

Carcinoma mamario papilar intraquístico

Juan Antonio Pérez P, Pablo Mariángel P y María Teresa Poblete S.

RESUMEN

Los carcinomas papilares de la mama son neoplasias malignas que presentan un conjunto de características especiales, tanto en su morfología como en su conducta biológica. Entre los subtipos no invasores se encuentra la forma localizada, el carcinoma papilar intraquístico. Este tipo de cáncer es de aparición poco habitual destacando por su genio biológico indolente y excelente sobrevida. En esta actualización se destacan aspectos generales de esta enfermedad con especial énfasis en sus características clínicas, criterios diagnósticos actuales y se propone pautas de tratamiento de acuerdo a los resultados publicados en la literatura. (**Palabras claves/Key words:** Carcinoma mamario papilar/ Papillary breast carcinoma; Papiloma/Papilloma; Quiste mamario/Breast cyst).

GENERALIDADES

Los quistes mamaros benignos constituyen una patología frecuente en la mujer occidental. Se estima que aproximadamente entre el 7 y el 10% de ellas presentará en su vida uno o varios quistes mamaros. Aparecen generalmente en la perimenopausia, preferentemente entre los 35 a 50 años. En mujeres mayores de 55 años, sin terapia hormonal de reemplazo, su frecuencia no alcanza más allá del 5%¹.

Las lesiones mamarias intraquísticas son neoplasias infrecuentes, correspondiendo en su gran mayoría a papilomas mamaros intraquísticos, y con menor frecuencia carcinomas intraquísticos. El papiloma mamario propiamente tal es una lesión más frecuente en la mujer perimenopáusicas. Histológicamente está compuesta formada por un eje fibrovascular cubierto por una doble capa de células epiteliales, que se desarrollan en el interior de un ducto mamario. Su crecimiento tiende a obliterar el ducto, formándose un quiste mamario que contiene el papiloma (papiloma intraquístico). Generalmente son lesiones de 2 a 3 mm de longitud, que pueden adoptar una apariencia pediculada, polipoídea e incluso sésil. Se localizan en el 90% de los casos a menos de 1 cm del pezón². Los papilomas son neoplasias de

comportamiento benigno, aunque algunos autores consideran que la presencia de un papiloma mamario condiciona un riesgo relativo de 1,5 a 2 para el desarrollo de un carcinoma mamario invasor.

CARCINOMAS PAPILARES INTRAQUÍSTICOS

Se calcula que la incidencia de carcinomas papilares intraquísticos varía entre el 0,5% a 1,6% de todos los cánceres mamaros³. Este tipo de neoplasia maligna puede asociarse a carcinoma ductal *in situ* (46%) o a un carcinoma invasor (36%). Solorzano, en una serie de 40 pacientes con diagnóstico de carcinoma papilar intraquístico, reporta que un 65% estaba asociado a carcinoma ductal *in situ* o a carcinoma invasor⁴.

En general, los carcinomas papilares intraquísticos se caracterizan por presentarse en mujeres posmenopáusicas, con edad promedio entre 64 a 67 años⁵, ubicados generalmente en la región central de la mama (retroareolar), manifestándose como una masa solitaria de bordes bien definidos. Se evidencia telorragia en alrededor del 25% de los casos.

Carter⁶, en el año 1983, publicó una serie de 7 pacientes portadores de carcinoma papilar intraquístico no asociado a otro tipo de carcinoma, los cuales fueron tratados mediante cirugía

conservadora. Las pacientes evolucionaron sin recidiva local y/o regional tras un seguimiento de 7 a 14 años. Los resultados del estudio sugirieron que los carcinomas papilares intraquísticos no asociados a otro tipo de carcinoma presentan un pronóstico comparativamente mejor que otros tipos histológicos. Basado en estas conclusiones, Carter formuló una clasificación agrupando los carcinomas papilares de la mama en 2 grupos principales:

1. Formas "no invasivas":
 - Forma localizada: carcinoma papilar intraquístico
 - Forma difusa: variante papilar del carcinoma ductal *in situ*
2. Forma "invasiva": carcinoma papilar invasor

El carcinoma papilar intraquístico no asociado a carcinoma invasor se caracteriza por presentar una baja incidencia de compromiso nodal metastático. Esta incidencia es prácticamente similar cuando el carcinoma papilar intraquístico se presenta asociado a CDIS, pero se describe un aumento de la recurrencia local en este último⁷.

