación en 9 pacientes (45%), todas ellas con afección multisistémica. Los esquemas propiamente de quimioterapia fueron muy diversos, sin embargo, podemos concluir que el 68% de los esquemas contenían las drogas más activas en terreno paliativo en cáncer de mama como: antraciclinas, taxanos y antimetabolitos. Con respecto al número de ciclos recibidos se tomaron en cuenta las aplicaciones semanales, sin embargo, en muchos pacientes se utilizó más de 1 esquema y se realizaron ajustes de dosis de acuerdo a tolerancia, por lo que la cifra promedio de ciclos no refleja necesariamente el número de los mismos administrados. Si bien en diversas pacientes se utilizó QT metronómica en un momento en el que no había reportes sobre su uso en cáncer de mama como tratamiento paliativo, sin embargo, desde hace aproximadamente 3 años se han publicado la experiencia con quimioterapia metronómica, pero los reportes son escasos y los resultados diversos.

El tratamiento del cáncer de mama metastásico a ovario comprendió 2 grandes vertientes, tanto el empleo de tratamiento quirúrgico como el empleo de Quimioterapia Intraperitoneal, lo cual tampoco es hasta el momento tratamiento estándar.

La mayoría de las pacientes se llevó a cabo citorreducción óptima en 13 (65%) y con presencia de residual de 1-2 cm en 3 pacientes (15%), en este sentido al menos 4 pacientes (29%) fueron sometidas al menos a 2 procedimientos quirúrgicos como citorreducción de máximo esfuerzo. lo que permitió el empleo de la otra modalidad, QT intraperitoneal en 10 pacientes (50%), de las cuales fueron sometidas en promedio a 13 ciclos; 2 pacientes cursaron con infección el catéter y otro más con disfunción del mismo.

Tanto las drogas utilizadas como los esquemas de quimioterapia empleados a nivel peritoneal fueron en general muy similares, aunque se escogieron de acuerdo a criterio médico. Se emplearon con mayor frecuencia gemcitabine y platino a dosis bajas y en otro caso sólo se utilizó carboplatino. No hay hasta el momento algún tratamiento estándar en este grupo de pacientes.

En general esta modalidad fue bien tolerada, con presencia de toxicidad leve en 9 pacientes y toxicidad G3-4 en sólo 4 de ellos, básicamente neutropenia.

Este análisis valora la respuesta tras el empleo de quimioterapia intraperitoneal en este subgrupo de pacientes, hasta el momento actual hay reportes en la literatura de su uso en el contexto de cáncer de ovario metastásico sometido a citorreducción óptima; antes bien se está generando experiencia a nivel mundial con el empleo de esta modalidad en terreno adyuvante.

Por lo anteriormente expuesto, este estudio tiene el sesgo de tratarse de una revisión retrospectiva, sin embargo, las características de las pacientes analizadas en

este estudio, es decir, mujeres con cáncer de mama que presentan metástasis ováricas son infrecuentes, por lo que difícilmente se podrá realizar un estudio prospectivo.

Aún así, consideramos que aporta información importante, por ejemplo, con respecto a la identificación de este subgrupo de pacientes, la presencia de permeación vascular linfática así como la integridad de la cápsula en ovario hacen suponer la principal vía de diseminación es hematológica, por lo que deberán de ser características histológicas buscadas de forma intencional y de forma prospectiva, realizando una comparación en pacientes con cáncer de ovario primario.

Por otro lado, engloba la importancia de tratamiento multimodal en estas pacientes, si bien se ha reportado que alrededor del 85% de las pacientes fallece 2 años posterior a la progresión a ovario⁽²⁰⁾, de Wall en el 2009 SVG a 2 años del 46%⁽²⁷⁾ Bigori et en el 2010 al reporta SVM de 3 años⁽²⁶⁾. En comparación, nuestro estudio reporta una SVG a 2 años del 45%, se manteniéndose la respuesta durante 17 meses en promedio condicionando una sobrevida global de aproximadamente 73 meses con un rango amplio (1- 204), hubo respuesta completa por imagen en 1 de ellas, superior a lo escasamente reportado (en 1 paciente que fue llevada a citorreducción óptima y en la cual se había documentado solamente metástasis afección transcelómica), por lo que se observa el beneficio del tratamiento multimodal en pacientes paliativas, y en concreto en las pacientes con metástasis a ovario por cáncer de mama. En nuestro estudio, por el tamaño pequeño de la muestra no se alcanzó diferencia estadísticamente significativa con respecto a la SVG y PLE en pacientes con citorreducción óptima en comparación con la citorreducción subóptima, se ha reconocido internacionalmente cada vez el papel fundamental para la SVG que desempeña la citorreducción óptima en estas pacientes^(26,27). Aún así, se presentó progresión en la mayoría 16 casos (80%, falleciendo 14 de ellas (70% del global y 87% de las pacientes con progresión).

