

CARCINOMA MICROPAPILAR INVASIVO DE MAMA NUESTRA EXPERIENCIA EN EL HOSPITAL DE CLÍNICAS JOSÉ DE SAN MARTÍN

Flavia Ward,* Gabriela Avendaño,* Florencia Iguace,* José Bugarin,* Rodolfo Pepe,*
Ana Pedro,* Jorge Lebrón,* Lucía Cardinal,** Ana García,** Florencia García
Kamermann,** María Forno,*** Lili Díaz,** Gustavo Cortese.*

RESUMEN

Introducción

El carcinoma micropapilar invasivo de la mama (CMI) es una variante agresiva poco frecuente caracterizada por gran linfotropismo y alta frecuencia de metástasis ganglionares. Se correlaciona con tumores con alto grado histológico. La expresión de receptores hormonales es similar al carcinoma ductal y el HER2/neu se encuentra elevado en mayor proporción.

Objetivos

Describir nuestra experiencia con los casos de CMI diagnosticados en el servicio del hospital, detallando los factores de pronóstico y predicción de tratamientos presentes en cada caso.

Material y métodos

Se analizaron 26 casos de CMI diagnosticados entre los años 2000 y 2012 en la Sección Patología Mamaria del Hospital de Clínicas José de San Martín.

Resultados

De 878 pacientes, 26 casos presentaron CMI (2,96%), edad media de 66 años (37-87 años). El tamaño tumoral varió de 0,4 a 10,0 cm (mediana de 2,1 cm). El 47,6% se presentaron clínicamente como estadio III; 12 casos eran G2 (46,1%) y 14 casos G3 (53,9%). Presentó invasión linfovascular el 73% de los casos. Presentaron compromiso ganglionar 13/19 pacientes (68,4%). Los receptores de estrógeno fueron positivos en el 100% de los casos y los de progesterona en el 63,6%. El HER2/neu fue positivo en 30% de los casos (6/20). El Ki67 fue evaluado en 6 casos, siendo positivo en el 50% (3 casos).

Conclusión

El CMI se manifiesta como un tumor altamente agresivo. Se presenta clínicamente con estadios avanzados, alto grado histológico y marcada invasión linfovascular del estroma, alta expresión positiva para receptores hormonales y un nivel algo superior, con respecto al carcinoma ductal, de inmunorreactividad para HER2/neu (30% vs. 15%).

Palabras clave

Carcinoma micropapilar invasivo. Cáncer mamario.

* Sección Patología Mamaria de la División Ginecología del Hospital de Clínicas José de San Martín.

** División Anatomía Patológica del Hospital de Clínicas José de San Martín.

*** Hospital Municipal de Vicente López Dr. Bernardo Houssay.

Correo electrónico de la Dra. Flavia Ward: fp_ward@yahoo.com.ar

SUMMARY

Introduction

The invasive micropapillary carcinoma of the breast (IMC) is a rare aggressive variant characterized by high frequency of lymphotropism and lymph node metastases. It is correlated with high histological grade tumors. The hormone receptor expression is similar to ductal carcinoma and HER2/neu is elevated to a greater extent.

Objective

To describe our experience in IMC and to detail the presence of prognostic and treatment predictive factors.

Material and methods

We analyzed 26 cases of IMC diagnosed between 2000 and 2012 in Breast Pathology Section of Hospital de Clínicas José de San Martín.

Results

Of 878 patients, 26 cases had IMC (2.96%), mean age 66 years (37-87 years). Tumor size ranged from 0.4 to 10 cm (mean 2.1 cm). The 47.6% presented clinically as stage III. Were 12 cases G2 (46.1%) and 14 cases G3 (54.9%). Lymphovascular invasion was showed in 73% of cases. Had nodal involvement 13/19 patients (68.4%). Estrogen receptors were positive in 100% of cases and 63.6% were positive progesterone. The HER2/neu were positive in 30% of cases (6/20). The Ki67 was evaluated in 6 patients being positive in 50% (3 cases).

Conclusion

The IMC is manifested as a highly aggressive tumor. Presents clinically with advanced stages, high histologic grade and marked lymphovascular invasion, high positivity for hormone receptors and a somewhat higher level, compared to ductal carcinoma, for HER2/neu (30% vs. 15%).

Key words

Invasive micropapillary carcinoma. Breast cancer.

