



## CARCINOMA MICROPAPILAR INVASOR DE MAMA. PRESENTACIÓN DE 6 CASOS.

**PEDRO DE LLANO\***, **ALICIA CORDOBA\***, **ION ARICETA\*\***, **RAQUEL BELOQUI\***, **MARÍA ASUNCIÓN ARRECHEA\***, **JOSE MARÍA MARTÍNEZ-PEÑUELA\*\*\***

\* SERVICIO DE ANATOMÍA PATOLÓGICA. HOSPITAL DE NAVARRA ESPAÑA

\*\* HOSPITAL DE NAVARRA ESPAÑA

\*\*\* SEVICIO DE ANATOMÍA PATOLÓGICA. HOSPITAL DE NAVARRA ESPAÑA

### Resumen

#### INTRODUCCIÓN

El carcinoma micropapilar invasor de mama es un tumor poco frecuente, constituyendo menos del 2% de los carcinomas invasivos de mama. Fue descrito por Tavassoli en 1993. Se han descrito carcinomas de patrón micropapilar en otras localizaciones como pulmón, vejiga y glándulas salivares menores.

#### MATERIAL Y METODO:

Presentamos 6 casos de carcinoma micropapilar invasor de mama. Se estudian los datos clínicos y la evolución, así como los hallazgos histopatológicos e inmunohistoquímicos.

#### RESULTADOS:

La media de edad de los pacientes es de 65 años. El tamaño medio del tumor es de 2,8 cms. Los bordes resultaron afectados en el 50% de los casos, afectación de la piel en el 33% y presencia de linfangitis carcinomatosa en el 100% de los casos. Los ganglios estaban infiltrados en el 83% de las pacientes y en los tres casos que se realizó ganglio centinela, éste fue positivo en dos de ellos. Todos los carcinomas micropapilares resultaron positivos para receptores de estrógeno y Bcl-2. El 66% fueron positivos para C-erbB2 y el 83% para P53. Sólo en uno de los casos presentados se evidencia amplificación para el gen erbB-2.

El periodo medio de seguimiento es de 43 meses, estando sanas y sin signos de enfermedad 5 de las pacientes. Sólo una paciente tiene metástasis óseas 18 años después del diagnóstico.

#### CONCLUSIONES:

El carcinoma micropapilar invasor de mama muestra una discordancia entre su aspecto morfológico que sugiere baja agresividad y un comportamiento clínico muy agresivo:

1. Aspectos morfológico ( bajo grado ): baja atíпия nuclear, bajo pleomorfismo celular, pocas mitosis, receptores + en el 100%, sin amplificación de C-erbB2.
2. Comportamiento clínico muy agresivo: 100% de nuestros casos con linfangitis carcinomatosa, y 100% afectación ganglionar incluso en tumores pequeños.

### Introducción

El carcinoma micropapilar invasivo de mama (CMIM) es una variante agresiva y poco frecuente de carcinoma de mama. Fue descrito por primera vez en 1980 en el National Surgical Adjuvant Breast and Bowel Project. Posteriormente Tavassoli en 1993 definió sus características histológicas.

El CMIM se caracteriza por su tendencia linfotrópica, alta incidencia de metástasis en ganglios axilares, independientemente del tamaño del tumor, así como un pronóstico clínico desfavorable.

Se han descrito carcinomas de patrón micropapilar en otras localizaciones además de la mama, como en el pulmón, vejiga y glándulas salivares menores.

## Material y Métodos

Presentamos seis casos de CMIM estudiando los datos clínicos, la evolución y los hallazgos histopatológicos e inmunohistoquímicos.

Se recogen los siguientes datos de cada paciente: edad en el momento del diagnóstico, tipo de cirugía, tamaño del tumor, presencia de invasión de vasos linfáticos, ganglio centinela, metástasis en ganglios axilares y tiempo de seguimiento.

Se realizan las siguientes técnicas de inmunohistoquímica: receptores de estrógeno y progesterona, Bcl-2, P53, CerbB2 / FISH, MUC-1 y E-cadherina.

## Resultados

Todos los casos presentados corresponden a mujeres. La media de edad es de 65 años con un rango de 52-89 años. El tamaño medio del tumor es de 2,8 cm. El período de seguimiento medio es de 43 meses, en el cual cinco de las pacientes se encuentran libres de enfermedad y sólo una paciente tiene metástasis óseas 18 años después del diagnóstico.

