

EXPERIENCIA EN CARCINOMAS PAPILARES Y MICROPAPILARES EN CEMIC

Fernando Paesani,* Noelia Garay,* Ayelen Demarco,* Francisco von Stecher,*
Andrea Paparatto,** Mónica Val,*** Gabriel Crimi,* Eduardo Ábalo *

RESUMEN

Objetivo

Evaluar las características de las lesiones papilares malignas diagnosticadas en el Hospital Universitario CEMIC.

Materiales y métodos

Estudio retrospectivo descriptivo de corte transversal. Se evaluaron 19 pacientes con lesiones papilares malignas de la mama. Se analizó la forma de presentación, edad, las características ecográficas y mamográficas y los resultados de anatomía patológica.

Resultados

De 587 pacientes operadas por tumores malignos de mama, 15 presentaron lesiones papilares malignas y 4 carcinomas micropapilares invasivos con una incidencia de 2,55% y 0,68%, respectivamente. Todas las pacientes presentaron hallazgos mamográficos y/o ecográficos que justificaron el estudio histológico. Se realizó tratamiento quirúrgico conservador en el 89,5% de los casos. La mediana del tamaño tumoral fue mayor en las lesiones papilares malignas, siendo la mayoría de éstas de bajo/intermedio grado histológico con receptores positivos (93%) y HER2/neu negativo (86,7%). En el caso de los carcinomas micropapilares invasores, todas las lesiones fueron de intermedio/alto grado histológico, con menor tasa de receptores hormonales positivos y mayor sobreexpresión del HER2/neu.

Conclusiones

La incidencia de tumores papilares en nuestra institución es similar a la descripta por la literatura, con una forma de presentación clínica e imaginológica heterogénea que hace necesario el estudio histopatológico para su diagnóstico.

Palabras claves

Carcinoma papilar de la mama. Carcinoma micropapilar de la mama.

SUMMARY

Objective

To evaluate the characteristics of malignant papillary lesions diagnosed at the Hospital Universitario CEMIC.

* Departamento de Ginecología y Obstetricia. Unidad de Patología Mamaria.

** Servicio de Anatomía Patológica.

*** Departamento de Diagnóstico por Imágenes.

Centro de Educación Médica e Investigaciones Clínicas "Norberto Quirno". CEMIC. Instituto Universitario CEMIC, Buenos Aires, Argentina.

Correo electrónico para el Dr. Fernando Paesani: fernandopaesani@yahoo.com.ar

Materials and methods

Retrospective cross sectional study. We evaluated 19 patients with malignant papillary lesions of the breast. We analyzed the form of presentation, age, sonographic and mammographic features and pathological findings.

Results

Of 587 patients operated for malignant breast tumors, 15 had malignant papillary lesions and 4 had invasive micropapillary carcinomas with an incidence of 2.55% and 0.68%, respectively. All patients had mammographic or ultrasound findings that justified the histological study. Conservative surgery was performed in 89.5% of cases. The average tumor size was higher in malignant papillary lesions with most of these low or intermediate histological grades with 93.0% of positive estrogen receptor and 86.7% of negative HER2/neu. On the contrary, all cases of invasive micropapillary carcinomas were of intermediate or high histological grade with lower rates of positive hormone receptor and greater overexpression of HER2/neu.

Conclusions

The incidence of papillary tumors in our institution is similar to that described in the literature with a heterogeneous clinical and imaging presentation that justifies the histopathology study for diagnosis.

Key words

Papillary carcinoma of the breast. Micropapillary carcinoma of the breast.