Cuando el carcinoma papilar intraquístico se asocia un carcinoma invasor, la frecuencia de metástasis axilares es similar a la del carcinoma mamario corriente; es así como en la serie de Solorzano⁴, el 30% de este subgrupo de pacientes presentó axila positiva, mientras que en los subgrupos restantes (carcinoma papilar intraquístico "puro" y asociado a carcinoma ductal *in situ*) todos los pacientes presentaron linfonodos axilares negativos. También se describe un aumento de la recurrencia local en este subgrupo⁷.

Criterios diagnósticos

Dada la baja incidencia de quistes mamarios en la mujer posmenopáusica, se recomienda que ante la presencia de un quiste en este tipo de mujeres, éste debiera ser estudiado para descartar un carcinoma papilar intraquístico. Markopoulos³ reporta en su serie que el 83% de los carcinomas papilares intraquísticos apareció en mujeres posmenopáusicas.

Aproximadamente el 50% presenta un contenido hemorrágico, hallazgo que aunque orienta en el estudio citológico, no es patognomónico de neoplasia maligna. La recurrencia del quiste o la presencia de masa residual se asocian a la presencia de una neoplasia³.

Cuando se presentan simultáneamente tres de las características precitadas (edad mayor a 55 años, contenido hemorrágico, presencia de masa residual o quiste recurrente), se puede plantear un diagnóstico de carcinoma papilar intraquístico, con un alto grado de sospecha.

Mecanismo de formación

La etiología de los carcinomas papilares intraquísticos no se conoce con certeza. Antiguamente se pensaba que estos tumores se desarrollaban a partir del revestimiento epitelial de un quiste mamario formado previamente, pero esta teoría prácticamente se abandonó debido a que el revestimiento epitelial de los quistes mamarios se encuentra, en su gran mayoría, atrófico o ausente³.

La hipótesis más aceptada en la actualidad postula que estas neoplasias provienen de un carcinoma papilar intraductal que causa obstrucción canalicular, con dilatación subsiguiente de los ductos, lo cual lleva a la formación de una estructura quística, en la cual queda incluida la masa tumoral.

Es de gran importancia lograr mediante criterios clínicos una aproximación diagnóstica precisa de carcinoma intraquístico, puesto que otros tipos de carcinomas mamarios pueden aparentar ser neoplasias intraquísticas³:

1. Carcinoma mamario invasor que invade tejido parenquimatoso con enfermedad quística previa.
2. Tumor ductal sólido de alto grado con necrosis central puede ser confundido con un tumor intraquístico.

El diagnóstico correcto nos permitirá planificar un tratamiento adecuado y definir un pronóstico para el paciente. En el primer caso el tumor es generalmente de gran tamaño, por lo que excepcionalmente pasa inadvertido al estudio mamográfico o ultrasonográfico. En el segundo caso, el repentino crecimiento tumoral causa que la región central del tumor se necrose por vascularización insuficiente, lo cual lleva a la formación de zonas quísticas, con contenido hemorrágico.

Histopatología

Los tumores papilares, benignos o malignos, presentan como característica principal una arborización del estroma fibrovascular que soporta el componente epitelial. La ausencia de

la capa de células mioepiteliales en los carcinomas papilares los distingue de los tumores benignos en los cuales está presente⁸ (Figuras 1-3).

Para la interpretación histopatológica correcta se sugiere efectuar un mapeo completo de la lesión, puesto que la diferenciación del carcinoma papilar (en sus formas invasora e *in situ*) de las lesiones papilares benignas es a veces muy difícil, requiriendo incluso de técnicas de inmunohistoquímica que certifiquen la integridad de la membrana basal. Igualmente es importante estudiar el tejido periférico para evaluar la posibilidad de recurrencia.

Los carcinomas papilares intraquísticos poseen características comunes⁹:

- Grado nuclear bajo o intermedio
- No presentan necrosis
- Receptores estrogénicos positivos
- Marcador C-erbB2 negativo

La presencia de necrosis o de un alto grado tumoral parece estar asociado a tumores más agresivos, por lo que debe descartarse una asociación con carcinoma invasor.

