

TRABAJOS CIENTÍFICOS

Carcinoma microinvasor de la mama: Manejo de una lesión potencialmente capaz de producir metástasis

Drs. MAURICIO CAMUS A, SEBASTIÁN ITURRA U, ISABEL ERRÁZURIZ C, AUGUSTO LEÓN R, IGNACIO GOÑI E, FRANCISCO DOMÍNGUEZ C, RAÚL CLAURE S, PELAYO BESA D, MARISA BUSTOS C, MARCELA GALLEGOS A, ESTEBAN TORRES E, EMILIO FLORES A, EITAN SCHWARTZ Y

Sección de Oncología, División de Cirugía, Servicio de Radioterapia y Departamento de Anatomía Patológica, Hospital Clínico, Pontificia Universidad Católica de Chile

RESUMEN

Introducción: El carcinoma microinvasor (CMI) de la mama es una entidad clínico-patológica no bien definida en el pasado, que puede asociarse con cierta frecuencia al carcinoma ductal *in situ*, generalmente extenso y de alto grado. La versión 1997 del Manual de etapificación del Cáncer de Mama del American Joint Committee on Cancer (AJCC), lo define como la extensión de células cancerosas más allá de la membrana basal, sin ningún foco mayor de un mm en su máxima dimensión. El objetivo de este trabajo es revisar la serie de nuestras pacientes con carcinoma ductal *in situ* con microinvasión, analizar el tipo de tratamiento recibido y la evolución clínica. **Método:** Se realizó una revisión retrospectiva de las fichas clínicas de todas las pacientes con diagnóstico de carcinoma ductal *in situ* (CDIS) de la mama sin y con microinvasión, tratadas y seguidas en nuestra Institución desde agosto 1991 hasta diciembre de 2001. Se analizó el tratamiento realizado, la anatomía patológica y el seguimiento clínico de las pacientes con CMI. **Resultados:** Se confirmaron 12 pacientes con CMI de un total de 82 pacientes con el diagnóstico de carcinoma ductal *in situ*. La mediana de edad al momento del diagnóstico fue de 53 años, (rango 34-84). En 3 casos se encontró un tumor palpable y la mamografía demostró microcalcificaciones en 9 casos. El procedimiento quirúrgico inicial consistió en una mastectomía parcial en los 12 casos, con biopsia diferida en 11 casos y biopsia rápida en 1 caso, en el cual se continuó con mastectomía total. Seis casos requirieron de una segunda intervención que consistió en mastectomía total, agregándose una reconstrucción mamaria inmediata en 4 de ellas. Las 5 pacientes tratadas en forma conservadora recibieron radioterapia postoperatoria. La biopsia reveló la presencia de un carcinoma ductal *in situ* asociado a la lesión microinvasora, y éste fue de alto grado en 6 casos (50%) y con necrosis en 9 casos (75%). La presencia de CMI fue de un 8 % en los CDIS de hasta 5 cm de extensión, y de un 39 % en los mayores de 5 cm. En 7 casos se realizó disección axilar, resecándose un promedio de 15 linfonodos, encontrándose sólo un caso con permeación vascular de seno marginal y medular en 2 linfonodos, con citoqueratinas (+). La mediana de seguimiento es de 25 meses (rango 6-120). No ha habido casos de recidiva local. Una paciente presentó metástasis hepáticas a los 26 meses de seguimiento. **Conclusiones:** El CMI se ha hecho más frecuente con el aumento en el diagnóstico del CDIS y su sospecha debe ser mayor cuando el CDIS tiene una extensión mayor de 5 cm. Cuando hay microcalcificaciones sospechosas extensas, recomendamos su extirpación amplia con biopsia diferida, para decidir el tratamiento definitivo, considerando: márgenes adecuados, eventual estudio de linfonodos axilares y posibilidad de reconstrucción mamaria inmediata. El CMI tiene un excelente pronóstico, pero se debe tener presente la posibilidad de recidiva local y sistémica.

