

COMPROMISO AXILAR EN PACIENTES CON CARCINOMA TUBULAR PURO DE LA MAMA

Dr. Domingo D'Andrea *

Leído el 26 de junio de 2003

RESUMEN

El carcinoma tubular de la mama es una variante del carcinoma ductal invasor (NOS) caracterizado por estar muy bien diferenciado. En general existe una opinión generalizada de que se trata de tumores de mejor pronóstico, pero el tema sigue siendo controvertido en relación con la extensión de los tratamientos. En este trabajo se presentan para su consideración una serie consecutiva de 47 carcinomas tubulares diagnosticados entre el año 1985 y el 2001. Se analizaron las características de las pacientes, las formas de presentación y los tipos de tratamiento. El objetivo principal fue el de investigar el compromiso axilar. La frecuencia global de las metástasis ganglionares fue de 4 de 40 pacientes (10%) con un carcinoma tubular puro. Ninguno de los tumores con diámetro de 10 mm o menos ($n = 28$) tuvieron metástasis ganglionar; uno de 10-20 mm, comparado con tres en tumores mayores ($p = 0,01$).

PALABRAS CLAVE: CARCINOMA TUBULAR - COMPROMISO AXILAR
Rev Arg Mastol 2003; 22(76):216-222

SUMMARY

Tubular carcinoma of the breast is a variant of invasive ductal carcinoma that is well differentiated and characterized by an orderly tubular formation. Although often perceived to have a better prognosis, there continues to be questions regarding the extent of treatment required. A retrospective review of 47 patients diagnosed with tubular carcinoma of the breast from 1985 to 2001 was performed. All documented data regarding patient and tumor characteristics plus the extent of treatment were analyzed and compared. The aim of this study was to investigate the frequency of axillary metastasis in women with tubular carcinoma (TC) of the breast. The overall frequency of nodal metastasis was 4 of 40 (10%); one of 40 pure tubular. None of the tumours with a diameter of 10 mm or less ($n = 28$) had nodal metastasis, one of the 10-20 mm, compared with three of larger tumours ($p = 0.01$).

KEY WORDS: TUBULAR CARCINOMA - AXILLARY METASTASIS

* Sección Mastología, División Ginecología y Patología Mamaria. Hospital Juan A. Fernández, Buenos Aires.

INTRODUCCIÓN

El carcinoma tubular de la mama (CT) es una variante del carcinoma ductal invasor con características histológicas propias y muy particulares. En un número importante de publicaciones,¹⁻⁴ se lo ha considerado como de mejor pronóstico que los carcinomas ductales tipo NOS.

Pero una de las cuestiones que ha contribuido con esta dificultad, es la falta de criterios únicos en el diagnóstico histopatológico, lo que puede generar la incorporación para su investigación de carcinomas que en realidad no son tubulares puros sino formas mixtas.

El tema que sigue siendo motivo de controversia es el grado de compromiso axilar y si existen algunos factores que permitan predecirlo.⁵⁻⁷

El propósito de este estudio ha sido el de investigar las características de este tipo de carcinoma invasor de la mama en relación con el compromiso axilar, su conducta biológica y evolución.^{8,9}

MATERIAL Y MÉTODOS

De nuestra base de datos computarizada con 2.448 cánceres registrados desde 1985 al 2001, se pudieron identificar 47 mujeres con carcinomas tubulares (CT). Lo que significa el 1,9% del total de los cánceres diagnosticados.

De cada registro individual se obtuvieron los datos en relación con el seguimiento, el perfil de las pacientes, los métodos de detección y diagnóstico, el tipo de tratamiento y el compromiso axilar. Para evitar la incorporación de pacientes con formas mixtas o con lesiones invasoras de otro tipo se revisaron todos los preparados histológicos disponibles y se excluyeron los que no cumplían con la condición de tubulares puros.

El tumor fue detectado por mamografía en

aproximadamente un tercio de las mujeres, las restantes eran sintomáticas. Es importante comentar que en el 10% de las pacientes la mamografía fue considerada como hallazgo benigno (BIRADS II), en el 31% como hallazgo de baja sospecha (BIRADS III) y en las restantes como de alta sospecha de malignidad (BIRADS IV-V). Aquí con un 41% de falsos negativos tuvimos PAAF (+) en más del 90%. El diagnóstico inicial fue hecho por biopsia por congelación en el 80% de los casos.