Citología

La citología por punción aspirativa presenta una sensibilidad variable, lográndose un diagnóstico en el 40 a 85% de los casos³. La distinción entre lesiones papilares benignas y malignas es compleja en la mayor parte de los casos. Sin embargo, hay algunos caracteres citológicos que orientan a carcinoma papilar, como los frotis hipercelulares, con grupos papilares y presencia de células aisladas y dispersas. La celularidad incrementada no se ve frecuentemente en los papilomas. En aquellos casos que corresponden a lesiones sólidas y/o menos diferenciadas, pueden verse atipias e hiperromasia, lo cual orienta definitivamente a carcinoma. Por la gran dispersión de resultados del rendimiento diagnóstico de la citología, algunos autores consideran que ante la sospecha de carcinoma papilar intraquístico el examen de elección debe ser la biopsia escisional.

Lesiones papilares y biopsia *core*

El diagnóstico histológico de las lesiones papilares en general puede ser realizado mediante la utilización de biopsia *core*. Algunos procedimientos complementarios (como la biopsia percutánea guiada por ecografía) han aumentado la efectividad del procedimiento.

La mayoría de los estudios clínicos confirma que, luego de la resección completa de un papiloma mamario sin atipias, el riesgo de presentar un carcinoma mamario posteriormente es muy bajo¹⁰. Sin embargo, mediante biopsia *core* no se puede descartar la presencia de una lesión atípica o un carcinoma sin que se realice la resección completa de la lesión.

En la serie publicada por Solorzano⁴, en el 30% de las biopsias *core* ejecutadas no se pudo descartar con certeza la presencia de invasión, siendo necesario para esto contar con una biopsia escisional de la lesión. Esta realidad se explica si se toma en consideración que la biopsia *core* (guiada o no por ecografía), en la mayoría de los casos toma una muestra de la región central de la lesión en estudio, mientras que para realizar el diagnóstico de invasión se requiere realizar el examen histopatológico con muestras extraídas desde la periferia del tumor (cápsula).

Otra deficiencia de este examen descrita en la literatura es la alteración de la morfología de la cápsula del papiloma, que se produce en el punto de entrada del trócar de biopsia. La alteración epitelial producida por la aguja hace complejo el diagnóstico histológico de invasión capsular, lo cual es trascendente para planificar la estrategia terapéutica¹¹. La inexistencia de estudios clínicos acerca de la evolución de las lesiones parcialmente reseçadas mediante biopsia *core*¹², hace recomendable la utilización de la biopsia escisional para el estudio definitivo de las lesiones papilares de la mama.

Imagenología

Mamografía. El carcinoma papilar intraquístico es un diagnóstico de exclusión, si se considera que el 98% de las imágenes circunscritas encontradas en la mamografía son benignas⁸ (Tabla 1). Se presenta como una masa quística circunscrita, con un contorno irregular, incluso nodular¹³ (Figura 4).

Ecotomografía mamaria. Con el ultrasonido, a menudo, se aprecian áreas hipoeoicas bien demarcadas (quiste) y zonas engrosadas (ecoicas) en la pared quística. En forma ocasional se identifican proyecciones papilares intraluminales, siendo el hallazgo más frecuente el engrosamiento mural¹⁴. La imagen ecográfica característica del carcinoma papilar intraquístico es denominada *quiste complejo* (Figura 5).

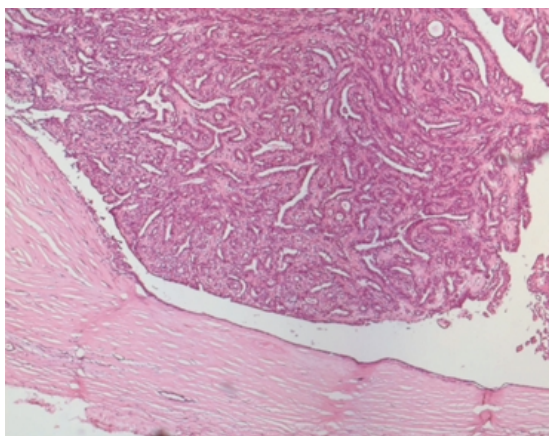


FIGURA 1. Carcinoma papilar intraquístico de la mama. Se observa una neoplasia epitelial de arquitectura papilar delimitada por pared quística. H-E x5.

