

ORIGINAL

## Carcinoma micropapilar infiltrante de la mama y biopsia del ganglio centinela

F. Tresserra, M. López-Menéndez<sup>1</sup>, M. Simón<sup>1</sup>, P. J. Grases, J. Feu<sup>1</sup>, L. López-Marín<sup>1</sup>,  
R. Fábregas<sup>1</sup>, M. Izquierdo<sup>1</sup>

*Servicio de Anatomía Patológica. <sup>1</sup>Departamento de Obstetricia y Ginecología.  
Instituto Universitario Dexeus. Barcelona*

### RESUMEN

**Objetivo:** Las características histopatológicas del tumor pueden hacer que no sea posible la práctica de la biopsia del ganglio centinela (BGC). El propósito de este estudio es evaluar la aplicación y los resultados de esta técnica en pacientes con carcinoma micropapilar infiltrante (CMI) de la mama.

**Pacientes y método:** Durante los últimos siete años en nuestro centro se ha efectuado la BGC en 294 pacientes y se han diagnosticado 37 CMI. Se trata de un estudio retrospectivo de la técnica utilizada para la estadificación ganglionar en estas pacientes. Los resultados de la BGC en pacientes con CMI se comparan con los resultados de esta técnica en pacientes con otros tipos histológicos de cáncer de mama.

**Resultados:** La BGC sólo pudo efectuarse en 8 (22%) de las pacientes con CMI. Cuatro presentaron metástasis, una micrometástasis y dos células tumorales aisladas (CTA). En sólo una de las pacientes se detectaron más ganglios afectados en el resto de la linfadenectomía. En aquellas pacientes en las que no se pudo realizar la BGC, las principales contraindicaciones fueron: el diagnóstico prequirúrgico de afectación ganglionar mediante punción aspiración con aguja fina guiada ecográficamente y la multifocalidad.

**Conclusiones:** La BGC puede realizarse en pocas ocasiones en pacientes con CMI. Cuando esta puede efectuarse, el porcentaje de metástasis es alto aunque con frecuencia el centinela es el único ganglio afectado.

**Palabras clave:** Carcinoma micropapilar infiltrante. Ganglio centinela. Cáncer de mama.

### ABSTRACT

**Objective:** Histopathologic tumor characteristics can carry failure in the practice of sentinel lymph node (SLN) biopsy. The aim of this study is to evaluate the application and the re-

sults of this technique in patients with infiltrating micropapillary carcinoma (IMPC) of the breast.

**Patients and method:** During the last seven years in our center SLN biopsy has been performed in 294 patients and 37 IMPC have been diagnosed. This is a retrospective study of the technique used for nodal staging in these patients. The results of SLN biopsy in those patients with IMPC were compared with the results of this technique in patients with other histological types of breast cancer.

**Results:** SLN biopsy could be done in only 8 (22%) patients with IMPC. Four had metastases, one micrometastasis and two isolated tumor cells. Only one patient showed more lymph nodes involved in the axilla. In those patients in whom the SLN biopsy could not be done, positive fine needle aspiration under ultrasonographic guidance and multifocal breast involvement were the main contraindications.

**Conclusions:** SLN biopsy is infrequently indicated in those patients with IMPC and, when performed, the percentage of lymph node metastasis is high but mostly limited to SLN.

**Key words:** Infiltrating micropapillary carcinoma. Sentinel lymph node. Breast cancer.

### INTRODUCCIÓN

El carcinoma micropapilar infiltrante (CMI) de la mama es un tipo histológico de carcinoma ductal infiltrante en el cual las células se disponen formando pequeños nidos en espacios claros rodeados por un estroma fibroso (1). En la literatura existen varios trabajos que han demostrado que el CMI es un tipo morfológico de tumor con una alta tasa de recidiva local y de metástasis ganglionares (2-10). El ganglio centinela (GC) se define como el primer ganglio en el que drena la linfa procedente del tumor, siendo el ganglio linfático que con mayor probabilidad puede contener células tumorales (11-15).

El propósito de este estudio, descriptivo y retrospectivo, es evaluar las indicaciones de la BGC en pacientes con CMI y los resultados de esta técnica en aquellas pacientes en las que se efectuó.

Recibido: 09-01-06.  
Aceptado: 24-02-06.