Tratamiento local-regional

La mayoría de las pacientes (n=43) fueron tratadas con cirugía conservadora más radioterapia de acuerdo a los estándares de nuestra institución, sólo 4 pacientes recibieron como tratamiento mastectomía radical modificada (MRM), éstas son las pacientes más antiguas de la serie, una de ellas con más de 20 años de seguimiento. En relación con la investigación axilar, ésta se realizó en 40 pacientes.

Histopatología

La revisión de los preparados se realizó en el laboratorio de anatomía patológica de nuestro hospital. Incluyó la exacta definición del componente tubular, la medida del tumor, la asociación con algún tipo de lesión (in situ), componente intraductal (CIE), y otros factores como la invasión vascular y/o linfática. Los tumores fueron definidos como tubulares puros (CTP), cuando el grado nuclear era I y tenían una formación de tubos de más del 90% del componente invasor. En cambio se los diagnosticó mixtos (CTM) si contenían un 75%, pero menos del 90% de formación de tubos. De acuerdo con estos criterios se incluyeron sólo los 47 carcinomas tubulares puros (CTP).

RESULTADOS

La mediana de edad de todo el grupo fue de

Tabla I

CARACTERÍSTICAS DE LOS 47 CARCINOMAS TUBULARES (CT)	
Edad	53 (34-80)
Estatus	
Peri-/posmenopáusicas	26
Premenopáusicas	21
Mama	
Derecha	26
Izquierda	21
Presentación	
Clínica	33
Subclínica	14
Método	
Biopsia por congelación	38

53 años (rango de 34-80); 26 pacientes fueron peri- o posmenopáusicas, los demás datos pueden verse en la Tabla I.

Las características de los tumores y el compromiso axilar pueden verse en las Tablas II y III. La mediana del tamaño fue de 1,1 cm y el rango de 0,1 a 4,5 cm. Es importante comentar que los tumores más grandes tenían un componente in situ (CIE) de alto grado tipo comedo e invasión vascular o linfática. Los receptores hormonales pudieron ser evaluados sólo en 24 casos.

Se investigó un total de 713 ganglios linfáticos en 40 pacientes, una mediana de 17 ganglios por paciente, encontrándose sólo 8 ganglios positivos (1,1%). De las 47 pacientes con carcinomas tubulares sólo se tuvo información sobre el estado de la axila en 40 casos, de las que tuvieron compromiso axilar 4 (2,5%), ninguna con tumores de menos de 10 mm, 1 de las 7 con tumores entre 10-20 mm (14%) y 3 de las 5 con tumores mayores de 20 mm (7,5%). La paciente con compromiso axilar entre el grupo de tumores de 10 a 20 mm tenía asociado un extenso carcinoma in situ de alto grado. La signifi-

Tabla II

CARACTERÍSTICAS CLÍNICAS DE LOS CARCINOMAS TUBULARES	
pT (tamaño patológico)	
0-5 mm	16
6-10 mm	16
11-20 mm	8
> 20 mm	7
CIE	
No	40
Alto grado	2
Bajo grado	5
Invasión vascular / linfa / micro	
No	40
Sí	7
Receptores hormonales (n = 24)	
Positivos para E	21
Negativos para E	3
Positivos para P	16
Negativos para P	8
Compromiso axilar (n = 40)	
Negativo	36
1-3	3
4-6	1

Tabla III

PROPORCIÓN DE GANGLIOS COMPROMETIDOS SEGÚN CARACTERÍSTICAS DEL TUMOR PRIMARIO Y LA PACIENTE	
Tamaño (pT)	Axila positiva
< 10 mm	0 (28)
10-20 mm	1 (7)
> 20 mm	3 (5)

cación estadística de acuerdo con la prueba de Fisher en relación con el tamaño fue $p=0,001$.

La frecuencia de compromiso axilar fue revisada en 20 estudios publicados entre 1972 y 1997, incluyendo un total de 680 pacientes. Lamentablemente existe un rango muy amplio en

la prevalencia de compromiso axilar en los carcinomas tubulares puros (CT) que ha sido comunicada. Seguramente muchas de estas diferencias son debidas a los criterios empleados para el diagnóstico de carcinoma tubular y también al tamaño de las muestras. En este metaanálisis,¹⁰ la frecuencia del compromiso axilar fue del 6,6% (intervalo de confianza 1,7-11,4) para las lesiones tubulares puras; en casi todos los estudios esta frecuencia aumenta a casi el 13,8% de compromiso axilar con lesiones mixtas o componente in situ asociado. En el caso de nuestra serie si excluimos las lesiones con componente in situ asociado de alto grado, el porcentaje de compromiso axilar sería sólo del 5%.