Histológicamente todos los casos se caracterizaban por presentar estructuras pseudopapilares revestidas por células de tamaño medio, cúbicas, con núcleos en posición central, redondos u ovalados, con ocasionales nucleolos y ligera desproporción núcleo/citoplasmática. Los citoplasmas eran eosinofílicos y bien delimitados. El pleomorfismo era moderado y el índice de mitosis medio a bajo. Las pseudopapilas presentaban una luz central y en la periferia (Fig.1 y 2). El estroma era fibrohistiocitario. En todos los casos se observaban focos de carcinoma intraductal in situ. Excepto uno de los casos, todos los restantes presentaban metástasis en ganglios linfáticos (Fig.3).

Los resultados de la inmunohistoquímica realizada se muestran en la tabla 2. MUC-1 se expresaba únicamente en la superficie basal de las células neoplásicas (Fig.5), mientras que la E-cadherina mostraba ausencia de expresión en la superficie basal de la membrana citoplasmática de las células tumorales (Fig.6).

	EDAD	TIPO CIRUGÍA	TAMAÑO TUMOR (cm)	LINFANGITIS	GANGLIO CENTINELA	GANGLIOS LINF. AXILARES	PERÍODO SEGUIMIENTO Y EVOLUCIÓN
CASO 1	89	MT	6	SI		+	18,2 meses (sin enfermedad)
CASO 2	64	MT	3.2	SI		+	4 meses (sin enfermedad)
CASO 3	66	RS	1.2	SI	+	+	9,5 meses (sin enfermedad)
CASO 4	62	RS	0.5	SI	-		3 meses (sin enfermedad)
CASO 5	52	RS	1.8	SI	+	+	15,1 meses (sin enfermedad)
CASO 6	61	MT	6	SI		+	18 años (metástasis óseas)

MT: mastectomía total; RS: resección segmentaria

IHQ				
	R.E / P	Bcl - 2	P 53	C - erb B 2 / FISH
CASO 1	+ / +	+	-	-
CASO 2	+ / +	+	+	+ / -
CASO 3	++ / ++	+	+	++ / -
CASO 4	++ / ++	+	+	-
CASO 5	+++ / +++	+	-	+ / -
CASO 6	+ / +	+	+	+ / +