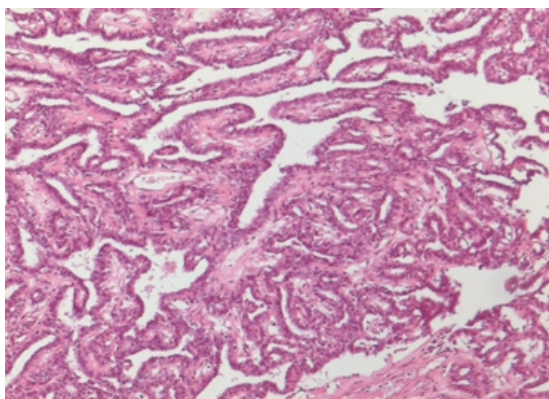


FIGURA 2. Neoplasia papilar de arquitectura compleja con áreas cribiformes. H-E x10.

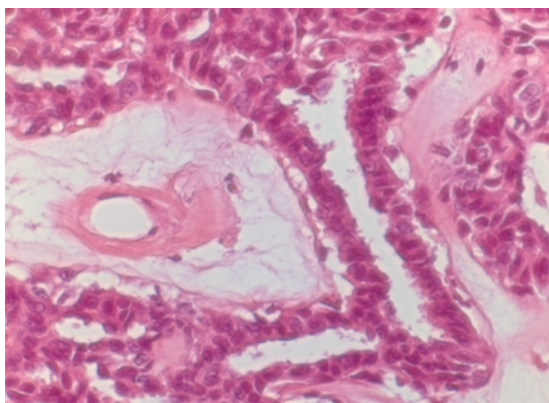


FIGURA 3. Papilas revestidas por epitelio cilíndrico con pleomorfismo e hiper cromasia nuclear. H-E x40.

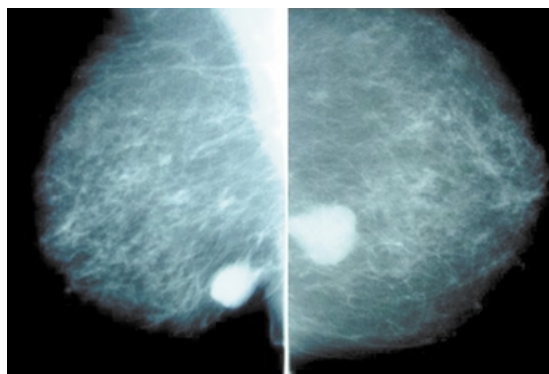


FIGURA 4. Mamografía izquierda. En las proyecciones centro lateral y cráneo caudal se aprecia una imagen nodular redondeada, hiperdensa, circunscrita.

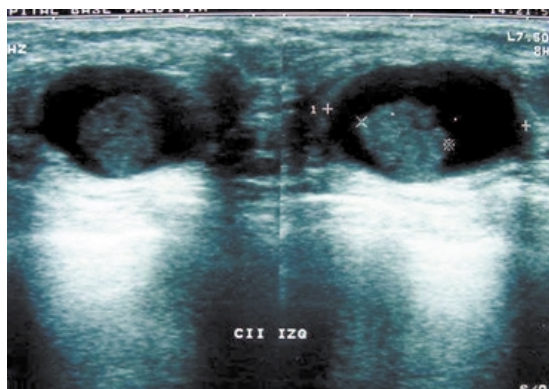


FIGURA 5. Ecografía mamaria. Muestra una lesión quística con componente sólido.

Tabla 1. Diagnóstico diferencial de las imágenes mamarias circunscritas.