PALABRAS CLAVES: *Mamas, carcinoma microinvasor, metástasis*

SUMMARY

Background. Microinvasive carcinoma (MIC) of the breast was a poorly defined clinicopathologic entity in the past, frequently associated with extensive and high grade ductal carcinoma *in situ* (DCIS). In the latest revision (1997) of the TNM staging system of the American Joint Committee on Cancer (AJCC), microinvasive carcinoma has been defined as "the extension of cancer cells beyond the basement membrane into the adjacent tissue with no focus more than 0.1 cm in greatest dimension". The aim of this study is to review our patients with DCIS with microinvasion, analyze the treatment and clinical outcome. **Method.** We retrospectively reviewed all patients with a diagnosis of DCIS with and without microinvasion treated and followed in our institution between August 1991 and December 2001. We analyzed the biopsy specimens, the treatment received and the clinical outcome of all microinvasive patients. **Results.** Twelve patients with MIC out of 82, with DCIS were confirmed using the AJCC definition. The median age at diagnosis was 53 (range 34-84). Three patients (25%) presented with a palpable mass and 9 (75%) with microcalcifications on mammogram. The initial surgical procedure consisted in partial mastectomy in all 12 cases, followed by total mastectomy in one case confirmed with frozen section. Six cases required a second surgical procedure, consisted in total mastectomy, followed by immediate breast reconstruction in four. All five patients with breast conserving treatment received radiation therapy. Axillary dissection was performed in 7 cases with a mean of 15 lymph node. There was one case with two nodes with marginal and medular sinus involvement. The biopsy showed MIC associated with high grade DCIS in 6 cases (50%), with comedonecrosis in 9 cases (75%). MIC was seen in 8% of DCIS \leq 5 cm and in 39% of DCIS $>$ 5 cm. The median follow-up was 25 months (range 6-120), with no loco-regional recurrences. One patient presented with hepatic metastases at 26 months of follow-up. **Conclusion.** MIC is more frequently diagnosed as DCIS has become a common entity, especially when tumor extension exceeds 5 cm. When mammogram shows extensive suspicious microcalcifications, we recommend wide partial mastectomy with differed biopsy to decide definitive treatment considering margins, need of axillary dissection and the possibility of immediate breast reconstruction. MIC has an excellent prognosis, but we must be aware about the possibility of local and systemic recurrences.

KEY WORDS: **Breast, microinvasive carcinoma, metastasis**

INTRODUCCIÓN

El uso cada vez más masivo de la mamografía de tamizaje, ha aumentado la detección de formas más precoces del cáncer de mama, especialmente del carcinoma ductal *in situ* (CDIS). Se ha reportado que el carcinoma microinvasor (CMI) puede representar hasta un 13,5% de los casos de una serie de CDIS.¹ La asociación CDIS con CMI es frecuente de encontrar en los CDIS extensos, de alto grado nuclear, con necrosis de tipo comedo.

El CMI de la mama es una entidad clínico-patológica no bien definida en el pasado. La versión 1997 del Manual de etapificación del Cáncer de Mama del American Joint Committee on Cancer (AJCC), lo define como la extensión de células cancerosas por fuera de la membrana basal, hacia el estroma adyacente, sin ningún foco mayor de un milímetro (mm) en su máxima dimensión.² Estas lesiones se etapifican como T1 (mic) que corresponde a una subcategoría de los tumores T1. Cuando existen múltiples focos de microinvasión, se debe precisar el número de focos, pero no se debe sumar el tamaño individual de cada uno de estos focos, sino que prima el tamaño del mayor, el

que no debe ser mayor de un mm. Existen otras varias definiciones de CMI utilizadas en el pasado, las que claramente han contribuido a producir una confusión para el manejo de esta entidad, ya que son ambiguas y difieren entre ellas. Por ejemplo, microinvasión de ha definido como:³

- a) CDIS con evidencia de invasión estromal.
- b) CDIS con limitada invasión estromal bajo la membrana basal, pero sin invadir más de un 10% de la superficie de las secciones histológicas examinadas.
- c) Células cancerosas confinadas al sistema ductal de la mama, con sólo un foco microscópico de células malignas que invaden más allá de la membrana basal, determinado por microscopia de luz.
- d) Carcinoma predominantemente intraductal con una extensión máxima de invasión menor de 2 mm o de carcinoma infiltrante que compromete menos de un 10% del tumor.