INTRODUCCIÓN

Es sabido que el epitelio mamario puede originar diversos tipos de carcinomas con diferentes morfologías y comportamientos biológicos.¹ El cáncer de mama invasivo NST (del inglés, non-specific type o de tipo no específico), es la variante más frecuente de todos los tipos histológicos conocidos.² Si bien el estadio tumoral al momento del diagnóstico sigue siendo el principal factor de pronóstico en el cáncer de mama, existen tipos histológicos específicos que connotan un mejor o peor pronóstico, dependiendo del mismo. Aquellos de mejor pronóstico, con mayor supervivencia y menor tasa de recurren-

cia incluyen el mucinoso, papilar, cribiforme y tubular. Otras variantes como el apocrino, se caracterizan por presentar una histología desfavorable, y por ende peor pronóstico y supervivencia global.^{3,4}

El carcinoma micropapilar invasivo de la mama (CMI) es una variante agresiva poco frecuente, con características histológicas especiales. Fue descrito por primera vez en 1991 en una serie de 37 pacientes, identificado como pseudopapilar por su parecido al carcinoma seroso papilar de origen mülleriano,⁵ e incorporado en la clasificación de la Organización Mundial de la Salud en el 2003.⁶ Su frecuencia oscila entre el 1% y el 6% de todos los carcinomas de

la mama. Representa una variante más agresiva debido a su gran linfotropismo, con alta incidencia de metástasis ganglionares al momento del diagnóstico. La frecuencia de invasión ganglionar oscila del 60% al 90%. Esta afinidad linfovascular es independiente del porcentaje del componente micropapilar y del tamaño tumoral.⁷

Los métodos de diagnóstico por imágenes no muestran diferencias con respecto al carcinoma invasor NST; sí denotan imágenes sugestivas de malignidad en mayor proporción.⁷

Macroscópicamente, no se describen grandes diferencias con respecto al carcinoma ductal usual, aunque sí se lo relacionó con un mayor tamaño tumoral. Microscópicamente se caracteriza por presentar acúmulos de estructuras pseudopapilares con ausencia de tallos fibrovasculares, inmersas en espacios vacíos, claros. A menudo los acúmulos de células tumorales pueden mostrar estructuras tubulares en el centro. El estroma es edematoso y está constituido por bandas de tejido fibroso con reacción desmoplásica escasa o ausente. Es frecuente encontrar cuerpos de psamoma. Se correlacionan con tumores con alto grado histológico. El porcentaje del componente micropapilar es altamente variable y se entremezcla con el ductal usual u otras variantes específicas.⁸

La expresión de los biomarcadores es variable, no muestra diferencias significativas con respecto al carcinoma invasivo NST en la expresión de receptores de estrógeno y progesterona. Para el caso del HER2/neu en cambio, se encontraría elevado en mayor proporción en el carcinoma micropapilar, lo que se manifiesta en el mayor índice de recidiva local y progresión a distancia que presentan estos tumores.⁸

OBJETIVO

El objetivo del presente trabajo es realizar una descripción de los casos de carcinoma micropapilar invasivo diagnosticados en la Sección

Patología Mamaria de nuestro hospital, detallando los factores de pronóstico (tamaño tumoral al momento del diagnóstico, grado histológico, invasión linfovascular, metástasis de ganglios linfáticos) y de predicción de respuesta a tratamientos utilizados en la práctica diaria (receptores hormonales, HER2/neu, Ki67). Asimismo, realizar una revisión bibliográfica de este tipo de tumores, analizando los posibles factores de predicción y pronóstico posibles de ser utilizados en un futuro.

MATERIAL Y MÉTODOS

Se revisaron 878 historias clínicas de pacientes atendidas con diagnóstico de cáncer de mama en la Sección Patología Mamaria de la División Ginecología del Hospital de Clínicas José de San Martín desde el 1° de enero del 2000 al 31 de agosto del 2012, de las cuales 26 historias corresponden a casos de pacientes con diagnóstico de carcinoma micropapilar invasivo de mama. Se analizaron los datos procedentes de las historias clínicas de la sección, se evaluó el material de biopsias provenientes de piezas de mastectomías, cuadrantectomías de mama, punciones diagnósticas y material enviado para consulta de tacos al Servicio de Anatomía Patológica, con técnica de inclusión en parafina y tinción con hematoxilina-eosina.

Se consideró como carcinoma micropapilar invasivo a todo aquel carcinoma de mama que presentara, en forma pura o en combinación con carcinoma invasivo no específico, acúmulos de estructuras pseudopapilares con ausencia de tallos fibrovasculares, inmersas en espacios vacíos, claros, rodeados de estroma edematoso constituido por bandas de tejido fibroso, con reacción desmoplásica escasa o ausente.⁸ Se determinaron que los CMI puros corresponden a aquéllos con más del 90% de carcinoma micropapilar. El grado histológico se evaluó de acuerdo al score de Nottingham siendo G1 score 3, 4 y 5; G2 score 6 y 7; y G3 score 8 y 9.