En relación con la conducta biológica de este tipo de carcinoma, es importante comentar que con un seguimiento de más de 10 años en el 50% de las pacientes y con un seguimiento medio para todo el grupo de más de 6 años, la tasa de recidivas locales fue del 4,2%, menos de la mitad de la tasa de recurrencias de los carcinoma ductales infiltrantes tipo NOS.

DISCUSIÓN

En este trabajo hemos investigado las características de 47 mujeres con carcinomas tubulares puros con o sin componente intraductal asociado, las cuales han sido tratadas de manera convencional y vaciamiento axilar. La frecuencia muy baja de compromiso axilar, y si es positiva, el número de ganglios comprometidos es muy bajo, en nuestra serie no más de 4, confirma los hallazgos de muchas otras publicaciones. La diferencia en cuanto al compromiso axilar está claramente asociada con el tamaño de la lesión primaria, como sucede con el resto de los cánceres de mama; pero el porcentaje es en proporción mucho menor y aumenta de manera estadísticamente significativa en los tumores mayores de 20 mm y cuando se asocia a un componente in situ de alto grado.¹¹⁻¹⁵

El tamaño tumoral ha sido aceptado como un factor de pronóstico independiente, como determinante de la frecuencia de compromiso axilar.¹⁶⁻¹⁸ La influencia del tamaño del carcinoma tubular sobre las metástasis axilares no ha sido comunicada adecuadamente, aunque Winchester y col.,¹⁴ empleando un modelo de regresión logística ha demostrado que el diámetro del tumor influencia significativamente la incidencia de ganglios positivos. Nuestra serie confirma estos resultados, ya que ninguno de los tumores con menos de 10 mm tuvo compromiso axilar.

Si consideramos los tumores de igual tamaño (10 mm) de tipo carcinoma ductal infiltrante (NOS), el porcentaje de compromiso axilar fue del 15,9% (28 de 176 casos).

Esto también ha sido publicado por Leonard,¹⁶ en 209 pacientes con carcinomas tubulares donde la tasa de compromiso axilar fue mucho más baja que en las pacientes con carcinoma ductal o lobulillar, pero difiere en relación con la cuestión del tamaño. En los tumores mayores de 20 mm la tasa de axila positiva fue del 12%, pero encontró una tasa similar en los menores de 10 mm (7-12%), lo que no se informa en esa publicación son las características del tumor primario, la que se debe considerar como una información esencial en este tipo de estudios.

De acuerdo con los resultados de esta serie, la que coincide con casi todas las publicaciones revisadas, surge como una posibilidad la de observar sólo la axila en las pacientes con carcinomas tubulares puros de menos de 10 mm, evitando los costos y la morbilidad de la disección y/o irradiación de la axila. La disección axilar está asociada con un 10% de complicaciones menores, incluyendo la disfunción del hombro, el edema, la infección de la herida, el seroma, etc.^{19,20} La irradiación de la axila también implica el riesgo de edema subsiguiente.

La decisión en relación con la disección o irradiación de la axila clínicamente negativa se encuentra en plena discusión debido al aumento del diagnóstico de lesiones no palpables con el uso rutinario de la mamografía. Sin duda en estos casos la biopsia del ganglio centinela, en lugar de la observación sola, ocupará a corto plazo un lugar trascendente.²¹

En conclusión, el riesgo de compromiso axilar en pacientes con carcinomas tubulares puros es muy bajo, nuestras cifras coinciden con otras 22 publicaciones de otras instituciones. Sobre la base de la muy baja incidencia o ausencia de compromiso axilar en los CT puros de menos de 10 mm, la observación de una axila clínicamente negativa podría ser una opción terapéutica aceptable. Pero esto requiere de un estricto criterio histológico del diagnóstico, con un componente tubular superior al 90%.

REFERENCIAS

1. Carstens PHB, et al. Tubular carcinoma of the breast. A long-term follow-up. *Histopathology* 1985; 9:271-280.
2. McBoyle MF, Razek HA, Carter JL, Helmer SD. Tubular carcinoma of the breast: an institutional review. *Ann Surg* 1997; 63:639-44, discussion 644-45.
3. Peters GN, Wolff M, Haagensen CD. Tubular carcinoma of the breast: clinical pathologic correlations based on 100 cases. *Ann Surg* 1981; 193:138-9.
4. Cooper HS, Patchefsky AS, Krall RA. Tubular carcinoma of the breast. *Cancer* 1978; 42:2334-42.
5. McDivitt RW, Boyre W, Gersell D. Tubular carcinoma of the breast. *Am J Surg Pathol* 1982; 6:401-411.
6. Berger AC, Miller SM, Harris MN, Roses DF. Axillary dissection for tubular carcinoma of the breast. *Breast J* 1996; 3:204-8.
7. 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.
8. Deos PH, Norris HJ. Well-differentiated (tubular) carcinoma of the breast: a clinicopathologic study of 145 pure and mixed cases. *Am J Clin Pathol* 1982; 78:1-7.
9. Bradford WZ, Christensen WN, Fraser H, Cloninger TE. Treatment of pure tubular carcinoma of the breast. *Breast J* 1998; 4:437-40.
10. Peto R, Pike MC, Armitage P, et al. Design and analysis of randomized clinical trials requiring prolonged obser-