El CMI se comporta de una manera equivalente o levemente peor que el CDIS de alto riesgo, con una baja probabilidad de metástasis linfáticas y sistémicas.⁴

El objetivo de este trabajo es revisar la serie de nuestras pacientes con CMI, utilizando la definición

de la AJCC, analizar el tipo de tratamiento recibido y la evolución clínica.

MATERIAL Y MÉTODO

Se realizó una revisión retrospectiva de las fichas clínicas de todas las pacientes con diagnóstico de carcinoma ductal *in situ* (CDIS) de la mama, tratadas y seguidas en nuestra Institución desde agosto 1991 hasta diciembre de 2001. Se estudió en forma específica el grupo de pacientes cuyo carcinoma *in situ* presentaba áreas de CMI.

Todas las biopsias fueron revisadas por el mismo patólogo y se utilizaron los criterios de la AJCC para ser incluidos como CMI, que lo define como la extensión de células cancerosas por fuera de la membrana basal, hacia el estroma adyacente, sin ningún foco mayor de un milímetro en su máxima dimensión.

La información clínica se obtuvo de las fichas clínicas de las pacientes y se incluyeron a todas las pacientes tratadas y seguidas en forma completa en nuestra institución. El periodo de seguimiento se calculó desde la fecha de la cirugía inicial hasta la fecha del último control y se consignó el estado de las pacientes durante el seguimiento. Se contactó telefónicamente a todas las pacientes cuya fecha del último control fuera superior a seis meses.

RESULTADOS

De un total de 82 pacientes con el diagnóstico de CDIS estudiadas, tratadas y seguidas en el

Hospital Clínico de la Pontificia Universidad Católica de Chile, desde agosto 1991 hasta diciembre de 2001, se confirmaron 12 (14,6%) pacientes con CMI, las que serán consideradas nuestro grupo de estudio. Las características clínicas de las 12 pacientes con CMI, los hallazgos de anatomía patológica, el tratamiento efectuado y el seguimiento clínico, se resumen en la Tabla 1.

La mediana de edad de las pacientes al momento del diagnóstico fue de 53 años, (rango 34-84). La forma del pesquiza del CMI, descrito en las fichas clínicas, fue un tumor palpable en 3 casos (25%) y un hallazgo mamográfico de microcalcificaciones en 9 casos (75%).

El procedimiento quirúrgico inicial consistió en una mastectomía parcial en los 12 casos, con biopsia diferida en 11 casos y biopsia rápida en un caso, en el cual se continuó con mastectomía total. Seis casos requirieron de una segunda intervención que consistió en mastectomía total, agregándose una reconstrucción mamaria inmediata en 4 de ellas. Las 5 pacientes tratadas en forma conservadora recibieron radioterapia postoperatoria. En 7 casos tratados con mastectomía total, se realizó disección axilar, reseándose un promedio de 15 linfonodos por paciente. En todas las pacientes en que se realizó disección axilar, no se encontró metástasis en los linfonodos examinados. En una paciente se encontró una permeación vascular de seno marginal y medular, con citoqueratinas (+) en 2 de 21 linfonodos reseados.

La biopsia de las lesiones primarias sospechosas de la mama de las 12 pacientes, revelaron la

