

## CONTENIDO

## COMUNICACIONES

▶ Abstract

▶ PDF

▶ Comentarios

▶ Título

▶ Resumen

▶ Introducción

▶ Material

▶ Resultados

▶ Discusión

▶ Conclusiones

▶ Referencias

▶ Imágenes

## CARCINOMA MICROPAPILAR INFILTRANTE DE MAMA: APORTACIÓN DE 12 CASOS Y REVISIÓN DE LA LITERATURA.

*Tejerina E., Hardisson, D., Pérez-Mies B., Simón R. S., Val D., Salinas S., Suárez A.*

*Departamento de Anatomía Patológica. Hospital Universitario La Paz. Madrid, España.*

IV-CVHAP 2001 COMUNICACIÓN-E - 045

Fecha recepción: 15/02/2001

Fecha publicación: 06/02/2001

Evaluación: Ver "Taller de Patología de la Mama"

## RESUMEN

**INTRODUCCIÓN:** El carcinoma micropapilar infiltrante es una rara variante de carcinoma de mama recientemente descrito asociada con alta incidencia de metástasis ganglionares y menor supervivencia que el carcinoma ductal convencional.

**MATERIALES Y MÉTODOS:** Se seleccionaron 12 casos de carcinoma micropapilar infiltrante puro de mama desde 1995 después de revisar todos los casos diagnosticados como carcinoma con diferenciación micropapilar de mama. Los tratamientos incluyeron: mastectomía/tumorectomía/cuadrantectomía y linfadenectomía axilar (9 casos, 2 de los cuales fueron recidivas), biopsia con arpón (2 casos) y mastectomía simple (1 caso). En todos los casos se realizó estudio inmunohistoquímico (RE, RP, p53, Ki-67 y C-erbB-2).

**RESULTADOS:** La edad media fue de 53 años (rango: 33-86 años). El 50% de los tumores fueron estadios pT1, el 25% pT2, el 16,7% pT3 y el 8,3% pT4. Histológicamente, los tumores estaban compuestos por células de morfología poligonal dispuestas formando estructuras papilares de pequeño tamaño rodeadas por un halo claro, inmersas en un estroma reticular o colagenizado. Seis casos mostraron atipia nuclear moderada y 6 atipia marcada; en 7 casos el índice mitótico fue de 5-10 mitosis/10 CGA y en 5 fue >10. En el 91,6% de los casos existió carcinoma intraductal asociado, de patrón micropapilar (72,8%) o sólido-cribiforme de alto grado (27,2%). Patrón inmunohistoquímico: RE + (66,6%); RP + (50%); sobreexpresión de p53 (33%) y de c-erbB-2 (36%); índice de proliferación: 320%. En todos los casos se demostraron metástasis en ganglios linfáticos axilares.

**DISCUSIÓN:** El carcinoma micropapilar infiltrante de mama aparece principalmente en mujeres de edad avanzada. Histológicamente se trata de tumores moderada o pobremente diferenciados, con frecuente carcinoma intraductal asociado. La mayoría de los casos presentan metástasis ganglionares en el momento del diagnóstico. El patrón inmunohistoquímico predominante es: RE (+), RP (+/-), p53 (-) y c-erbB-2 (-), con índice de proliferación celular medio-alto.

**Palabras clave :** carcinoma micropapilar | mama

## IMÁGENES

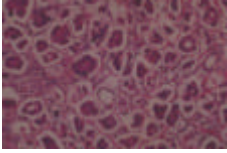


Fig. 1.

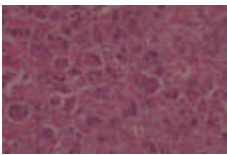


Fig. 2.

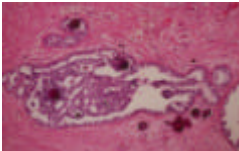


Fig. 3.

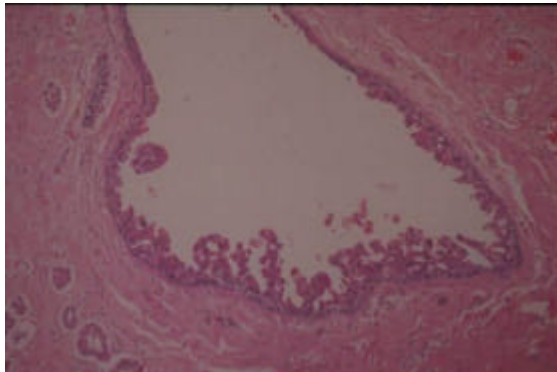


Figura 4.