vation of each patient. II. Analysis and examples. *Br J Cancer* 1977; 35:1-39.

11. Leonard C, Chen B, Tenny C, et al. Clinical implications of axillary dissections for tubular carcinoma of the breast in a community setting. *Proc Ann Meet Am Soc Clin Oncol* 1996.
12. Pettek JA, Lerner R. Special therapeutic problems lymphedema. In: Harris JR, Lippmann ME, Morrow M, Hellman S, eds. *Diseases of the breast*. Lippincott Raven, Philadelphia, 1996. pp.897-98.
13. Green I, McCounick B, Cranor M, Rosen P. A comparative study of pure tubular and tubulolobular carcinoma of the breast. *Am J Surg Pathol* 1997; 21:653-57.
14. Winchester DJ, Sahin AA, Tucker SL, Singletary SE. Tubular carcinoma of the breast: predicting axillary nodal metastases and recurrence. *Ann Surg* 1996; 223:342-7.
15. Elson BC, Helvie MA, Frank TS, Wilson TE, Adler DD. Tubular carcinoma of the breast; mode of presentation, mammographic appearance and frequency of nodal metastasis. *Am J Radiol* 1993; 161:1173-76.
16. Leonard C, Chen B, Tenny C, Hewell K, Jennings L, Norton L, et al. Clinical implications of axillary dissections for tubular carcinoma of the breast in a community setting. *Proc Am Soc Clin Oncol* 1996; 15:142 (Abstract).
17. Tobon H, Salazar H. Tubular carcinoma of the breast. Clinical, histological, and ultrastructural observations. *Arch Pathol Lab Med* 1977; 101:310-16.
18. Carstens PH. Tubular carcinoma of the breast. A study of frequency. *Am J Clin Pathol* 1978; 70:204-10.
19. Fein DA, Fowble BL, Hanlon AL, Hooks MA, Hoffman JP, Sigurdson ER, et al. Identification of women with T1-T2 breast cancer at low risk of positive axillary nodes. *J Surg Oncol* 1997; 65:34-9.
20. Petrek JA, Lerner R. Special therapeutic problems lymphedema. In: Harris JR, Lippmann ME, Morrow M, Hellman S, eds. *Diseases of the breast*. Lippincott, Philadelphia.
21. Veronesi U, Paganelli G, Galimberti V, Vinle G, Zurrida S, Bedoni M, et al. Sentinel-node biopsy to avoid axillary dissection in breast cancer with clinically negative lymph-nodes. *Lancet* 1997; 349:1864-7.

DEBATE

Dr. D'Andrea: Quisiera hacer un comentario. De las 4 pacientes con 4 axilas positivas, tuvimos en 2 axilas un carcinoma tubular asociado a un carcinoma intraductal de alto grado. Entonces, en las series publicadas, es muy importante un metaanálisis que se publicó en el *British Journal of Surgery* en el año 2001, de Papatatos, que

habla sobre 628 pacientes y que el promedio de compromiso axilar de este metaanálisis es del 6,6%. Pero cuando se asocia un carcinoma intraductal de alto grado sube al 13,8%, cuando está asociado a un carcinoma tubular mixto o a un carcinoma de alto grado intraductal. En nuestra serie, tuvimos de esos vaciamientos axilares con axila positiva, 2 axilas con carcinoma intraductal de alto grado. Si le quitamos el carcinoma intraductal de alto grado, nuestro compromiso axilar sería de un 50% menor, un 5%. Ahora bien, esto como comentario. Desearía saber si algún patólogo nos puede hacer un comentario de si el carcinoma tubular puro cuando se asocia a un carcinoma intraductal de alto grado, sigue esa biología, ¿se lo puede considerar como un carcinoma tubular puro?