Determinación de receptores hormonales

La determinación de los receptores hormonales para estrógeno y progesterona se realizó mediante la utilización del anticuerpo monoclonal Dako clon 1D5 dilución 1/80 para el receptor de estrógeno y del anticuerpo monoclonal Dako clon PRG 636 dilución 1/450 para el receptor de progesterona, con recuperación antigénica con citrato pH 6 utilizando sistema de detección concentrado de Biogenex dilución 1/60 y tinción con diamino bencidina (DAB); lectura con microscopio óptico efectuando el conteo de núcleos con tinción positiva cada 100 células de carcinoma infiltrante en no menos de 5 campos de 400 aumentos (40x). Se consideran como resultado positivo todos los valores mayores del 1% de acuerdo a las normas del Colegio Americano de Patólogos (CAP).

Determinación de HER2/neu

La sobreexpresión de HER2/neu se evalúa mediante la utilización de anticuerpos monoclonales por inmunohistoquímica en primera instancia y, si fuere necesario, se confirma con técnica de FISH (fluorescent in-situ hybridization). Se realiza determinación de HER2/neu mediante la utilización de anticuerpos monoclonales con recuperación antigénica con citrato pH 6 utilizando sistema de detección concentrado de Biogenex dilución 1/60 y tinción con diamino bencidina (DAB); lectura con microscopio óptico efectuando el conteo de núcleos con tinción positiva cada 100 células de carcinoma infiltrante en no menos de 5 campos de 400 aumentos (40x). El HER2/neu se diagnostica mediante un score de 0, 1+, 2++ o 3+++ , de acuerdo al patrón de tinción de la membrana celular y al porcentaje de células que tiñen con el anticuerpo monoclonal, siendo 0 sin marcación; 1+ débil marcación, membrana incompleta; 2++ moderada marcación, membrana completa mayor al 30% de las células; 3+++ marcación inten-

sa, membrana completa mayor al 30% de las células. Los resultados 0 y 1+ se consideran negativos, 2++ dudoso y 3+++ positivo. El resultado 2++ dudoso, requiere confirmación con técnica de FISH. Se considerará un resultado amplificado cuando la ratio de HIS (señales del gen HER2 frente a señales del cromosoma 17) sea mayor de 2,2.

Determinación de Ki67

Se realiza determinación de Ki67 (índice de proliferación) mediante la utilización de anticuerpos monoclonales con recuperación antigénica con citrato pH 6 utilizando sistema de detección concentrado de Biogenex dilución 1/60 y tinción con diamino bencidina (DAB); lectura con microscopio óptico efectuando el conteo de núcleos con tinción positiva cada 100 células de carcinoma infiltrante en no menos de 5 campos de 400 aumentos (400x). Se considera como valor de corte la tinción nuclear mayor al 14% de las células.

Se realizará un estudio descriptivo de tipo serie de casos.

RESULTADOS

De un total de 878 pacientes atendidas en el Servicio de Patología Mamaria con diagnóstico de cáncer de mama, 26 pacientes presentaron carcinoma micropapilar invasivo (CMI) (2,96%). Todos los casos fueron mujeres, con una edad media de presentación de 66 años (37-87 años). El CMI puro se encontró presente en 5 casos (19,2%) y el patrón mixto en 21 casos (80,8%).

El tamaño tumoral al momento del examen inicial varió de 0,4 a 10,0 cm, con un tamaño medio de 2,1 cm. La distribución por tamaño tumoral se observó de la manera que se indica en la Tabla I.

La mayor parte de las pacientes se presentó clínicamente con un estadio III (47,6%). Los es-

Tamaño	Puro	Mixto	Total
<1 cm	2	4	6
1-2 cm	1	6	7
>2 cm	2	11	13
TOTAL	5	21	26

Tabla I. Distribución por tamaño tumoral de las pacientes con carcinoma micropapilar invasivo.

tadios clínicos de presentación se distribuyeron como se ilustra en la Tabla II.

En nuestra serie no se presentó ningún tumor G1; 12 casos eran G2 (46,1%); y 14 casos correspondieron a tumores G3 (53,9%). La invasión linfovascular se encontró presente en el 73% de los casos (19 pacientes) mientras que en el 27% no se ha identificado compromiso linfático (7 pacientes).

El compromiso ganglionar pudo ser evaluado en 19 de los 26 casos. De los 7 casos no evaluados, 3 correspondieron a pacientes que tenían vaciamiento axilar completo previo y 4 pacientes a material analizado en consulta (biopsias realizadas fuera del hospital). La incidencia de ganglios linfáticos positivos fue del 68,4% (13 pacientes), de los cuales en una paciente se realizó sólo la biopsia de un ganglio clínicamente positivo y se desconoce el estatus ganglionar. De los 12 casos restantes, 4 pacientes presentaron de 1-3 ganglios positivos (33,3%) y 8 pacientes tuvieron más de 3 ganglios comprometidos (66,7%).