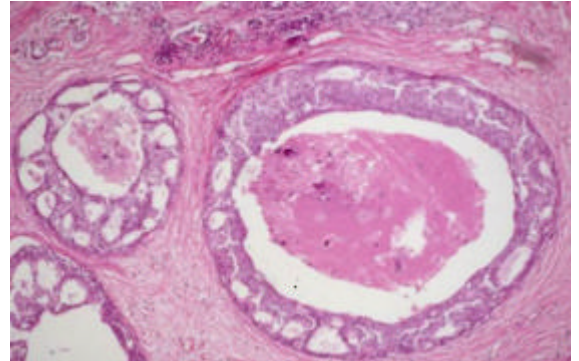


Figura 5.

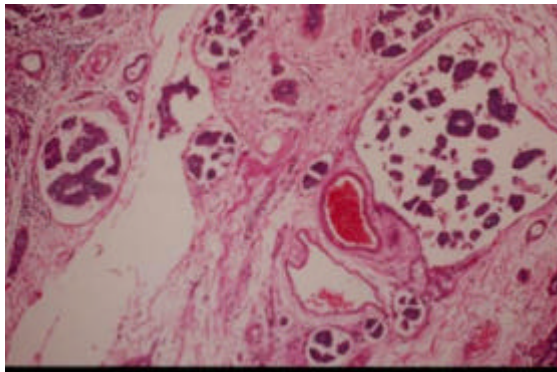


Figura 6.

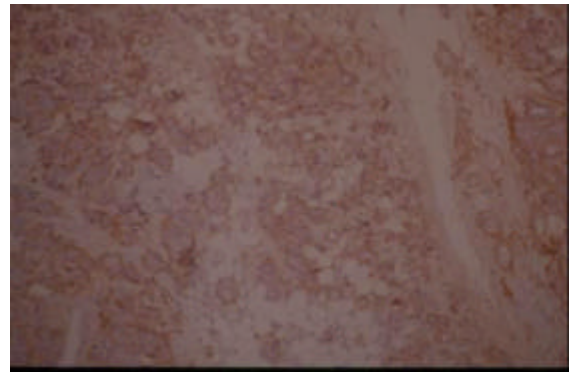


Figura 7.

## INTRODUCCIÓN

Fisher y cols. describieron en 1980 en su estudio del carcinoma papilar infiltrante de mama una variante en la que las células tumorales se agrupaban en mórulas o nidos sólidos que parecían "desprenderse" de las papilas tumorales; esta variante recibió el nombre de "adenomatoide" o "exfoliativa" (13,14). Al ser considerada una variante del carcinoma papilar infiltrante, quedó inicialmente incluida en el grupo de patrones histológicos de buen pronóstico, junto al carcinoma papilar convencional, el carcinoma coloide, el carcinoma tubular y el medular. Posteriormente, Siriaungku y Tavassoli observaron que un porcentaje importante de estos tumores (más de 2/3) mostraban una clara tendencia a la invasión masiva de vasos linfáticos y a las metástasis ganglionares precoces; es entonces cuando esta variante histológica empieza a ser considerada como una entidad con características clínico-patológicas propias y con un pronóstico peor que otras variantes de carcinoma de mama.

## MATERIAL Y METODOS

Con arreglo a los criterios histológicos definidos por Siriaungkul y Tavassoli y Luna-Moré y cols, se seleccionaron del archivo del Departamento los 12 casos diagnosticados como carcinomas micropapilares infiltrantes puros de mama desde enero de 1995. Tres casos eran recidivas de carcinomas previos intervenidos fuera de nuestro centro. Se realizó mastectomía y linfadenectomía axilar en 4 casos (2 de ellas con quimioterapia preoperatoria), tumorectomía en 3 casos (2 de los cuales fueron recidivas), biopsia dirigida con arpón en 2 casos y mastectomía simple y cuadrantectomía en 1 caso cada una. En 2 casos se observaron calcificaciones detectables radiológicamente. Se realizó estudio inmunohistoquímico de todos los casos con los siguientes anticuerpos: receptores de estrógenos (RE), receptores de progesterona (RP), p53, índice de proliferación celular (Ki-67) y sobreexpresión de c-erbB-2.