Tabla 1

CARACTERÍSTICAS CLÍNICAS, TRATAMIENTO EFECTUADO, HALLAZGOS DE ANATOMÍA PATOLÓGICA Y SEGUIMIENTO DE 12 CASOS DE CMI

Caso n	Edad	Motivo consulta	Tratamiento	LN axilares (+) / LN disecados	Extensión componente <i>in situ</i> (mm)	Grado nuclear	Comedo necrosis	Seguimiento (meses)
1	75	Nódulo palpable	MP + RT	0/0	15	1	no	120
2	74	microcalcificaciones	MP + RT	0/0	6	3	si	108
3	35	microcalcificaciones	MP + RT	0/0	8	1	no	45
4	56	microcalcificaciones	MT	0/5	125	3	si	42
5	68	microcalcificaciones	MP + RT	0/19	24	1	no	31
6	49	microcalcificaciones	MT	0/21	85	3	si	27
7	47	Nódulo palpable	MT + TRAM	0/10	150	2	si	22
8	37	Nódulo palpable	MP + RT	0/0	60	2	si	22
9	57	microcalcificaciones	MT + TRAM	0/17	70	3	si	20
10	84	microcalcificaciones	MT	0/17	10	3	si	15
11	34	microcalcificaciones	MT + TRAM	0/15	99	3	si	14
12	44	microcalcificaciones	MT + TRAM	0/21	80	2	si	6

MP: mastectomía parcial; RT: radioterapia; MT:mastectomía total; TRAM: Reconstrucción mamaria inmediata con colgajo de recto abdominal; LN: linfonodos.

presencia de un carcinoma ductal *in situ* asociado a la lesión microinvasora, con evidencias de comedonecrosis en 9 casos. (75%). En cuanto al grado nuclear, tres pacientes tenían una lesión de grado nuclear bajo (25%), otras tres tenían grado nuclear intermedio (25%) y seis pacientes (50%) tenían grado nuclear alto. El promedio de focos de microinvasión fue de 4,6 microfocos por paciente (rango 1-11). En 10 pacientes se realizó estudio de receptores hormonales de estrógeno y de progesterona al componente *in situ*. El receptor de estrógeno fue positivo en 7 casos (58%), negativo en 3 casos (25%) y desconocido en 2 casos (17%). El receptor de progesterona fue positivo en 8 casos (66%), negativo en 2 casos (17%) y desconocido en 2 casos (17%). En 10 pacientes se realizó determinación de c-erbB-2, que fue positivo en 8 casos.

Se revisó la extensión del componente *in situ* de los carcinomas microinvasores y se comparó con la extensión de las lesiones de nuestra serie de 70 casos de CDIS puros, estudiados durante el mismo periodo. En lesiones de CDIS con extensión de hasta 5 cm, se encontró focos de microinvasión en 5 de 64 casos (8%) y en las lesiones con extensión mayor de 5 cm, hubo microinvasión en 7 de 18 pacientes (39%) (Figura 1).

Se midieron los principales factores considerados de mayor riesgo de recidiva local para un CDIS en las 12 pacientes con CMI y se compararon con los mismos factores de la serie total de 70 pacientes con CDIS sin microinvasión. Estos factores de mayor riesgo de recidiva local y que le confieren un peor pronóstico son: extensión de la lesión *in situ* mayor de 5 cm, grado nuclear alto, presencia de comedonecrosis, receptores de estrógeno y de progesterona negativos y presencia de c-erbB-2 (Figura 2).

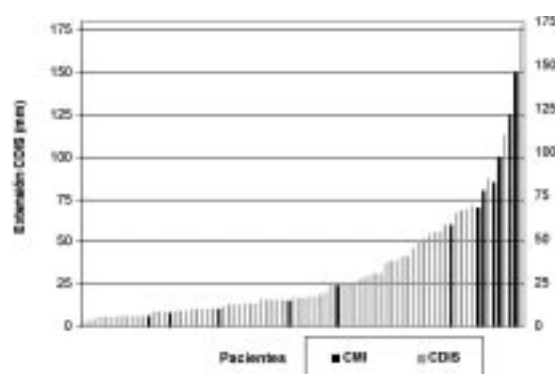


Figura 1. Extensión del componente *in situ* en 70 pacientes con CDIS sin microinvasión y en 12 pacientes con CMI.

La mediana de seguimiento fue de 25 meses (6-120) hasta julio de 2002. No ha habido casos de recidiva local. Una paciente presentó metástasis hepáticas con biopsia confirmatoria, a los 26 meses de seguimiento. Esta paciente recibió tratamiento con quimioterapia, con buena respuesta inicial, pero con enfermedad estable actualmente. En esta paciente se realizó mastectomía total con disección axilar. La biopsia reveló un CDIS de 10 cm de extensión, con 10 microfocos menores de 1 mm. La disección axilar no reveló compromiso en 15 linfonodos examinados.