INTRODUCCIÓN

Las lesiones papilares de la mama son tumores raros que representan menos del 3% de la patología mamaria e incluyen una variedad de tumores que van desde los papilomas benignos con o sin atipia hasta los carcinomas papilares. Los carcinomas papilares de la mama pueden ser divididos en dos tipos: no invasores e invasores. El carcinoma papilar intraquístico (CPI) representa aproximadamente el 0,5% al 2,0% de los cánceres de mama; y aunque estos tumores pueden ser aislados, muchas mujeres con CPI presentan focos adyacentes de CDIS y/o carcinoma microinvasor.^{1,2}

Si bien ha sido controvertida la diferenciación entre carcinomas papilares invasores y no invasores, esta diferencia está bien establecida y es de crucial significación en cuanto al pronóstico y tratamiento. La edad promedio al diagnóstico es de 60-70 años, y aproximadamente el 50% se localiza en la región central de la mama, presentándose con derrames sanguinolentos por

pezón. Los diagnósticos diferenciales a considerar son las lesiones papilares benignas y los carcinomas medulares y mucinosos. La distinción entre carcinoma y papiloma se determina por las características citológicas e histológicas de la lesión, como así también por la realización de técnicas de IHQ para la demostración de células mioepiteliales, en los casos que así lo requieran. El tratamiento quirúrgico depende de la presencia o ausencia de invasión y del tamaño de la lesión, siendo en la mayoría de los casos conservador. Estos tumores presentan un excelente pronóstico, con baja tasa de metástasis axilares.

Por el contrario, el carcinoma micropapilar invasor (CMPI) descrito por primera vez por Siriaunkgul y Tavasoli en 1993, es una variante del carcinoma ductal invasor que se caracteriza por presentar células neoplásicas pequeñas, con uniones estrechas y dispuestas simulando vasos linfáticos. Esta variedad de tumor tiene una alta frecuencia de metástasis en los ganglios linfáticos axilares (72-93%) y es considerado un tumor agresivo con mal pronóstico.³

El objetivo del presente estudio es evaluar las características de las lesiones papilares malignas diagnosticadas en nuestra institución. Si bien reconocemos que el CPI y el carcinoma papilar infiltrante son tumores con características histológicas diferentes y comportamiento biológico prácticamente opuesto al CMPI, decidimos incluir a estos últimos dada la baja frecuencia de estas lesiones, y serán tratados de maneras separadas.

MATERIALES Y MÉTODOS

Se realizó un estudio retrospectivo descriptivo de corte transversal. A partir de la base de datos del Servicio de Anatomía Patológica se seleccionaron todos los resultados que presentaban lesiones papilares malignas de la mama. Luego se evaluaron las historias clínicas de las pacientes y se analizó la forma de presentación, edad, las características ecográficas y mamográficas y los resultados de anatomía patológica, incluyendo receptores hormonales (RH) y HER2/neu.

Los criterios de inclusión fueron: pacientes que hayan consultado a la sección de Patología Mamaria del Hospital Universitario CEMIC y que presentaron diagnóstico histológico de lesiones papilares malignas y micropapilares entre los años 1999 y 2011.

RESULTADOS

De un total de 587 pacientes operadas por tumores malignos de la mama, encontramos 19 pacientes con la siguiente distribución de tumores: 8 casos de carcinoma papilar infiltrante, 7 casos de carcinoma papilar intraquístico y 4 casos de carcinoma micropapilar invasor. La incidencia de tumores malignos papilares en nuestra población fue del 2,55% y la de CMPI fue de 0,68%. La mediana de edad de las pacientes con diagnóstico de carcinoma papilar fue de 71 años (38 a 89 años) y la de las pacien-

	N° casos
Densidad nodular irregular	7
Densidad con microcalcificaciones	2
Densidad asimétrica	2
Imagen sospechosa sin identificar	5
Sin datos	3

Tabla I. Hallazgos mamográficos.

	N° casos
Nódulo sólido	5
Quiste complejo	5
Sin datos / No se realizó	9

Tabla II. Hallazgos ecográficos.

tes con CMPI fue de 66 años (45 a 83 años). El 25% de todas las pacientes presentaban antecedentes personales o en familiar de primer y segundo grado de cáncer de mama.