	Nº de casos (%)	Subestadios	
		nº de casos (%)	
Estadio I	4 (19,1%)		
Estadio II	5 (23,8%)	A	4 (19,1%)
		B	1 (4,8%)
Estadio III	10 (47,6%)	A	8 (38,0%)
		B	2 (9,5%)
Estadio IV	2 (9,5%)		

Tabla II. Distribución por estadios de las pacientes con carcinoma micropapilar invasivo.

El análisis inmunohistoquímico que se le realizó a estos tumores involucró a los receptores hormonales, el HER2/neu y en algunos casos el Ki67. De un total de 26 casos, sólo a 3 casos no se les realizaron receptores hormonales, por tratarse de material remitido en consulta y en un caso no se encontraron datos al respecto. De los 22 casos restantes, el 100% presentaban receptores de estrógeno (RE) positivo (22 pacientes) y 14 casos además presentaron receptor de progesterona (RP) positivo (63,6%). La determinación de HER2/neu se realizó en 20 de las 26 pacientes. De los 6 casos a los que no se le realizó dicha determinación, 3 casos correspondieron a material de consulta y en los 3 casos restantes no se encontraron datos de la solicitud. La determinación se realizó en 20 casos, de los cuales fue positivo en 6 casos (30%), negativo en 13 casos (65%) y en un solo caso el resultado fue dudoso, sin poder realizar la confirmación por FISH (5%). El Ki67 fue evaluado solamente en 6 casos, siendo índice de proliferación positivo en el 50% (3 casos).

DISCUSIÓN

El cáncer de mama es considerado como una enfermedad heterogénea. Se han realizado innumerables esfuerzos por comprender mejor la biología del tumor, con el propósito de identificar lesiones con un mayor potencial agresivo y pacientes con mayor riesgo de recidiva y metástasis. Esta información puede resultar muy útil para la correcta planificación de regímenes terapéuticos. El incremento en el reconocimiento de diferentes subtipos histológicos específicos de cáncer de mama ha mejorado la clasificación, disminuyendo el número de casos asignados a la categoría de carcinoma invasivo NST. Varios estudios han demostrado la correlación de los diferentes subtipos histológicos de cáncer de mama con el comportamiento biológico de dichos tumores, relacionando a algunos subtipos con un mejor pronóstico y a otros con un comporta-

miento más agresivo y un corto intervalo libre de enfermedad.^{3,4}

El carcinoma micropapilar invasivo fue descrito por primera vez por Pettinato, et ál. en 1991,⁵ en una serie de 37 pacientes, y por Siriaunkgul en 1993, como una variante poco frecuente de cáncer de mama.⁹ Posteriormente, en el año 2003 fue introducido en la clasificación histológica de la OMS como un subtipo de carcinoma infiltrante.⁶

El carcinoma micropapilar raramente se presenta puro, en general se encuentra en combinación con carcinoma invasivo NST, de manera focal.⁶ Su frecuencia oscila, de acuerdo a las distintas series, entre el 3,4% y el 6,0% sin hacer diferencia entre formas puras o mixtas.¹⁰ Si se consideran sólo las formas puras, su frecuencia baja alrededor del 1-2%.¹¹ En nuestro hospital, la incidencia de este tipo de cáncer de mama es del 2,96% en los años en estudio, si bien se observa un ligero incremento en el diagnóstico de este tipo de tumor en los últimos 5 años, debido probablemente al mayor conocimiento de su histología.

Una revisión de 62 casos de carcinoma micropapilar invasivo realizada por Pettinato y col.¹² muestra que la edad de presentación varía entre 25 y 87 años, con una mediana de edad de 57 años, sin presentar diferencias con el carcinoma ductal infiltrante.¹⁰⁻¹² En nuestro estudio retrospectivo la edad de presentación varió entre 37 y 87 años, siendo la edad media de 66 años, algo superior a la mediana de edad del carcinoma ductal en nuestro país. El tamaño tumoral varió de 0,7 a 10,0 cm en la serie de 62 casos, con una mediana para el tamaño tumoral de 2,8 cm.¹² En nuestra experiencia el tamaño tumoral medio fue de 2,1 cm (0,4-10,0 cm), no presentando diferencias con las series internacionales.

La presentación clínica e imaginológica del carcinoma micropapilar no difiere a la presentación del carcinoma invasivo NST.