Quiste mamario
Fibroadenoma
Papiloma
Hematoma
Absceso
Tumor filodes
Carcinoma ductal invasor
Carcinoma tipo histológico especial (medular, mucinoso, papilar invasor, papilar <i>in situ</i> , papilar intraquístico)
Linfoma mamario
Metástasis

La **galactografía** es un procedimiento indicado en pacientes con telorrea. Sin bien aporta información sobre la ubicación de las lesiones intraquísticas al revelar defectos de llene o irregularidades localizadas, no permite distinguir entre un papiloma o un carcinoma papilar. Permite realizar el marcaje de la lesión, por vía intraductal. La biopsia guiada por este método tiene un porcentaje de éxito que alcanza al 80%, como describe Baker¹⁵. La galactografía, en la actualidad, dada la amplia utilización de la ecografía y la mamografía en el estudio de estas lesiones, es un procedimiento que está en desuso.

La neumocistografía y la ductoscopia son procedimientos descritos en la literatura, con escasa aplicación en la práctica clínica corriente.

TRATAMIENTO

El tratamiento óptimo del carcinoma papilar intraquístico no ha sido definido. Hasta la fecha, no se han realizado estudios prospectivos randomizados que evalúen terapias sobre este tipo de cáncer. En la literatura es posible encontrar sólo revisiones retrospectivas que no superan los 80 casos (Tabla 2).

La elección del tipo de procedimiento quirúrgico a realizar dependerá del tipo de carcinoma, para lo cual resulta de utilidad tener presente la clasificación propuesta por Carter⁶.

El carcinoma papilar intraquístico "puro" es una lesión localizada *in situ*. No se ha reportado multifocalidad ni multicentricidad. El compromiso axilar comunicado en la literatura es extremadamente infrecuente^{4,17}. De acuerdo a lo anterior, el tratamiento de elección para este tipo de cáncer debería ser la cirugía conservadora, limitada a una mastectomía parcial sin estudio de linfonodos axilares.

Los carcinomas papilares intraquísticos asociados a carcinoma ductal *in situ* deben ser manejados siguiendo las pautas de tratamiento del CDIS. La escasa frecuencia de compromiso axilar en este grupo hace prácticamente innecesario el estudio de linfonodos axilares^{4,17}.

Los carcinomas papilares intraquísticos asociados a carcinoma invasor deben ser tratados de acuerdo al estadio de la lesión invasora. Considerando que este grupo presenta un porcentaje de compromiso axilar similar al de los carcinomas mamarios sin características especiales (carcinoma ductal invasor), es perentorio estudiar el estado de los linfonodos axilares mediante biopsia de linfonodo centinela o disección axilar.

TERAPIAS COMPLEMENTARIAS

Los criterios para el uso de terapias complementarias en los carcinomas mamarios clásicos se encuentran bien establecidos. Sin embargo, su uso en los carcinomas mamarios especiales es un tema en constante discusión.

La radioterapia no ha demostrado mejorar la sobrevida en las pacientes portadoras de carcinoma papilar intraquístico. En la revisión efectuada por Solorzano⁴, la radioterapia no mostró efectividad en reducir la recidiva local ni modificó la sobrevida del grupo estudiado. Su utilidad en la forma "pura" no ha sido evaluada por estudios prospectivos randomizados, pero dada la escasa frecuencia de compromiso axilar reportado en la literatura, la radioterapia debería reservarse sólo en caso de carcinomas papilares intraquísticos asociados a CDIS extensos o a carcinomas mamarios invasores.

La utilización de hormonoterapia es controversial. Si bien los carcinomas papilares intraquísticos presentan en su gran mayoría

Tabla 2. Comparación entre diferentes series encontradas en la literatura.

	Solorzano ⁴	Carter ⁶	Leal ⁹	Lefkowitz ¹⁶	Harris ¹⁷
Nº pacientes	40	41	29	77	23
CPI / CPI+CDIS / CPI+CI (%)	35/32.5/32.5	54/46/0	31/31/38	52/36/12	61/26/13
Compromiso axilar	3/28	0/11	1/19	1/28	0/7
Recurrencia local	4	3	1	6	1
Recurrencia regional	1	0	1	3	0
Fallecidos por la enfermedad	0	0	1	0	0

CPI: carcinoma papilar intraquístico CDIS: carcinoma ductal *in situ* CI: carcinoma invasor

receptores estrogénicos positivos, su comportamiento indolente hace prácticamente innecesaria su utilización. La morbilidad agregada debido al uso de hormoterapia no es despreciable. En la actualidad no existen trabajos que evalúen su efectividad en el tratamiento del carcinoma papilar intraquístico, por lo que no es recomendable su aplicación clínica.