Con respecto al diagnóstico, en el 37,0% (7/19) de los casos las pacientes consultaron por haberse detectado un tumor en el autoexamen mamario, en el 31,5% (6/19) fue detectado durante el control clínico y en los casos restantes el hallazgo fue durante el *screening* mamográfico anual. No hubo registro de derrame por pezón en los casos estudiados y no encontramos diferencias en la forma de diagnóstico entre los tipos histológicos. Los hallazgos mamográficos se describen en la Tabla I. Se puede observar que todas las pacientes presentaron una imagen sospechosa que justificaba la biopsia. En la Tabla II se resumen los hallazgos ecográficos. En 4 casos se realizó una punción histológica (*core-biopsy*) con diagnóstico de lesión papilar atípica que posteriormente requirió biopsia quirúrgica.

Con respecto al tratamiento quirúrgico fue conservador en el 89,5% (17 casos) y se realizó mastectomía en el 10,5%. Se realizó evaluación axilar (biopsia ganglio centinela/linfadenectomía) en 11 pacientes, entre las cuales se encontraban incluidas aquellas con CMPI, presentando metástasis en un solo caso que correspondía a estos últimos tumores. Una paciente presenta-

	Tumores papilares malignos	CMPI
Mediana tamaño tumoral (pT) cm	2,2 (0,8-7,0)	1 (0,8-1,5)
Receptores hormonales positivos	93% (14/15)	66% (2/3)
Sobreexpresión de HER2/neu	13,3% (2/15)	33,3% (1/3)
GH 1	40% (6/15)	0%
GH 2	60% (9/15)	75% (3/4)
GH 3	0%	25% (1/4)
Tipos histológicos asociados / componente invasor	CDIS Ca. metaplásico Ca. lobulillar infiltrante CDI CDI	CDI CDI CDI Ca. apocrino
CDIS: Carcinoma ductal in situ. Ca.: Carcinoma. CDI: Carcinoma ductal invasor.		

Tabla III. Características anatomopatológicas.

ba antecedente de cáncer de mama tratado de forma conservadora, con linfadenectomía axilar sin metástasis ganglionares seguida de radioterapia. La misma presentó una recidiva con un carcinoma papilar infiltrante homolateral que fue tratado con mastectomía.

La mediana del tamaño tumoral en la anatomía patológica de los CMPI fue de 1 cm (0,8 a 1,5 cm) y en los tumores papilares fue de 2,2 cm (0,8 a 7,0 cm) presentando el 33,33% de los mismos un tumor asociado. Cuando se evaluó el grado histológico (GH), el estado de los RE y del HER2/neu, observamos que en los tumores papilares malignos el 40% eran GH 1, el 60% eran GH 2, el 93,3% (14/15) presentaba receptores positivos y que el 13,3% (2/15) sobreexpresaban HER2. Por el contrario, al analizar a los CMPI el 75% (3/4) eran GH 2 y el 25% (2/4) GH 3 y sólo contamos con los datos de receptores y HER2/neu en 3 de los 4 casos, constatándose que el 66,6 % (2/3) presentaban receptores negativos y el 33,3% (1/3) sobre-expresaba HER2/neu (Tabla III).

Todas las pacientes con CMPI recibieron tratamiento radiante y el 50% recibió quimioterapia. En los carcinomas papilares el 73,3% (11/15) realizó radioterapia, el 26,0% (4/15) quimioterapia y el 60,0% (9/15) recibió hormono-

terapia. El seguimiento medio fue de 59 meses (4-144 meses) y durante el mismo observamos una recurrencia local y sistémica simultánea a los 24 meses en la paciente con CMPI que presentaba compromiso axilar. El tipo histológico de la recidiva fue carcinoma ductal infiltrante y la paciente falleció a los 36 meses, debido a su enfermedad.