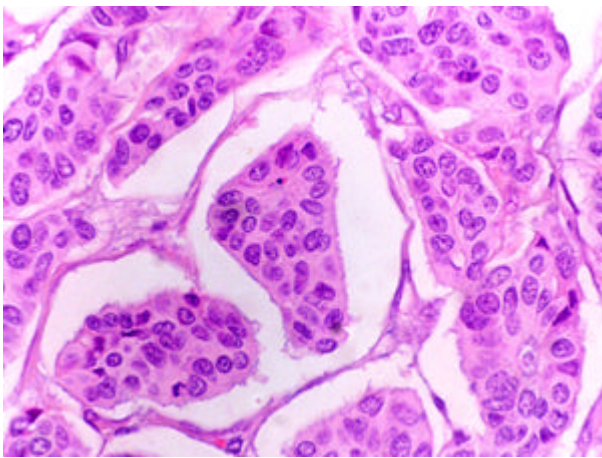


FIG. 2 -

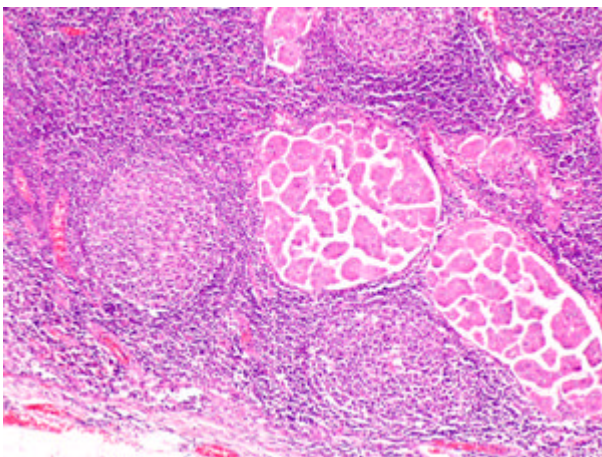


FIG.3 - Metástasis en ganglio linfático, manteniendo el patrón micropapilar

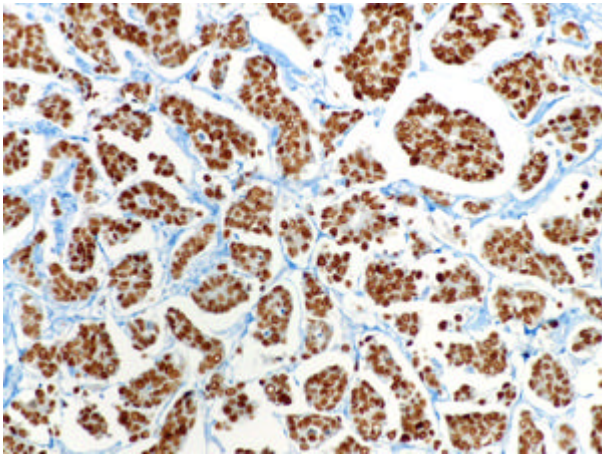


Fig.4 - R.Estrógeno

---

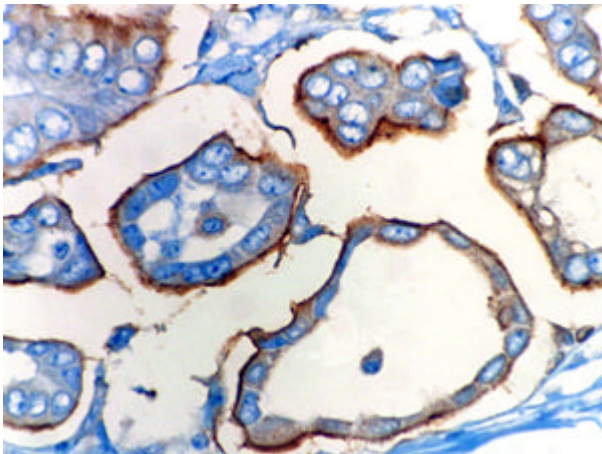


FIG.5 - MUC-1

---

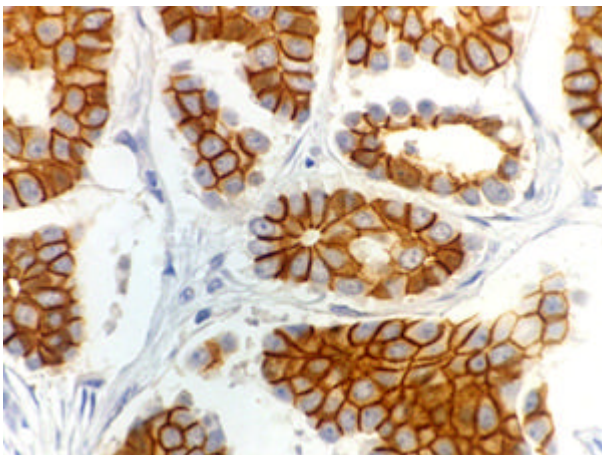


FIG.6 - E-cadherina

---

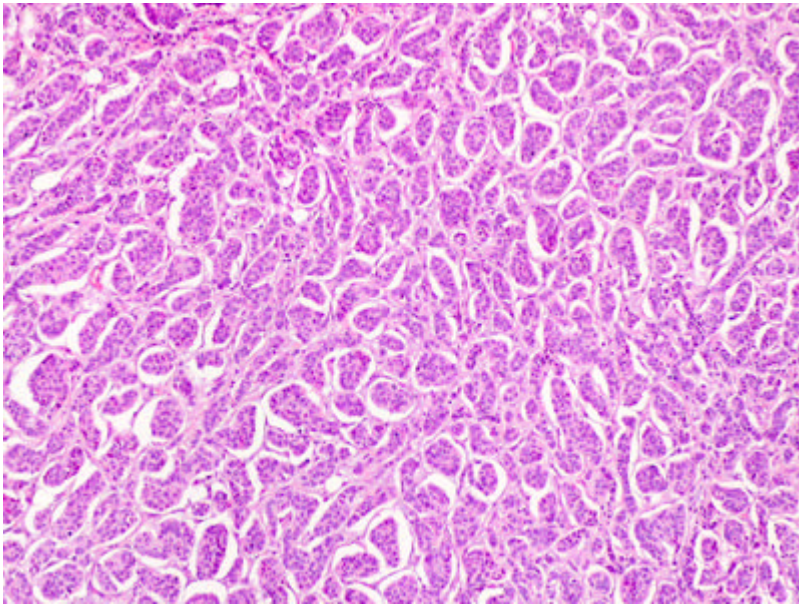


FIG.1 -

## Discusión

### COMENTARIO

El CMIM constituye menos del 2% de todos los carcinomas de mama invasivos. En su forma pura es muy infrecuente y focos de patrón micropapilar se han observado en el 3 -6% de los carcinomas de mama invasivos de tipo común.