Correspondencia: Francisco Tresserra. Servicio de Anatomía Patológica. Instituto Universitario Dexeus. Paseo de la Bonanova, 69. 08017 Barcelona. Fax: 932 118 390. e-mail: 25865ftc@comb.es

## PACIENTES Y MÉTODO

Desde octubre de 1998 se han tratado quirúrgicamente en nuestro centro 649 pacientes con cáncer de mama por un equipo quirúrgico cualificado para realizar la BGC, habiéndose efectuado esta técnica en 294 ocasiones para la estadificación ganglionar (16). Los criterios de inclusión fueron: tumores unifocales de menos de 3 cm y sin evidencias clínicas o ecográficas de afectación ganglionar (17,18). En todas las pacientes clínicamente diagnosticadas de cáncer de mama se practicó ecografía axilar y cuando un ganglio presentaba signos de sospecha de malignidad como son: una relación entre el eje mayor y el menor de 1,5 o menos, ausencia de hilio o alteraciones en la cortical (19), se practicó una punción aspiración con aguja fina (PAAF) para su estudio citológico. El estudio histopatológico del GC se llevó a cabo mediante secciones seriadas y con técnicas de inmunohistoquímica para la detección de citoqueratinas (20). El resultado del GC se consideró negativo o positivo, subclasificándose estos últimos en metástasis, micrometástasis o células tumorales aisladas (CTA), de acuerdo con los criterios establecidos por la clasificación de la UICC (16).

Durante el mismo periodo se diagnosticaron 37 cánceres como CMI. Para considerar este diagnóstico, al menos la mitad del área tumoral debía mostrar una configuración a modo de pseudopapilas en espacios claros rodeados por un estroma fibroso (2). En todos los casos se revisó la técnica utilizada para la estadificación ganglionar y en los que la BGC estaba contraindicada se evaluaron las causas. Los resultados de la BGC en las pacientes con CMI se compararon con los de esta técnica en pacientes con otros tipos histológicos de cáncer de mama.

## RESULTADOS

De un total de 37 pacientes con CMI de la mama diagnosticados durante los últimos siete años, en los que se está realizando la BGC en nuestro centro, esta sólo pudo efectuarse en 8 casos (22%). En los otros 29 casos no se llevó a cabo por: existir afectación ganglionar demostrada por PAAF guiada ecográficamente en 14 casos, en 5 casos el tumor era de más de 3 cm y en 4 multifocal según técnicas de imagen. En 4 casos el tumor se diagnosticó en el transcurso de una cirugía en la que no se sospechaba una lesión maligna y por tanto no se había planificado la BGC. Otra paciente había sido sometida a quimioterapia primaria y finalmente en otro caso, aunque la BGC estaba indicada, el GC no se localizó por falta de migración del trazador. En todas estas pacientes se efectuó una linfadenectomía axilar completa.

Las 8 pacientes en las que se practicó la BGC tenían una edad media de  $46,5 \pm 10,4$  años (rango: 34-63), y los tumores mostraron un tamaño medio de  $1,6 \pm 0,4$  cm (rango: 0,9-2,2). En 7 pacientes se practicó un tratamiento conservador y en la otra, una mastectomía. En 7 de las 8 pacientes (87%) el GC fue positivo: 2 (28%) con CTA, 1 (15%) con micrometástasis y 4 (57%) con metástasis (Tabla I). En aquellos ganglios con metástasis o micrometástasis se reproducía el patrón micropapilar del tumor primario (Fig. 1). En todas las pacientes con metástasis o micrometástasis en el GC se practicó una linfadenectomía axilar y también en una con CTA operada durante el periodo de validación de la técnica. Sólo en una paciente (14%) se encontraron ganglios afectados, además del centinela, en la linfadenectomía. La estadificación ganglionar final fue: pN0(i-)gc en 1 caso, pN0(i+)gc en 2, pN1mic en 1, pN1a en tres y pN2a en 1.

**Tabla I. Edad, tamaño tumoral y afectación ganglionar en pacientes con carcinoma micropapilar infiltrante en función de la técnica de estadificación ganglionar**

Grupo	N	Edad (años)*	Tamaño tumoral (cm)*	Tratamiento	Ganglios linfáticos negativos	Ganglios linfáticos positivos	Ganglios linfáticos afectados*	Estadificación ganglionar
Con BGC	8	$46,5 \pm 10,4$	$1,6 \pm 0,4$	Tumorectomía: 7 Mastectomía: 1	1	7 CTA: 2 Mic: 1 Met: 4	$1,7 \pm 1,9$	PNO(i-)gc: 1 PNO(i+)gc: 2 PN1mic: 1 PN1a: 3 PN2a: 1
Sin BGC	29	$49,4 \pm 11,9$	$2,3 \pm 1,6$	Tumorectomía: 13 Mastectomía: 16	6	23	$6,6 \pm 7,1$	PNO: 6 PN1a: 6 PN2a: 9 PN3a: 8
Total	37				7	30		

\* Expresado en media y desviación estándar. BGC: biopsia del ganglio centinela; CTA: células tumorales aisladas; Mic: micrometástasis; Met: metástasis; gc: ganglio centinela.