DISCUSIÓN

El carcinoma papilar representa menos del 2% de todos los cánceres de mama y puede ser clasificado como carcinoma papilar intraquístico o como carcinoma papilar infiltrante. Histológicamente la ausencia de una capa uniforme de células mioepiteliales en la porción intraluminal de la lesión sugiere un proceso maligno. Estos tumores debido a que habitualmente presentan sangrado dentro de la cavidad y a su localización central en la mama, pueden dar como síntoma inicial derrame hemático por pezón (22-34%) o bien diagnosticarse por su gran tamaño (2 a 3 cm). La forma de presentación tanto clínica como imaginológica, es variada y una gran cantidad de estos tumores son detectados en el *screening* mamográfico en el cual se observan nódulos grandes redondeados, ovals o po-

lilobulados que tienden a ser circunscriptos. La ecografía revela imágenes redondas sólidas con bordes no siempre bien definidos o bien lesiones quísticas complejas con componente sólido en su interior cuya vascularización puede verse por Doppler color.³⁻⁶ Nosotros observamos una incidencia similar de estas neoplasias con una mediana de tamaño al diagnóstico de 2,2 cm, siendo la imagen nodular en la mamografía y la imagen sólida o mixta en la ecografía, el hallazgo más característico. En estos tumores puede ocurrir la invasión de la cápsula y el diagnóstico de la misma es dificultoso pero necesario. En general el componente invasor de la pared del CPI puede ser una forma especial de un carcinoma tubular, un carcinoma ductal infiltrante (NOS) y, en casos raros, un CMPI. Es importante examinar el tejido que rodea al tumor para determinar la ausencia o la presencia y extensión de un CDIS adyacente. En nuestro estudio encontramos que el 33,3% de las pacientes presentaban otro tipo histológico asociado (Tabla III). Estos tumores tienden a ser tumores de bajo grado y presentan receptores hormonales positivos en la mayoría de los casos; además, presentan un excelente pronóstico con un tratamiento local adecuado. Nassar y col. describieron 19 CPI y no encontraron metástasis en los ganglios linfáticos en ninguna de las 12 pacientes a las cuales le realizaron linfadenectomía axilar. Luego de un seguimiento de 5,7 años las 12 pacientes se encontraban libres de enfermedad y 6 pacientes fallecieron de causas no relacionadas con la enfermedad, indicando que la mayoría de los CPI presentan un comportamiento clínico benigno similar a los carcinomas no invasores.⁷ Existen reportes de casos aislados de metástasis ganglionares en estos tumores, pero aún en estos casos se observó una supervivencia libre de enfermedad específica a 10 años de 100%. Es posible que estos casos se deban a focos de invasión ocultos no detectados en el estudio histopatológico.⁸ En las pacientes con carcinomas papilares con componente invasor es

prudente reportar solamente el tamaño del componente invasor, para realizar una correcta estadificación y evitar así el sobretratamiento que debe adecuarse al de los cánceres de mama infiltrantes.⁹ De la misma manera, en este estudio no encontramos metástasis axilares en ninguna de las pacientes con tumores papilares malignos sometidas a una linfadenectomía.

El término CMPI se refiere a un tipo de carcinoma ductal infiltrante NOS. También se ha reportado la asociación con otras variantes como el carcinoma tubular, mucinoso, papilar o lobulillar. La incidencia del CMPI es de 0,9% a 1,7% de los tumores invasores cuando ocurren solos y hasta un 7,6% cuando se consideran otros tipos de carcinomas. La edad media de presentación es similar a la de las pacientes con carcinoma ductal infiltrante NOS. En general las pacientes se presentan con una masa palpable, una densidad anormal o con microcalcificaciones.¹⁰ Kubota y col.¹¹ realizaron un estudio para identificar las características imaginológicas de los CMPI. Evaluaron a 8 pacientes con CMPI y a 22 pacientes con otros tipos de cánceres infiltrantes. Las características mamográficas más frecuentes fueron nódulos lobulados e irregulares y sólo la mitad de las pacientes presentaban microcalcificaciones de tipo pleomórficas o lineales. Con respecto a las características ecográficas observaron lesiones redondeadas o irregulares, de bordes microlobulados e hipoeoicas que en pocos casos presentaban sombra acústica posterior. Los autores concluyeron en el estudio que el aumento de la captación de contraste de manera irregular en la RNM permite detectar el sitio del CMPI y planear el tratamiento conservador. La mayoría de los CMPI son de grado histológico intermedio o alto, y unos pocos estudios han reportado que un porcentaje alto de estos tumores son receptores para estrógenos (61-90%), progesterona (50-70%) y HER2/neu (54-78%) positivos.⁹ Por otra parte estos tumores están asociados con invasión del espacio linfocascular y una alta incidencia de metástasis