En resumen, la presencia de permeación vascular linfática, integridad capsular, el tamaño tumoral menor a 10 cm y afección bilateral son características histopatológicas frecuentes en pacientes con cáncer de mama que presentan metástasis a ovario. Por otro lado, el tratamiento radical en estas pacientes por medio de Citorreducción óptima y QT intravenosa pueden prolongar el periodo libre de enfermedad y la tasa de respuestas. En las pacientes con citorreducción óptima y afección transcelómica puede llegar a considerarse el empleo que quimioterapia intraperitoneal.

12. ANEXO.

RELACIÓN DE EXPEDIENTES, BIOPSIA DE MAMA, MASTECTOMÍA Y CITORREDUCCIÓN DE OVARIO

NOMBRE	EXPEDIEN- TE	BIOPSIA	MASTEC-	CIRUGÍA
		MAMA	TOMÍA	DE
		IC	IC	OVARIO
				IC
1.Mercedes Jurado Martínez	0863286	86-5621	86-5755	2001-2569
2.María Ana Emba Flores	0881805	-----	88-3418	03-2237
3.María Luisa Moreales Mendoza	0983207	-----	99-4995	05-07034
4.María Carbajal Betancourt	0983972	98-8975	01-10954	2001-2574
5.Sofía Vilchis Rosas	071806	7-04875	8-6911	8-06911
6.Teresa Ramírez Sánchez	994937	99-12043	-----	2001-2088
7.Roselda Vázquez Sibaja	0892611	89-4752	89-6762	2002-8466
8.Lucía Montaña Godínez	0993123	99-8077	2000-2694	9-03417
9.Rosa de los Ángeles Carrasco	073925	7-10546	8-08653	8-08653
10.Apolonia Olalde Palacios	044146	04-10120	5-6717	05-06717
11.Ofelia Rodríguez Padrón	032796	03-7972	2004-965	8-06109
12.Natividad Arizmendi Delgado	020678	02-1749	2002-10207	03-2334
13.María Gabriela Herrera Castro	080719	8-01855	8-03071	8-03071
14.María Tránsito Morales Cruz	091167	-----	9-03233	9-05573
15.María Del Pilar Mercado	0991141	00-12353	-----	99-3474
16.Bertha Hernández Villegas	011186	01-3011	01-11482	6-05181
17.Obdulia Hernández Rangel	023975	02-10669	-----	6-04751
18.Francisca Rivera López	090445	90-5758	91-1515	05-11185
19.María Guadalupe Mercado M.	01359	-----	2000-4831	6-10673
20.Clara Lilia Bautista Zaynao	073856	7-10323	8-06948	9-10341