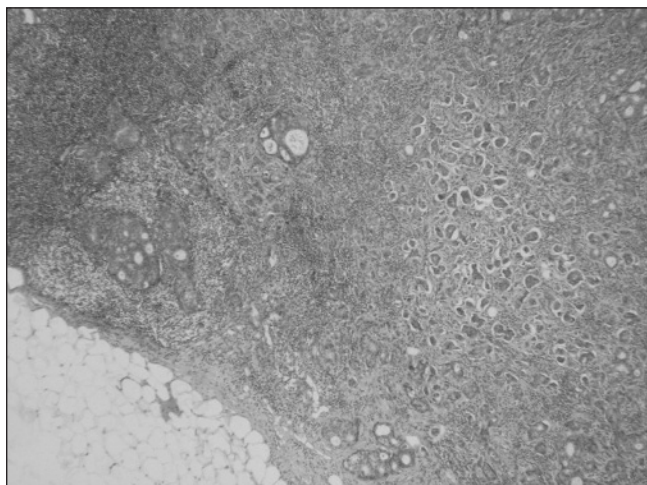


Fig. 1. Patrón micropapilar en un ganglio centinela axila metastásico (H&E x 40).

La edad media de las pacientes en las que no se practicó la BGC fue de  $49,5 \pm 11,9$  años (rango: 29-84) y el tamaño tumoral medio de  $2,3 \pm 1,6$  cm (rango: 0,1-0,7). En 13 ocasiones se practicó tumorectomía y en 16 mastectomía. Se detectaron metástasis ganglionares en 23 (79%) de las pacientes y la media de ganglios afectados fue de  $6,6 \pm 7,1$  (rango: 1-26). La estadificación ganglionar fue: pN0 en 6 casos, pN1a en 6, pN2a en 9 y pN3a en 8.

El porcentaje de pacientes con otros tipos histológicos de cáncer de mama en quienes se practicó la BGC fue del 44% (286/649). De las 286 pacientes a las que se efectuó esta técnica, 171 (60%) no mostraron evidencias de metástasis y en 115 (40%) el GC fue positivo: 38 (33%) con CTA, 38 (33%) micrometástasis y 39 (34%) metástasis. En 13 casos (16%) existían más ganglios afectados en la axila además del centinela.

## DISCUSIÓN

El carcinoma micropapilar infiltrante es una variedad histológica del cáncer de la mama caracterizada por una alta tasa de recidivas locales y de afectación ganglionar (1-10). En las pacientes con CMI las metástasis ganglionares son más frecuentes y cuando estas ocurren, el número de ganglios afectados es mayor que en otros tipos histológicos de cáncer de la mama (2-9), independientemente del tamaño tumoral (6). En nuestro estudio sólo a 8 de las 37 (22%) mujeres con CMI se les pudo efectuar BGC comparadas, con 286 de 649 (44%) de pacientes con otros tipos histológicos. Los principales motivos para no llevar a cabo esta técnica fueron: la demostración prequirúrgica de afectación ganglionar mediante PAAF guiada ecográficamente, además de la multifocalidad y el tamaño tumoral, datos que coinciden con las principales contraindicaciones expresadas en los consensos (17,18,21).

También hubo un caso en que la técnica estaba indicada pero que no pudo llevarse a cabo por falta de migración del trazador y se encontraron cuatro ganglios afectados en la linfadenectomía.

El porcentaje de metástasis ganglionares en las pacientes a quienes se practicó BGC y a las que no, fue similar: 5 de 7 (71%) y 23 de 29 (79%) pero, mientras que en el grupo de pacientes a las que no se practicó BGC, en 20 de 23 (79%) ocasiones había más de un ganglio afectado además del centinela, en el grupo de pacientes a quienes se llevó a cabo la BGC, sólo en una de 7 se demostraron metástasis en otros ganglios además del centinela. Esta tasa es considerablemente más baja que el 27 al 64% de afectación exclusiva del GC que se describe según las series (22). Como ya se ha descrito previamente, el patrón micropapilar observado en las metástasis ganglionares (1) también se observa en los ganglios centinela con invasión tumoral.

La alta tasa de metástasis ganglionares y el elevado número de ganglios afectados en casos de CMI son debidos probablemente a la naturaleza linfotrófica de este tumor, lo cual es la causa de los pocos beneficios que aporta la BGC en estas pacientes (5,10).

En nuestra experiencia el patrón de afectación del GC en pacientes con CMI es distinto al de aquellas pacientes con otros tipos histológicos de cáncer de la mama. Las metástasis son más frecuentes en pacientes con CMI que las micrometástasis y las CTA. En otras series de pacientes con afectación del GC, el porcentaje de micrometástasis oscila entre el 49,3 y 45,2% (23-24) y el de CTA oscila en torno al 8% de los casos (25).

En conclusión: la BGC está indicada en pocas ocasiones en pacientes con CMI y, cuando esta puede llevarse a cabo, el porcentaje de ganglios positivos es alto pero habitualmente el GC es el único afectado.