ganglionares con un pobre pronóstico. Nosotros encontramos que la incidencia de los CMPI fue de 0,68% y que éstos presentaban grado histológico intermedio (75%) y alto (25%) con receptores positivos en el 66% de los casos y sobreexpresión HER2/neu en el 33% de los casos. Sólo en este grupo de pacientes encontramos un caso de compromiso ganglionar que posteriormente recidivó y la paciente falleció producto de la enfermedad.

CONCLUSIONES

La incidencia de tumores papilares en nuestra institución es acorde a la descrita por la literatura. Existe gran heterogeneidad en la forma de presentación clínica e imagenológica. Es imprescindible la biopsia quirúrgica para su diagnóstico histopatológico correcto y para constatar la presencia de invasión, o bien tumores asociados. En nuestra población el pronóstico fue excelente en las pacientes con tumores papilares malignos, aunque debemos destacar que la mediana de edad de la población fue alta y el único caso con comportamiento clínico agresivo se encontró en el grupo de CMPI.

REFERENCIAS

1. Fayanju OM, Ritter J, et al. Therapeutic management of intracystic papillary carcinoma of the breast: the roles of radiation and endocrine therapy. *Am J Surg* 2007; 194: 479-500.
2. Brookes MJ, Bourke AG. Radiological appearance of papillary breast lesions. *Clin Radiol* 2008; 63: 1265-1273.
3. Ibarra JA. Papillary lesions of the breast. *Breast J* 2006; 12(3): 237-251.
4. Lam WW, Chu WC, Tang AP, Tse G, Ma TK. Role of radiologic features in the management of papillary lesions of the breast. *AJR Am J Roentgenol* 2006; 186: 1322-1327.
5. Muttarak M, Lerttumnongtum P, Chaiwun B, Peh WC. Spectrum of papillary lesions of the breast: Clinical, imaging and pathologic correlation. *AJR Am J Roentgenol* 2008; 191: 700-707.
6. Ganesan S, Karthic G, Joshi M, Damodaran V. Ultrasound spectrum in intraductal papillary neoplasms of the breast. *Br J Radiol* 2006; 79: 843-849.
7. Nassar H, Qureshi H, Volkanadsay N, Visscher D. Clinicopathologic analysis of solid papillary carcinoma of the breast and associated invasive carcinomas. *Am J Surg Pathol* 2006; 30(4): 501-507.
8. Ueng SH, Mezzeti T, Tavassoli FA. Papillary neoplasms of the breast: A review. *Arch Pathol Lab Med* 2009; 133: 893-907.
9. Collins LC, Schnitt SJ. Papillary lesions of the breast: selected diagnostic and management issues. *Histopathology* 2008; 52: 20-29.
10. Kamitani K, Kamitani T, Ono M, Toyoshima S, Mitsuyama S. Ultrasonographic findings of invasive micropapillary carcinoma of the breast: correlation between internal echogenicity and histological findings. *Breast Cancer*, July 2011.
11. Kubota K, Ogawa Y, Nishioka A, et al. Radiological Imaging features of invasive micropapillary carcinoma of the breast and axillary lymph nodes. *Oncol Rep* 2008; 20: 1143-1147.

DEBATE

Dr. Etkin: Quería felicitarlos por el trabajo, pero me quedó un poco confuso el concepto. Ustedes al principio del relato dijeron que no encontraron ningún caso de derrame por el pezón. Pero más tarde dicen que encontraron un 22% a un 34%.

Dr. Paesani: Eso es lo descrito en la literatura. En nuestras pacientes, nunca. Llama la atención.

Dr. Etkin: Llama la atención, porque justamente el derrame sanguinolento por el pezón habitualmente se encontró en una patología como el papiloma intraductal benigno.

Paesani: En estos casos no.