Histológicamente estos tumores se caracte-

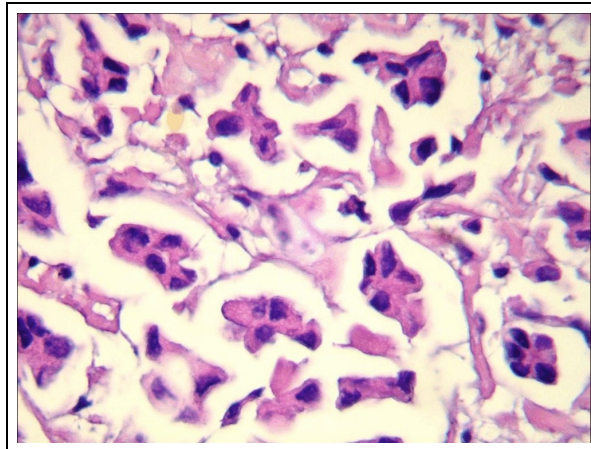


Figura 1.

rizan por presentar finas estructuras pseudopapilares, sin eje conjuntivo vascular, flotando libremente sobre un estroma compuesto principalmente por fibrocolágeno que, actuando como esponjas, provocan una mayor permeación al espacio linfático. Otros aspectos relevantes de esta variante son las estructuras túbulo-alveolares con luz central, un alto grado de atipia celular, alta frecuencia inusual de cuerpos de psamoma y alta incidencia de invasión linfática. En más del 50 % de los casos se asocia con la presencia de carcinoma intraductal en su mayor parte de alto grado (Figuras 1 a 3).⁷

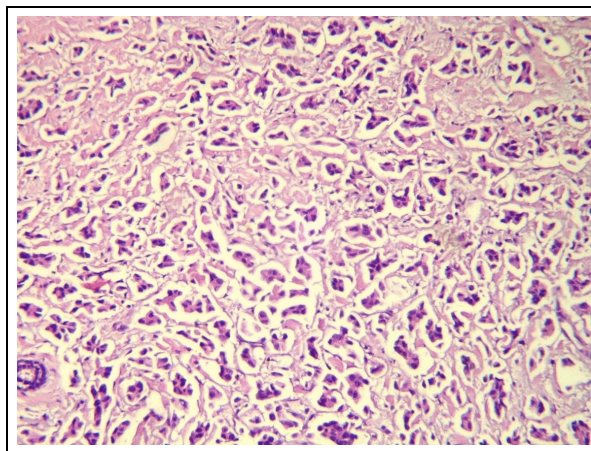


Figura 2.

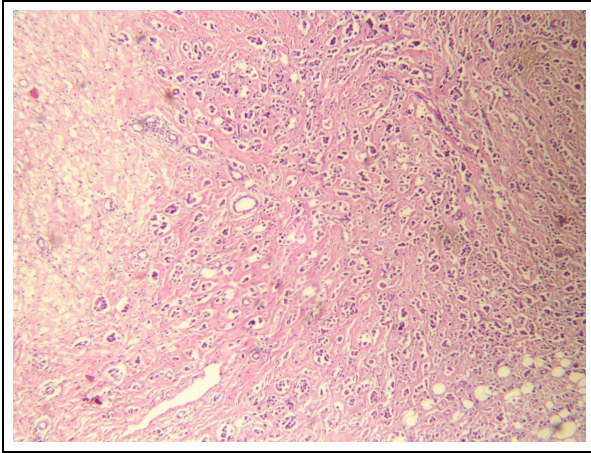


Figura 3.

El carcinoma micropapilar invasivo de mama se presenta como neoplasias de alto grado histológico, con invasión linfovascular, marcado carácter linfotrópico con presencia de metástasis ganglionares, alta tasa de recidiva local y diseminación a distancia.^{8,12,13}

La patogenia de este tipo de comportamiento, similar al del carcinoma seroso papilar de ovario o de endometrio, se podría explicar debido a la particular arquitectura de estos tumores de mama. Petersen y col.¹⁴ describen una inversión en la polaridad de las células neoplásicas, un patrón de crecimiento de "adentro-afuera", demostrada por microscopía electrónica. Las células tumorales orientan su polo apical con las microvellosidades hacia el estroma. Además, glicoproteínas como MUC1, normalmente expresadas en la cara apical o luminal en la mama normal, se encuentran presentes en la cara basal en los grupos celulares del carcinoma micropapilar. MUC1 es una mucina con expresión variable en los carcinomas de mama, por lo cual su significado es controversial. Sin embargo, la localización aberrante de esta mucina en el citoplasma celular o en el polo basal se asocia con peor pronóstico.¹⁵