## AGRADECIMIENTOS

Los autores agradecen la colaboración de Ignacio Rodríguez de la Unidad de Estadística y Epidemiología.

## BIBLIOGRAFÍA

1. Siriaunkgul S, Tavassoli FA. Invasive micropapillary carcinoma of the breast. *Mod Pathol* 1993; 6: 660-2.
2. Tresserra F, Grases PJ, Fábregas R, Fernández-Cid A, Dexeus S. Invasive micropapillary carcinoma. Distinct features of a poorly recognized variant of breast carcinoma. *Eur J Gynaecol Oncol* 1999; 20: 205-8.
3. Middleton LP, Tresserra F, Sobel ME, Bryant BR, Albuquerque A, Grases P, et al. Infiltrating micropapillary carcinoma of the breast. *Mod Pathol* 1999; 12: 499-504.
4. 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: 668-74.
5. Paterakos M, Watkin WG, Edgerton SM, Moore DH, Thor AD. Invasive micropapillary carcinoma of the breast: A prognostic study. *Hum Pathol* 1999; 30: 1459-63.

6. Walsh MM, Bleiweiss JJ. Invasive micropapillary carcinoma of the breast: Eighty cases of an underrecognized entity. *Hum Pathol* 2001; 32: 583-9.
7. Nassar H, Wallis T, Andea A, Dey J, Adsay V, Visscher D. Clinicopathologic analysis of invasive micropapillary differentiation in breast carcinoma. *Mod Pathol* 2001; 14: 836-41.
8. 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: 857-66.
9. 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: 18-23.
10. Amendoeira I, Magalhaes J, Damasceno M. Invasive micropapillary carcinoma of the breast: Are pure forms more aggressive than the mixed forms?. *Breast J* 2003; 9: 337-8.
11. Giuliano AE, Dale PS, Turner RR, Morton DL, Evans SW, Krasne DL. Improved axillary staging of breast cancer with sentinel lymphadenectomy. *Ann Surg* 1995; 222: 394-9.
12. Noguchi M. Sentinel lymph node biopsy and breast cancer. *Br J Surg* 2002; 89: 21-34.
13. Veronesi U, Paganelli G, Galimberti V, et al. Sentinel node biopsy to avoid axillary dissection in breast cancer with clinically negative lymph nodes. *Lancet* 1997; 349: 1864-7.
14. Giuliano AE, Kirgan DM, Guenther JM, Morton DL. Lymphatic mapping and sentinel lymphadenectomy for breast cancer. *Ann Surg* 1994; 220: 391-401.
15. Galimberti V, Zurrada S, Zucali P, Luini A. Can sentinel node biopsy avoid axillary dissection in clinically node-negative breast cancer patients? *The breast* 1998; 7: 8-10.
16. Sobin LH, Wittekind Ch. (editors). TNM classification of malignant tumors. Wiley-Liss: New York, 2002: 131-41.
17. Conferencia de Consenso sobre el ganglio centinela en el cancer de mama. *Rev Senología Patol Mam* 2002; 15: 92-94.
18. Ganglio centinela y Cáncer de Mama. Reunión Nacional de Consenso de Salamanca. *Rev Senología Patol Mam* 2002; 15: 49-50.
19. Feu J, Tresserra F, Fabregas R, et al. Metastatic breast carcinoma in axillary lymph nodes: in vitro US detection. *Radiology* 1997; 205: 831-5.
20. Tresserra F, Grases PJ, Izquierdo M, Fábregas R, Fernandez-Cid A. Detección de micrometástasis en el ganglio centinela de pacientes con cáncer infiltrante de la mama. *Prog Obstet Ginecol* 2002; 45: 37-44.
21. Fraile M, Sola M, Vidal S, et al. Revisión sistemática de la literatura científica sobre la técnica de la biopsia del ganglio centinela en el cáncer de mama. *Rev Senol Patol Mam* 2003; 16: 16-30.
22. Hsuek EC, Hansen N, Giuliano AE. Intraoperative mapping and sentinel lymph node dissection in breast cancer. *CA Cancer J Clin* 2000; 50: 279-91.
23. Veronesi U, Paganelli G, Viale G, et al. Sentinel lymph node biopsy and axillary dissection in breast cancer: results in a large series. *J Natl Cancer Inst* 1999; 91: 368-73.
24. Chu KU, Turner RR, Hansen NM, Brennan NM, Bilchik A, Giuliano AE. Do all patients with sentinel node metastasis from breast carcinoma need complete axillary node dissection? *Ann Surg* 1999; 229: 536-41.
25. Jakub JW, Dfaz NM, Ebert MD, et al. Completion axillary lymph node dissection minimizes the likelihood of false negatives for patients with invasive breast carcinoma and cytokeratin positive only sentinel lymph nodes. *Am J Surg* 2002; 184: 302-6.