13. BIBLIOGRAFÍA

1. Parkin DM., Bray F., Ferlay J., Pisani P. Global Cancer Statistics 2002, *CA Cancer J Clin* 2005;55:74-108 .
2. Secretaría de Salud. Dirección General de Epidemiología, Registro Histopatológico de las Neoplasias Malignas, 2003.
3. Cummings SR, Lee JS, Luis YL et al. Sex hormones, risk factors and risk of estrogen receptor-positive breast cancer in older women: a long-term prospective study. *Cancer Epidemiol Biomarker Prev* 2005;14:1047-1051.
4. Wooster R, Weber BL: Breast and ovarian cancer. *N Engl J Med* 2003; 348:2339-2347.
5. Abeloff M, Wolff A, Weber B et al. *Abeloff's Clinical Oncology* 4th Ed. Ed. Churchill Livingstone 2008, cap. 95.
6. Arai M, Utsunomiya J, Miki Y. Familiar Breast and ovarian cancers. *Int J Clin Oncol* 2004;9:270-282.
7. Liou W, Hamilton C, Cheung H, et al. Outcomes of women with metachronous breast an ovarian carcinomas. *Gyn Oncol* 2006;103:190-194.
8. Armstrong K, Micco E, Carney A et al. Racial differences in the use of BRCA 1 / 2 testing among women with a history of breast or ovarian cancer. *JAMA* 2005; 293:1729-1736.
9. Peter Devilee; Fattaneh A. Tavassoli (2003). *World Health Organization: Tumours of the Breast and Female Genital Organs*. Oxford [Oxfordshire]: Oxford University Press.
10. Pathological prognostic factors in breast cancer. I. The value of histological grade in breast cancer: experience from a large study with long-term follow-up. Elston CW; Ellis IO, *Histopathology* 1991 Nov;19(5):403-10.
11. Silverstein, MJ, Skinner, KA, et al. Predicting axillary nodal positivity in 2282 patients with breast carcinoma. *World J Surg* 2001; 25: 767.
12. Rosen PP et al. Prognosis in T2N0M0 stage I breast carcinoma: a 20-year follow-up study. *J Clin Oncol* 9 (9): 1650-61, 1991.
13. Harvey JM, Clark GM, Osbourne CK et al. Estrogen receptor status by immunohistochemistry is superior to the ligand-binding assay for predicting response to adjuvant endocrine therapy in breast cancer. *J Clin Oncol* 1999;17:1474.
14. Guidelines for management of breast cancer. *WHO* 2006.
15. Andre F and Puzstai L (2006) Molecular classification of breast cancer: implications for selection of adjuvant chemotherapy *Nat Clin Pract Oncol* 3: 621–632 10.
16. AJCC Cancer Staging Atlas. *American Joint Committee on Cancer*, 2006.
17. Patrick I. Borgen, Arnold D.K. Breast Cancer Disease. Ed. Mc Graw- Hill, USA Landes *Bioscience* 2000; 35:1678-1897.
18. *Ginec Obstet Mex* 2000;68:185-190.
19. Monteagudo C, Merino M, LaPorte N, et al. Value of gross cystic disease fluid protein-15 in distinguishing metastatic breast carcinomas among poorly differentiated neoplasms involving the ovary. *Hum Pathol*. 1991;22:368-372.

20. Antila R, Jalkanen J Heikinheimo. Comparison of secondary and primary ovarian malignancies reveals differences in their pre- and perioperative characteristics. *Gynecologic Oncology* 2006; 101:97-101.
21. Monteagudo C, Merino M, LaPorte N, et al. Value of gross cystic disease fluid protein-15 in distinguishing metastatic breast carcinomas among poorly differentiated neoplasms involving the ovary. *Hum Pathol.* 1991;22:368-372.
22. Moritani S, Ichihara S, Hasegawa M. Serous papillary adenocarcinoma of the female genital organs and invasive micropapillary carcinoma of the breast. Are WT1, CA125 and GCDFP-15 useful in differential diagnosis?. *Hum Pathol.* 2008;39:666-671.
23. Bhargava R, Beriwal S, Dabbs D. Mammaglobin vs GCDFP-15. *Am J Clin Pathol.* 2007;127:103-113.
24. Kanner W, Galgano M, Stoler M, et al. Distinguishing breast carcinoma from mullerian serous carcinoma with mammaglobin and mesothelin. *Int J Gyn Pathol.* 2008;0:1-5.
25. Lee B, Hecht J, Pinkus J, Pinkus G. WT-1, estrogen receptor and progesterone receptor as markers for breast or ovarian primary sites in metastatic adenocarcinoma to body fluids.
26. Bigori V, Morice P, Du Villard et al. Ovarian Metastases from Breast Cancer. *Cancer* 2010 Feb 15;116(14): 799-804.
27. de Waal et al. Secondary Ovarian Malignancies: *Origin and Characteristics*. *Int J Gynecol Cancer* 2009;19: 1160-1165.