## RESULTADOS

Los principales datos clínico-patológicos de los casos estudiados se recogen en la Tabla 1. La edad media fue de 53 años (rango: 33-86 años). Macroscópicamente el tamaño tumoral medio fue de 3,04 cm (rango: 0.7- 9.5 cm). El 42% de los casos (5/12) fueron estadios pT1; el 33 % (4/12) estadios pT2; el 16,7% (2/12) estadios pT3 y el 8,3% (1/12) estadios pT4. Ninguno de los casos mostraba necrosis macroscópica.

Histológicamente, los tumores estaban constituidos por células de contorno poligonal o cuboideo dispuestas formando estructuras papilares de pequeño tamaño rodeados por un "halo claro" característico, que se distribuyen uniformemente en un estroma reticular o colagenizado (**Figura 1**). Las células mostraron atipia moderada en un 50% de los casos (grado nuclear intermedio en 6/12 casos) e intensa en otro 50% de casos ( grado nuclear alto en 6/12) (**Figura 2**).

En 7 casos (58.3%) el índice mitótico fue de 5-10 mitosis/10 CGA y en 5 fue >10 (41.7%). En 4/12 casos se identificaron cuerpos de psammoma (**Figura 3**). En ningún caso se observó necrosis tumoral, macro ni microscópicamente. En un 91.6% de los casos (11/12) existió carcinoma intraductal asociado; este componente suponía más del 25% del tumor en un 27.3% de éstos (3/11).

El patrón histológico predominante del componente intraductal fue el micropapilar (72.7% de los casos; 8/11) seguido del patrón cribiforme y/o sólido con necrosis central y alto grado nuclear (27.3% de los casos; 3/11) (**Figura 4, Figura 5**). En 1 caso se encontró carcinoma lobulillar in situ asociado y en otro diferenciación mucóide del componente intraductal. En el 91,7% de los casos (11/12) se observó extensa permeación de los vasos linfáticos por las células tumorales (**Figura 6**). En todos los casos en los que se realizó linfadenectomía axilar (5/12), se demostraron metástasis en ganglios linfáticos axilares.

Con técnicas inmunohistoquímicas se demostró positividad para RE en el 66,6% de los casos (8/12); para RP en el 41.6% (5/12 casos); sobreexpresión de p53 en el 33% de los casos (3/12) y de C-erbB-2 en el 33.4% de los casos (4/12). El índice de proliferación celular osciló entre 3%-20%. En 1 caso se realizó detección de EMA (antígeno epitelial de membrana) (**Figura 7**).

Tabla 1.

### CARACTERÍSTICAS CLÍNICO-PATOLÓGICAS DE LOS CARCINOMAS MICROPAPILARES INFILTRANTES. Hospital Universitario "La Paz"

	Caso 1	Caso 2	Caso 3	Caso 4	Caso 5	Caso 6	Caso 7	Caso 8	Caso 9	Caso10	Caso11	Caso12
<b>E</b>	55	48	47	48	86	33	73	57	49	53	39	44
<b>T</b>	4	3	1,3	3,5	6	9,5	0,1	1,5	0,7	1,2	5	0,7
<b>GH</b>	GII	GII	GII	GII	GIII	GIII	GII	GII	GII	GIII	GII	GIII



<b>La Paz</b>	12	53	0,7-9,5	I:0%	27%	M:73%	91,6%	100%	66,6%	41,6%	33%	3-	33,4%	25%
<b>(1995-2001)</b>		(33-86)		II:67%		S:27%						20%		
				III:33%		C:8,3%								

**Nº:** número de casos. **E:** edad (media y rango). **T:** tamaño del tumor. **GH:** grado histológico (Bloom-Richardson). **CID:** carcinoma intraductal. **Pat CID:** patrón histológico de carcinoma intraductal (**M:** micropapilar. **S:** sólido-cribiforme. **C:** coloide-mucoide) **PVL:** permeación vascular linfática extensa. **N:** metástasis ganglionares. **RE:** receptores de estrógenos. **RP:** receptores de progesterona. **Rec:** recidivas

El carcinoma micropapilar infiltrante es una rara variante de carcinoma infiltrante de mama recientemente descrito, con una incidencia de entre el 2.7% y el 7.5% (1, 2, 12). En las series revisadas, el carcinoma micropapilar infiltrante aparece en mujeres de edad media- alta (> ó =50 años), no superior a la de pacientes con carcinoma infiltrante tipo NOS (2,6). Los rangos de edad recogidos por los distintos autores son muy similares (1-6).