Afecta al mismo rango de edad que los carcinomas ductales invasivos, con una media de edad de 55 años. El tamaño varía entre 0,1-10 cm (tamaño medio de 2,6 cm).

Generalmente se presentan como una masa sólida similar a los carcinomas ductales comunes, con metástasis en los ganglios linfáticos axilares en el momento del diagnóstico en más 70% de los casos.

Este tumor se caracteriza por presentar acúmulos de estructuras pseudopapilares con ausencia de tallos fibrovasculares, inmersas en espacios vacíos, claros, que semejan vasos linfáticos dilatados. A menudo los acúmulos de células tumorales pueden mostrar estructuras tubulares en el centro. El estroma es esponjoso y está constituido por bandas de tejido fibroso con reacción desmoplásica escasa o ausente. Es frecuente encontrar cuerpos de psammoma.

Se cree que la morfología característica del CMIM es debida a una inversión de la polaridad de las células tumorales, adquiriendo la superficie basal de las células propiedades secretoras apicales. Glicoproteínas como la MUC-1, en estos casos, se expresan exclusivamente en la superficie basal de las células neoplásicas. Esta inversión de la polarización facilitaría la secreción por parte de las células tumorales de moléculas responsables de la invasión vascular y estromal y explicaría la agresividad de este tumor. Así mismo se observa una ausencia de la expresión de la E-cadherina en la superficie basal de la membrana citoplasmática de las células neoplásicas.

Estudios recientes de hibridación genética demuestran una pérdida de genes en el brazo corto del cromosoma 8 en los casos de CMIM.

El diagnóstico diferencial debe realizarse con otros tipos de carcinoma primario de mama ( Ca. Papilar invasivo, Ca. Coloide), metástasis de otros tumores como el adenocarcinoma seroso papilar de ovario, carcinoma de urotelio micropapilar y adenocarcinoma micropapilar de pulmón.

Otra característica significativa de este tumor son las frecuentes recidivas locales y la extensión extraganglionar a la pared torácica, área supraclavicular, etc. Esta variante de carcinoma de mama muestra alta tasa de recidiva y un intervalo libre de enfermedad corto. La tasa de mortalidad es del 43%. Sin embargo comparándolo con pacientes con carcinoma ductal infiltrante común, con igual número de metástasis ganglionares, la tasa de supervivencia es similar.

### **Bibliografía**

Pettinato G, Manivel CJ, Panico L, Sparano L, Petrella G: Invasive micropapillary carcinoma of the breast: clinicopathologic study of 62 cases of a poorly recognized variant with highly aggressive behavior. *Am J Clin Pathol.* 2004; 121(6):857-66.

Zekioglu O, Erhan Y, Ciris M, Bayramoglu H, Ozademir N: Invasive micropapillary carcinoma of the breast: high incidence of lymph node metastasis with extranodal extension and its immunohistochemical profile compared with invasive ductal carcinoma. *Histopathology.* 2004; 44(1):18-23

Nassar H.: Carcinomas with micropapillary morphology: clinical significance and current concepts. *Adv Anat Pathol.* 2004; 11(6):297-303

Nassar H, Pansare V, Zhang H, Che M, Sakr W, Ali-Fehmi R, Grignon D, Sarkar F, Cheng J, Adsay V: Pathogenesis of invasive micropapillary carcinoma: role of MUC1 glycoprotein. *Mod Pathol.* 2004; 17(9):1045-105

Thor AD, Eng C, Devries S, Paterakos M, Watkin WG, Edgerton S, Moore DH, Ezzell J, Waldman FM: Invasive micropapillary carcinoma of the breast is associated with chromosome 8 abnormalities detected by comparative genomic hybridization. *Hum Pathol.* 2002; 33(6):628-31