DISCUSIÓN

La adopción de una definición de CMI por el sistema TNM a partir de 1997, ha permitido uniformar los criterios de diagnóstico. Esta definición está siendo promovida por la mayoría de los patólogos del mundo, pero a pesar de esto el diagnóstico de CMI continúa siendo problemático.^{5,6} Existen algunas lesiones que frecuentemente pueden ser interpretadas como microinvasión como por ejemplo:³ CDIS que compromete lobulillos (cancerización de los lobulillos), distorsión de ductos por fibrosis, inflamación de ductos y acinos, efectos de electrocoagulación, desplazamiento de células de CDIS hacia el estroma por manipulación por biopsias percutáneas, CDIS asociado a lesiones radiadas y adenosis esclerosante. Además no existe uniformidad en la necesidad de utilización de distintas técnicas de inmunohistoquímica para los componentes de la membrana basal, que algunos autores recomiendan utilizar.^{4,6} Todos estos factores han influido en las diferentes tasas de incidencia de CMI reportadas por distintos autores. La incidencia de 14,6% de microinvasión encontrada en nuestra serie de 82 pacientes con CDIS es comparable a otras importantes series.^{1,7}

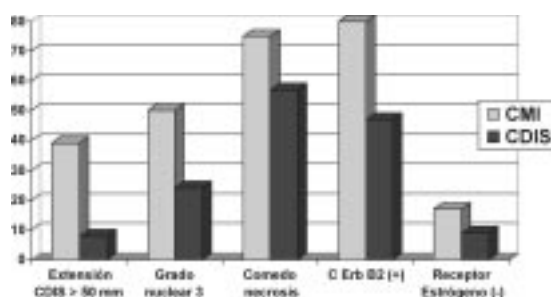


Figura 2. Presencia de factores de mayor riesgo de recidiva local expresados en porcentaje, en 12 pacientes con CMI y en 70 pacientes con CDIS sin microinvasión.

El CMI se puede presentar en pacientes con un amplio rango de edad (34-84), con una edad promedio de presentación en la sexta década,^{1,8,9} lo que coincide con nuestra serie. La forma de presentación como una masa palpable que observamos en un 25% de nuestras pacientes, se ha reportado que ocurre en un 19 a 50% de los casos.^{1,8,9}

El CMI se encuentra asociado casi exclusivamente a un CDIS extenso de alto grado nuclear y con comedonecrosis.^{1,3-9} Cuando un CDIS presenta estas características, se debe sospechar y buscar la posible microinvasión, para una adecuada etapificación y manejo. Los CDIS menores de 5 cm de nuestra serie tenían microinvasión en un 8% de los casos, mientras que en los mayores de 5 cm el CMI se presentó en un 39% de los casos.

La decisión del tratamiento va a depender de cada caso en particular, pero se debe tener presente la necesidad de un margen adecuado, idealmente de un cm, pero manteniendo un aspecto cosmético aceptable. En todos estos casos en que se realiza tratamiento conservador, se recomienda el uso de radioterapia sobre la mama. En los casos en que no es posible realizar un tratamiento conservador, se debe plantear una mastectomía total y plantearle a la paciente de acuerdo a sus intereses y posibilidades, la opción de una reconstrucción mamaria inmediata.

La incidencia reportada de compromiso axilar en CMI, varía entre 0 y 20%.³ Esta amplia variabilidad depende de la definición utilizada para CMI y del bajo número de casos reportados por las diferentes series que fluctúan entre 11 y 56 casos. Utilizando la definición TNM² para CMI, se ha estimado que la incidencia de compromiso axilar debería ser menor de 5%.³ Por estas razones, las recomendaciones de manejo de la axila son controversiales^{3,5,8} y el uso de las técnicas de biopsia del linfonodo centinela, parece ser la opción más adecuada en este momento.¹⁰⁻¹² En nuestra serie, se realizó disección axilar en 7 pacientes, encontrándose permeación con citoqueratinas positivas en 2 de 21 linfonodos resecados de una paciente, pero aún existe debate respecto del valor pronóstico de las micrometástasis.¹⁰