Clínicamente se manifiesta como masa palpable, aumento de densidad tisular o calcificaciones detectables radiográficamente (1-6). El tamaño tumoral oscila entre 1.29 y 7.93 cm, no existiendo diferencias estadísticamente significativas con el tipo NOS (1-6). Algunos autores no encuentran tampoco diferencias en cuanto a la existencia de antecedentes familiares de carcinoma de mama (6). Se describen casos bilaterales y multifocales (5).

Estos tumores están constituidos por células columnares o cuboideas, con citoplasma granular anfófilo o intensamente eosinófilo, que se disponen en grupos de contorno aserrado. Los grupos epiteliales son en su mayoría estructuras micropapilares sin eje fibrovascular reconocible ni células mioepiteliales identificables, sin bien hay también mórulas, nidos sólidos y estructuras pseudotubulares.

Los grupos celulares infiltran de forma difusa sin inducir apenas desmoplasia y aparecen inmersos en un estroma finamente reticular o colagenizado rodeados por un "halo claro" peculiar muy característico. Estos "halos claros" o espacios vacíos que rodean a los nidos tumorales parecen corresponder a artefactos secundarios a la deshidratación; Luna-Moré y cols. describen la presencia ocasional en estos espacios de mucinas ácidas y de mucinas neutras de tipo coloide, bien en trazas, bien en cantidades similares a las descritas en el carcinoma coloide de mama (2,4). Estas mismas sustancias han sido identificadas con técnicas de PAS-Azul Alcian en la superficie periférica de los grupos micropapilares, nidos sólidos y estructuras pseudotubulares del tumor, pero no en las luces ni en la superficie interna de los mismos (2).

Mediante técnicas inmunohistoquímicas se observa expresión de EMA (antígeno epitelial de membrana) en la misma localización; con ello se demuestra que las células se disponen en los grupos radialmente, con polaridad "inversa"; esto es, el polo apical dirigido hacia el estroma y el polo basal dirigido hacia la "luz" del pseudotúbulo o "eje" de la papila (2, 4, 21). Las estructuras "tubulares" serían, pues, micropapilas con eje central ópticamente vacío (2). El estudio ultraestructural confirma este hecho al demostrar la presencia de gran número de microvellosidades en la superficie apical de las células tumorales, independientemente de la morfología de los grupos (2).

Se trata de tumores con un grado de atipia citológica intermedio-alto, predominando los grados histológicos II y III según la clasificación de Bloom-Richardson, con más frecuencia que en otros tipos histológicos de carcinoma infiltrante (1-6). El índice mitótico es igual o superior al de carcinomas infiltrantes tipo NOS de grado histológico similar (6). En las series de Luna-Moré y cols existe un porcentaje llamativamente alto de tumores de bajo grado histológico (GI); diferencias subjetivas en la valoración de la atipia citológica pudieran explicar este hecho (2,4). El componente intraductal es con frecuencia extenso predominando el patrón micropapilar, seguido del sólido y/o cribiforme con necrosis central y alto grado nuclear (2).

Hay cuerpos de psammoma en el 25% de los casos (1-6). La necrosis tumoral es muy infrecuente (1-6). Como en otras variantes de carcinoma de mama, se describen formas puras y mixtas; Luna-Moré y cols los

subclasifica en "predominantemente micropapilares (55% o más de patrón micropapilar) y "minoritariamente micropapilares" (45% o menos de patrón micropapilar) (2,4). La edad media de las pacientes con formas puras o predominantemente micropapilares es superior a la de las pacientes con formas mixtas o minoritarias (2). Además, los tumores con predominio del componente micropapilar son de mayor tamaño.