Como se mencionó anteriormente, este tipo de tumores se presentan, con frecuencia, con alto grado histológico. En la serie de 62 casos del

año 2004,¹² presentaron tumores G3 54 pacientes (87%) y 8 pacientes presentaron tumores G2 (13%). En dos estudios,^{16,17} los tumores de G2 fueron prevalentes en un rango del 50% al 64% (mediana 57%); mientras que en otros cuatro estudios predominaron los tumores G3,^{10-12,18} con una mediana del 70,2% (60%-87%). Otros autores consideran en conjunto los G2/3, llegando a representar el 76% de una serie de 51 casos.¹⁹ En nuestra serie de 26 casos de carcinoma micropapilar, 14 casos eran G3 (53,9%) y 12 casos G2 (46,1%); no se encontraron tumores G1. Estos datos coinciden con series presentadas en nuestro país, donde se observó que la mayoría de estos tumores fueron de grado intermedio o de alto grado.²⁰

La invasión linfovascular (ILV) se encuentra presente en la mayoría de estos tumores, característica que le proporciona un comportamiento más agresivo y un pronóstico desfavorable. En la literatura internacional el rango de presencia de ILV oscila entre 33% y 71% (mediana 57,8%).^{10-12,16-18} En nuestro estudio, la ILV se ha observado en 19/26 casos (73%).

Las metástasis en los ganglios linfáticos se hallan presentes en la mayoría de estos tumores a pesar de presentar estadios tumorales tempranos. En un análisis en conjunto de los estudios evaluados,^{10-12,16-18} la incidencia de metástasis ganglionares se encuentra alrededor del 80% (44-100%); estando afectados, en la mayoría de los casos, más de 3 ganglios. Nosotros observamos que las metástasis ganglionares se encuentran presentes en el 66,6% de los casos, presentando 3 ganglios o más afectados en el 66,6% de los casos positivos.

Las características biológicas del carcinoma micropapilar de la mama fueron evaluadas en varios estudios internacionales.^{10,16} La expresión del HER2/neu se encuentra incrementada en estos tumores (54%),²¹ valor que podría estar sobrestimado debido a las diferentes técnicas de detección del mismo y a los distintos criterios de expresión positiva utilizados por los diferentes

estudios. Se sabe que la expresión positiva de este factor se correlaciona con alta tasa de recurrencia y fracaso terapéutico en pacientes con metástasis axilares.

La presencia inmunopositiva para receptores de estrógeno (RE) y progesterona (RP) es variable de acuerdo a las series evaluadas. Mientras que algunos autores muestran una menor expresión positiva de los receptoras hormonales en el carcinoma micropapilar (RE 56,8% y RP 39,7%), otros autores evidencian mayor expresión de estos receptores, sobre todo de los receptores de estrógeno.^{10,17} En nuestro estudio, se ha observado un alto porcentaje de expresión positiva de receptores de estrógeno (100%); no así de receptores de progesterona, que sólo se encontraron positivos en el 63,6% de los casos. El HER2/neu se encontró sobreexpresado sólo en el 30% de los casos, un porcentaje bastante inferior al publicado en otros estudios internacionales.²¹ En la serie de casos del año 2012 publicada en nuestro país, se encontró una menor tasa de receptores hormonales positivos y mayor sobreexpresión del HER2/neu.²⁰

MIB-1 es un anticuerpo monoclonal que reacciona con el antígeno nuclear Ki67, expresado en las células proliferativas en las fases tardías G1, G2 y M del ciclo celular; se mide por inmunohistoquímica y se considera como punto de corte para informar un índice de proliferación alto con un resultado mayor al 14%.²² En un estudio del 2010,¹³ se comparó el índice de Ki67 medido en el componente micropapilar y en el componente de carcinoma invasivo NST en tumores micropapilares mixtos. El componente micropapilar evidenció un índice de Ki67 significativamente mayor (28,7%) que el componente de carcinoma invasivo NST (16,7%). En la serie de Pettinato,¹² se realizó determinación de Ki67 en todos los casos, resultando positivo en las 62 pacientes, con un rango de tinción que varió entre el 30% y 60%. En nuestro estudio, sólo se ha evaluado el Ki67 en 6 de los 26 casos de car-

cinoma micropapilar, de los cuales el 50% presentó un valor mayor del 14%.