PRONÓSTICO

El carcinoma papilar intraquístico presenta una excelente sobrevida. La forma "pura" es la

que se asocia a una mejor sobrevida, alcanzando prácticamente el 100% a 5 años. De igual forma, los carcinomas papilares intraquísticos asociado a CDIS o a carcinoma invasor también tienen un buen pronóstico. En la serie publicada por Solorzano⁴, la sobrevida libre de recurrencia fue 96%, 85% y 77% a los 2, 5 y 10 años respectivamente, independiente del tipo de cirugía realizada. Ningún paciente falleció debido a la enfermedad. Estas observaciones son similares a las publicadas por otras series (Tabla 2), corroborando el buen pronóstico de esta neoplasia.

REFERENCIAS

1. Jones BM, Bradbeer JW: The presentation and progress of macroscopic breast cysts. *Br J Surg* 1980; 67: 669-71
2. Pisano ED, Braeuning MP, Burke E: Diagnosis please. Case 8: solitary intraductal papilloma. *Radiology* 1999; 210: 795-8.
3. Markopoulos C, Kouskos E, Gogas H, Kakisis J, Kyriakou V *et al*: Diagnosis and treatment of intracystic breast carcinomas. *Am Surg* 2002; 68: 783-6
4. Solorzano CC, Middleton LP, Hunt KK, Mirza N, Meric F *et al*: Treatment and outcome of patients with intracystic papillary carcinoma of the breast. *Am J Surg* 2002; 184: 364-8
5. Ravichandran D, Carty NJ, al-Talib RK, Rubin C, Royle GT, Taylor I: Cystic carcinoma of the breast: a trap for the unwary. *Ann R Coll Surg Engl* 1995; 77: 123-6
6. Carter D, Orr SL, Merino MJ: Intracystic papillary carcinoma of the breast. After mastectomy, radiotherapy or excisional biopsy alone. *Cancer* 1983; 52: 14-9
7. Tavassoli FA, Devilee P: World Health Organization Classification of Tumors. Pathology and Genetics. Tumors of the Breast and Female Genital Organs. Lyon, IARC Press, 2003: 79-80
8. Liberman L, Feng TL, Susnik B: Case 35: intracystic papillary carcinoma with invasion. *Radiology* 2001; 219: 781-4
9. Leal C, Costa I, Fonseca D, Lopes P, Bento MJ, Lopes C: Intracystic (encysted) papillary carcinoma of the breast: a clinical, pathological, and immunohistochemical study. *Hum Pathol* 1998; 29: 1097-104
10. Liberman L, Bracero N, Vuolo MA, Dershaw DD, Morris EA *et al*: Percutaneous large-core biopsy of papillary breast lesions. *AJR* 1999; 172: 331-7
11. Douglas-Jones AG, Verghese A: Diagnostic difficulty arising from displaced epithelium after core biopsy in intracystic papillary lesions of the breast. *J Clin Pathol* 2002; 55: 780-3
12. Hoda SA, Rosen PP: Practical considerations in the pathologic diagnosis of needle core biopsies of breast. *Am J Clin Pathol* 2002; 118: 101-8. Review
13. Soo MS, Williford ME, Walsh R, Bentley RC, Kornguth PJ: Papillary carcinoma of the breast: imaging findings. *AJR* 1995; 164: 321-6
14. Schneider JA: Invasive papillary breast carcinoma: mammographic and sonographic appearance. *Radiology* 1989; 171: 377-9
15. Baker KS, Davey DD, Stelling CB: Ductal abnormalities detected with galactography: frequency of adequate excisional biopsy. *AJR* 1994; 162: 821-4
16. Lefkowitz M, Lefkowitz W, Wargotz ES: Intraductal (intracystic) papillary carcinoma of the breast and its variants: a clinicopathological study of 77 cases. *Hum Pathol* 1994; 25: 802-9
17. Harris KP, Faliakou EC, Exon DJ, Nasiri N, Sacks NP, Gui GP: Treatment and outcome of intracystic papillary carcinoma of the breast. *Br J Surg* 1999; 86: 1274-5