El patrón inmunohistoquímico habitualmente encontrado es: RE y RP (-); p53(+); c-erbB-2(+) e índice de proliferación celular no superior al 50-60%; Los resultados del estudio inmunohistoquímico comparativo difieren según las series. Luna-Moré (4) no encuentra diferencias significativas entre el carcinoma micropapilar y el tipo NOS en la expresión de receptores de estrógenos y progesterona, p53, c-erbB-2 y bcl-2; confirma además la ya conocida relación directa grado de atipia citológica - sobreexpresión de c-erbB-2 y entre la positividad para receptores de estrógenos y progesterona con la expresión de bcl-2. Confirma también la relación inversa de la sobreexpresión de c-erbB-2 con p53, bcl-2 y receptores de estrógenos y progesterona. Paterakos (6) encuentra en la variante micropapilar tasas de sobreexpresión de c-erbB-2 superiores a las del tipo NOS ; en su serie, además, las formas puras mostraban mayores tasas de sobreexpresión de c-erbB-2 que las formas mixtas.

La explicación de la discrepancia con Luna- Moré parece deberse a la exclusión de los casos mixtos en el análisis comparativo. El diagnóstico diferencial debe hacerse con el carcinoma mucinoso de mama y con las metástasis de carcinoma seroso de ovario.

Son tumores localmente poco avanzados en el momento del diagnóstico (predominio de estadios pT1 y pT2); pese a ello, en todas las series revisadas el carcinoma micropapilar se asocia a extensa invasión vascular linfática con metástasis ganglionares precoces, con una media de 8.8 ganglios afectados al diagnóstico y tasas superiores al NOS (1-6). Este linfotropismo, inicialmente asociado por Petersen a la polaridad celular "inversa", está estrechamente ligado a este tipo histológico, siendo independiente de otros factores como la edad, el tamaño y localización del tumor (más o menos alejado de la axila) y el grado histológico según la clasificación de Bloom-Richardson (2,4,6). Este hecho desaconsejaría la realización de biopsias de ganglio centinela en las pacientes con carcinoma micropapilar (6). En otras series se asocia a tasas inusualmente elevadas de recidivas tumorales en piel y tórax (5). Dada la reciente descripción de esta variante de carcinoma, la brevedad de los periodos de seguimiento (máx: 10 años ) y el pequeño número de casos recogido en las distintas series, los estudios de supervivencia son escasos (2,5,6).

Los factores pronósticos de valor contrastado en el carcinoma infiltrante de mama tipo NOS influyen también de forma significativa en las tasas de mortalidad de los carcinomas micropapilares; así, en ciertas series, las pacientes fallecidas tenían tumores de mayor tamaño, grado histológico mayor, metástasis ganglionares en mayor número (2,6), mayor edad (2), mayores tasas de negatividad para receptores de estrógenos (6), mayor sobreexpresión de c-erbB-2 (4), menores tasas de positividad para p53 (4) e índices mitóticos superiores(6) a los del grupo de supervivientes. Luna-Moré (2) considera esta forma de carcinoma como una variante asociada a metástasis ganglionares tempranas, pero con supervivencias largas tras la cirugía, que resultaría acertada cuando concurren otros factores de mal pronóstico (gran tamaño tumoral, numerosas metástasis ganglionares, atipia citológica alta) comunes a otros tipos histológicos.

## CONCLUSIONES

Este patrón histológico es, por tanto, considerado *per se* como factor predictivo de mal pronóstico , tanto en su forma pura como mixta, si bien en otras series no ha podido confirmarse con el análisis multivariante (2,6). Como causas de este curso desfavorable se incluyen el linfotropismo, la expresión de marcadores de mal pronóstico (c-erbB-2, MIB-1/Ki67 y p53) y la negatividad para RE y RP (5).

**Correspondencia:** Eva Tejerina González. Departamento de Anatomía Patológica. Hospital Universitario La Paz. Madrid, España. mailto:evateje55@hotmail.com