Otros factores fueron evaluados con el fin de determinar el perfil biológico agresivo de este tipo de tumores. Luna More y col.¹⁷ evaluaron el bcl-2, cuyo valor fue positivo en el 66% de los casos, directamente proporcional al estatus de los receptores hormonales. Tesserra y col.¹⁸ y Pettinato y col.¹² estudiaron la ploidía del ADN de las células tumorales, determinando que en el 87% de los casos estudiados las células eran aneuploides. El gen supresor de tumor p53 asociado a recurrencia temprana y pobre supervivencia global, se encontró sobreexpresado en el 52,5% de los casos.²³ Se ha relacionado con una tasa mayor de diseminación tumoral a la expresión aberrante de MUC1 y la expresión negativa de e-cadherina en la membrana basal de estos tumores.

En una serie de 51 casos, se ha encontrado en 40 casos (80%) sobreexpresión de VEGF-C. Los carcinomas micropapilares invasivos muestran una tendencia aumentada a la invasión linfocelular y a las metástasis ganglionares, como se describió anteriormente. Evidencias recientes sugieren que la sobreexpresión de VEGF-C induce a la linfangiogénesis tumoral, lo que promueve a desarrollar metástasis linfáticas.¹⁹ Estas determinaciones no se realizan de rutina en nuestro hospital; sin embargo, muchas de ellas podrían resultar útiles a la hora de diferenciar cuáles serán los tumores de estirpe micropapilar con peor pronóstico.

CONCLUSIÓN

La revisión de los casos de carcinoma micropapilar invasivo de mama manifiesta la gran agresividad de este tipo de tumores, los cuales en la mayoría de los casos se presentaron clínicamente con estadios avanzados de la enfermedad, siendo tumores con alto grado histológico y marcada invasión linfocelular del estro-

ma. El perfil inmunohistoquímico observado en estos casos corresponde a tumores con alta expresión positiva para receptores hormonales y un nivel algo superior, con respecto al carcinoma invasivo NST, de inmunorreactividad para HER2/neu (30% vs. 15%). Las características histológicas de este tipo de tumores permiten predecir un comportamiento clínico más agresivo, con alta tasa de recaídas locales y a distancia de estas pacientes.

Mayor cantidad de estudios son necesarios para comprender mejor los mecanismos que favorecen la invasión linfovascular y consecuente diseminación de esta variante particular de carcinoma de mama.

Queda a consideración de un futuro análisis realizar un seguimiento de este grupo de pacientes, con el fin de evaluar supervivencia libre de enfermedad, progresión a distancia y supervivencia global.

REFERENCIAS

- Gallager HS. Pathological types of breast cancer: their prognosis. *Cancer* 1984; 53: 623-629.
- Fisher ER, Gregorio RM, Fisher B. The pathology of invasive breast cancer: a syllabus derived from findings of the national surgical adjuvant breast project (protocol No. 4). *Cancer* 1975; 36: 1-85.
- Ellis IO, Galea M, Broughton N, et al. Pathological prognostic factors in breast cancer, II: histological type: relationship with survival in a large study with long-term follow-up. *Histopathology* 1992; 20: 479-489.
- Page DL. Prognosis and breast cancer: recognition of lethal and favorable prognostic types. *Am J Surg Pathol* 1991; 15: 334-349.
- Pettinato G, Manivel JC, Panico L, et al. Pseudopapillary (serous-like) carcinoma of the breast: an aggressive variant of ductal carcinoma. *Mod Pathol* 1991; 4: 13A.
- Tavassoli FA, Devilee P. Pathology and Genetics of Tumours of the Breast and Female Genital Organs. Lyon, France: IARC Press; 2003; pp.35-36. World Health Organization Classification of Tumours.
- Luna-More S, Gonzalez B, Acedo C, et al. Invasive micropapillary carcinoma of the breast: a new special type of invasive mammary carcinoma. *Pathol Res Pract* 1994; 190: 668-674.
- Álvaro Lezid Padilla Rodríguez. Carcinoma micropapilar invasor, una variante agresiva de carcinoma de glándula mamaria. Revisión a propósito de 12 casos. *Patología* 2008; 46(3): 215-21.
- Siriaunkgul S, Tavassoli FA. Invasive micropapillary carcinoma of the breast. *Mod Pathol* 1993; 6: 660-663.
- Walsh MN, Bleiweiss JJ. Invasive micropapillary carcinoma of the breast: eighty cases of an underrecognized entity. *Hum Pathol* 2001; 32(6): 583-589.
- Paterkaros M, Watkin WG, Edgerton SM, Moore DH, Thor AD. Invasive micropapillary carcinoma of the breast: a prognostic study. *Hum Pathol* 1999; 30(12): 1459-1463.
- Pettinato G, Manivel CJ, Panico L, et al. 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): 857-866.
- Yamaguchi R, Tanaka M, Kondo K, Yokoyama T, Kaneko Y, Yamaguchi M, Ogata Y, Nakashima O, Kage M, Yano H. Characteristic morphology of invasive micropapillary carcinoma of the breast: an immunohistochemical analysis. *Jpn J Clin Oncol* 2010; 40(8): 781-787.
- Petersen JL. Breast carcinomas with an unexpected inside our growth pattern: rotation of polarization associated with angioinvasion. *Pathol Res Pract* 1993; 189: 780.
- Rhan JJ, Dabbagh L, Pasdar M, et al. The importance of MUC1 cellular localization in patients with breast carcinoma: an immunohistologic study of 71 patients and review of the literature. *Cancer* 2001; 91: 1973-1982.
- Middleton LP, Tresserra F, Sobel ME, et al. Infiltrating micropapillary carcinoma of the breast. *Mod Pathol* 1999; 12: 499-504.
- Luna-Moré S, Casquero S, Pérez-Mellado A, et al. Importance of estrogen receptors for the behavior of invasive micropapillary carcinoma of the breast. *Pathol Res Pract* 2000; 196: 35-39.
- Tresserra F, Grases PJ, Fabregas R, et al. Invasive micropapillary carcinoma; distinct features of a poorly recognized variant of breast carcinoma. *Eur J Gynaecol Oncol* 1999; 20: 205-208.
- Guo X, Chen L, Lang R, Fan Y, Zhang X, Fu L. Invasive micropapillary carcinoma of the breast. Association of pathologic features with lymph node metastasis. *Am J Clin Pathol* 2006; 126: 740-746.
- Paesani F, Garay N, Demarco A, von Stecher F, Papatatto A, Val M, Crimi G, Ábalo E. Experiencia en carcinomas papilares y micropapilares en CEMIC. *Rev Arg Mastol* 2012; 31(110): 63-68.