Los datos acumulados sobre pronóstico del CMI sugieren que esta lesión se comporta de una forma equivalente o levemente peor que el CDIS de grado nuclear alto, pero mejor que el carcinoma invasor.^{4,8} Se han reportado muy pocos casos de recidiva sistémica, pero no han cumplido los criterios de microinvasión < 1 mm⁹ o han presentado micrometástasis en la axila.¹² La paciente de nuestra serie que presentó metástasis hepáticas confir-

madas histológicamente, presentaba un CDIS de 10 cm de extensión, con 10 microfocos menores de un mm. La disección axilar no reveló compromiso en 15 linfonodos examinados. Las pacientes con múltiples focos de microinvasión, tienen un mayor potencial metastásico, por lo que se recomienda un estudio patológico muy exhaustivo para detectar focos mayores de invasión en la mama⁹ o micrometástasis en la axila.

CONCLUSIONES

El CMI se ha hecho más frecuente con el aumento en el diagnóstico del CDIS y su sospecha debe ser mayor cuando el CDIS tiene una extensión mayor de 5 cm y un grado nuclear alto con comedonecrosis extensa.

Cuando hay microcalcificaciones sospechosas extensas, recomendamos su extirpación amplia con biopsia diferida, para decidir el tratamiento definitivo, considerando: márgenes adecuados, eventual estudio de linfonodos axilares y posibilidad de reconstrucción mamaria inmediata en caso de requerir de una mastectomía total.

El CMI tiene un excelente pronóstico, pero se debe tener presente la posibilidad de recidiva local y sistémica.

BIBLIOGRAFÍA

1. Silverstein MJ, Waisman JR, Gamagami P *et al*: Intraductal carcinoma of the breast (208 cases): clinical factors influencing treatment choice. *Cancer* 1990; 66: 102-8.
2. American Joint Committee on Cancer. *AJCC Cancer Staging Manual*. Philadelphia: Lippincott-Raven, 1997; 172-3.
3. Schnitt SJ: Microinvasive carcinoma of the breast: a diagnosis in search of a definition. *Adv Anat Pathol* 1998; 5: 367-72.
4. Hoda RS, Chiu A, Hoda SA: Microinvasive carcinoma of the breast. A commonly misdiagnosed entity. *Arch Pathol Lab Med* 2001; 125: 1259-60.
5. Ellis IO, Lee AHS, Elston CW, Pinder SE: Microinvasive carcinoma of the breast: Diagnostic criteria and clinical relevance. *Histopathology* 1999; 35: 470-2.
6. Hoda SA, Prasad ML, Moore A, Hoda RS, Giri D: Microinvasive carcinoma of the breast: Can it be diagnosed reliably and is it clinically significant? *Histopathology* 1999; 35: 468-70.
7. Prasad ML, Osborne MP, Giri DD, Hoda SA: Microinvasive carcinoma (T1mic) of the breast. Clinicopathologic profile of 21 cases. *Am J Surg Pathol* 2000; 24: 422-8.
8. Silver SA, Tavassoli FA: Mammary ductal carcinoma *in situ* with microinvasion. *Cancer* 1998; 82: 2382-90.

9. Padmore RF, Fowble B, Hoffman J *et al*: Microinvasive breast carcinoma: Clinicopathologic analysis of a single institution experience. *Cancer* 2000; 88: 1403-9.
10. Dowlathahi K, Ming F, Snider HC, Habib FH: Lymph node metastases from breast carcinoma: Reviewing the dilemma. *Cancer* 1997; 80: 1188-97.
11. Camus M. Técnica quirúrgica del ganglio centinela para cáncer de mama y melanoma. *Rev Chil Cir* 2001; 53: 493-7.
12. Zavotsky J, Hansen N, Brennan MB, Turner RR, Giuliano AE: Lymph node metastases from ductal carcinoma *in situ* with microinvasion. *Cancer* 1999; 85: 2439-43.