## REFERENCIAS

1. Siriaunkgul S, Tavassoli FA. Invasive micropapillary carcinoma of the breast. *Mod Pathol* 1993. 6;660-662.
2. Luna-More S, González B, Acedo C, Rodrigo I, Luna C. Invasive micropapillary carcinoma of the breast. A new special type of invasive mammary carcinoma. *Pathol Res Pract* 1994. 190: 668-674.
3. Lee AH, Telfer TP, Millis RR. Metastatic breast carcinoma with appearance resembling micropapillary ductal carcinoma in situ. *J Clin Pathol* 1995. 48: 380-382.
4. Luna-More S, De los Santos F, Bretón JJ, Cañadas MA. Estrogen and progesterone receptors, c-erb-2, p-53, and Bcl-2 in thirty-three invasive micropapillary breast carcinoma. *Pathol Res Pract* 1996. 192 : 27-32.
5. Middleton LP, Tressera F, Sobel ME, Bryant BR, Albuquerque A, Grases P, Merino MJ. Infiltrating micropapillary carcinoma of the breast. *Mod Pathol* 1999. 12: 499-504.
6. Paterakos M, Watkin WG, Edgerton SM, Moore DH 2nd, Thor AD. Invasive micropapillary carcinoma of the breast. A prognostic study. *Hum Pathol* 1999.30:1459-1463.
7. Luna-More S, Casquero S, Pérez-Mellado A, Rius F, Weill B, Gornemann I. Importance of estrogen receptors for the behavior of invasive micropapillary carcinoma of the breast. Review of 68 cases with follow-up of 54. *Pathol Res Pract* 2000; 196 :35-39.
8. Kumarasinghe MP, Fernando MS, Sherifdeen AH, Weerasekera K. Cytohistologic features of invasive micropapillary carcinoma in a young female. *Diag Cyt* 2000. 23 :196-198.
9. Khurana KK, Wilbur D, Dawson AE. Fine needle aspiration cytology of invasive micropapillary carcinoma of the breast. A report of two cases. *Act cytol* 1997. 41 :1394-1398.
10. Tresserra F, Grases PJ, Fabregas R, Fernández-Cid A, Dexeus S. Invasive micropapillary carcinoma. Distinct features of a poorly recognized variant of breast carcinoma. *Eur J Gyn Oncol* 1999; 20:205-208.
11. Gentile A, Becette V. Invasive papillary and pseudopapillary (micropapillary) carcinoma of the breast. *Arch Anat Cytol Pathol* 1996;44:225-230.
12. Petersen JL: Breast carcinoma with an unexpected inside out growth pattern, rotation of polarisation associated with angioinvasion. *Pathol Res Pract* 1993.189:780.
13. Fisher ER, Palekar AS, Redmond C, Barton B, Fisher B (1980). Pathologic findings from the National Surgical Adjuvant Breast Project (Protocol 4). Invasive Papillary Cancer . *Am J Clin Pathol* 73:313-322.
14. Fisher ER, Constantino J, Fisher B et al. Pathologic findings from the National Surgical Adjuvant Breast Project (protocol 4): Discriminants for 15-years survival. National Surgical Adjuvant Breast and Bowel Project Investigators. *Cancer* 1993; 71:2141-2150.
15. Elston CW, Ellis IO. Pathologica prognostic factors in breast cancer.I.The value of histological grade in breast cancer: Experience from a large study with long-term follow-up. *Histopathology* 1991; 19:403-410.
16. Thor AD, Moore DH 2nd, Edgerton SM et al. Accumulation of p53 tumor suppressor gene protein: An independent marker of prognosis in breast cancers. *J Natl Cancer Inst* 1992;84:845-855.

17. Thor AD, Berry DA, Budman DR et al. Erb-2, p-53 and the efficacy of adjuvant therapy in lymph node-positive breast cancer. *J Natl Cancer Inst* 1998; 90:1346-1360.
18. Thor AD, Liu S, Moore DH 2nd et al. Comparison of mitotic index, in vitro bromodeoxyuridine labeling and MIB-1 assays to quantitative proliferation in breast cancer. *J Clin Oncol* 1999; 17:470-477.
19. Rosen PP, Oberman HA (1993) Tumors of the Mammary Gland. In: *Atlas of Tumor Pathology Third series, Fascicle 7*: 157-261. Armed Forces Institute of Pathology, Washington DC.
20. Rosen PP (1983) Tumor emboli in intramammary lymphatics in breast carcinoma: Pathologic criteria for diagnosis and clinical significance. *Pathol Ann* 18:215-232.
21. Sloane JP, Ormerod MG (1981) Distribution of epithelium membrane antigen in normal and neoplastic tissues and its value in diagnostic tumor pathology. *Cancer* 47:1786-1795.