21. Zekioglu O, Erhan Y, Ciris M, Bayramoglu H, Ozdemir 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.
22. Cheang MC, Chia SK, Voduc D, Gao D, Leung S, Snider J, Watson M, Davies S, Bernard PS, Parker JS, Perou CM, Ellis MJ, Nielsen TO. Ki67 index, HER2 status, and prognosis of patients with luminal B breast cancer. *J Natl Cancer Inst.* 2009;101(10): 736-50.
23. Beck T, Weller EE, Wekel W, et al. Usefulness of immunohistochemical staining for p53 in prognosis of breast carcinoma. *Gynecol Oncol* 1995; 57: 96-104.

DEBATE

Dr. Etkin: Una sola pregunta. Del 87% de la ploidía, ¿cuántos aneuploides eran, en porcentaje?

Dra. Ward: Del 87% estudiado, todos eran aneuploides.

Dr. Dávalos Michel: El trabajo es muy interesante. Usted dijo que la mayor parte de los casos eran avanzados. Algunos dicen que estos carcinomas micropapilares son, con mucha frecuencia, multicéntricos. Si tienen un tumor que ocupa toda la mama no se puede determinar. ¿Dentro de los casos no avanzados, pudieron ver una mayor multicentricidad de los otros tipos de carcinomas?

Dra. Ward: Sí, tuvimos en los tumores más pequeños 2 casos de multicéntricos. Dentro de

aproximadamente el 46%, eran tumores estadio III; del resto, hubo sólo 2 multicéntricos.

Dr. Elizalde: Según entendí 3 por ganglios, porque la media tumoral era 2,1. Realmente es un T2, muy poca la diferencia. Creo que el mayor sesgo que se le puede poner al trabajo, que está muy bien orientado, es "n". Con este "n" es muy difícil encontrar más que tendencias; uno puede orientarse, pero no puede llegar a ninguna conclusión con un "n" de 26 casos. Lamentablemente el micropapilar ofrece esto y, esto es lo que realmente hay que hacer. En pocos casos uno saca conclusiones seguramente inciertas. ¿Puede marcar tendencias?, sí, las marca. La agresividad tumoral es clarísima, esto es indiscutible, lo demás puede ponerse en tela de juicio.

Dr. Cortese: Una consideración. Es verdad que el "n" es pequeño; nos hubiera faltado poner cuántos eran triple negativos. En un tumor tan linfotrópico es de esperar que tengamos muchos triple negativos. Es verdad que no tuvimos ningún receptor de estrógeno negativo, pero, es muy difícil encontrar tumores de estrógeno negativos con un punto de corte del 1% y un "n" tan pequeño. Es una reflexión para seguir investigando.

Dr. Elizalde: Incluso con el Ki67; vi que eran 6 casos.

Dr. Cortese: Tuvimos muchos HER2 negativos para un tumor tan agresivo. Con lo cual, quizás tengamos ahí haya muchos triple negativos que no los estamos viendo.