Dra. Maciel: En realidad, llama la atención la asociación de un carcinoma tubular propiamente dicho como forma invasora de un carcinoma intraductal de alto grado. Eso llama poderosamente la atención porque en general, aunque hay excepciones, el componente in situ y el invasor tienen un grado similar, por lo menos. Entonces, a mí me cuesta creer que ese componente invasor sea un tubular bien diferenciado. Puede ser que el componente invasor forme tubos, pero habría que ver qué células forman ese componente tubular. Porque acá hay un tema muy interesante y es que hay series que tienen hasta un 20% de carcinomas tubulares. Eso ya prácticamente no es admitido. Hay que ser mucho más estricto para el diagnóstico anátomo-patológico del tubular. El tubular tiene que tener células muy bien diferenciadas, de muy bajo grado nuclear; es decir, que es llamativo encontrar un carcinoma intraductal de alto grado con un infiltrante absolutamente bien diferenciado como es el tubular. Habría que plantearse si realmente no es un ductal NOS de grado histológico bajo, pero de grado nuclear alto; en última instancia el grado nuclear es lo más importante. Entonces, ese es el tema fundamental. Cuando el tubular se asocia a un ductal ya es un tipo mixto y no es

el ductal puro, que en las series más estrictas es hasta un 2%; en general se acepta hasta un 5%. Si hay más de un 5% de tubulares, ahí se está mezclando con ductales de mayor grado; eso llama mucho la atención. Generalmente el intraductal de alto grado cuando invade, invade en forma de alto grado. Entonces, eso es llamativo. Me llama la atención a mí, como comentario aparte, los excelentes resultados de la citología en un carcinoma que es absolutamente diferenciado y que desde el punto de vista citológico, donde uno lo único que evalúa es morfología celular, se pueda llegar al diagnóstico en un porcentaje tan alto de los casos. Podría hacer algún comentario sobre eso.

Dr. D'Andrea: Nuestra serie inclusive con nuestra citóloga con respecto al poder de diferenciar si realmente era un carcinoma o un fibroadenoma, por lo que se puede llegar a confundir, está más dada por la experiencia y la caracterización de la agrupación celular. No puedo hacer mayor precisión con respecto a la citología. Tuvimos ese porcentaje pero no puedo aclarar cuál fue la característica celular.

Dr. Allemand: Quiero comentar lo que preguntaba recién la Doctora. Con referencia a la punción, no es que van a informar el grado; es decir, lo que está informando en la punción es la atipia; la expresión positiva o la negativa. La chance de confundirse casualmente con un fibroadenoma que solamente es morfológica, desde el punto de vista del tumor, es imposible por la presencia de las células mioepiteliales, y cómo se presentan los colgajos y la distribución de la cromatina, etc. Yo no soy patólogo, no voy a discutir esto. Pero el diagnóstico diferencial es clarísimo. Lo que informan es la atipia pero no informan el grado de diferenciación nuclear.

Dr. D'Andrea: Tampoco nos dieron el diagnóstico tubular.

Dra. Maciel: Desde ya que no se puede in-

formar ni grado ni tipo en una citología. Pero llama la atención es que desde el punto de vista citológico, a veces desde el punto de vista histológico, es difícil diferenciar, por ejemplo, un adenocarcinoma tubular bien diferenciado como es la presentación, de una cicatriz radiada. Desde el punto de vista citológico realmente, no es un diagnóstico sencillo. Simplemente me llama la atención. Por supuesto, que entiendo que ustedes tuvieron esos resultados, pero es llamativo. La idea es que no quede como concepto que es un diagnóstico tan sencillo para hacer por citología.

Dr. Vuoto: Yo quería aportar al trabajo del Dr. D'Andrea la experiencia del Servicio de Mastología del Hospital Británico. Tenemos 100 casos de carcinoma tubular, representan el 2,9%. Si bien son casos del banco de datos, no hemos hecho una revisión para saber si son tubulares puros. En estos pacientes, como comentario, en los tumores menores de 1 cm hemos tenido un 10% de metástasis axilares y cuando eran menores de 5 mm no hubo ninguna metástasis axilar.

Dr. Gori: Me pareció muy buena su presentación, es interesante. Estamos ante la presencia de un tumor distinto, desde todo punto de vista, no solamente histomorfológico sino biológico; es decir, estos tumores se alejan mucho del común denominador del cáncer de mama. Hay un trabajo, que seguramente usted tendrá en la bibliografía, que es de Kichen, en el cual, en el año 2001, presenta una *randomización* de 9.500 cánceres, de los cuales 86 son tubulares. El 42% o 43% (no recuerdo la cifra) tenían metástasis ganglionares. La evolución de esos tumores con metástasis ganglionares no fue igual a la evolución de los otros cánceres de mama con metástasis ganglionares; es decir, tuvieron una evolución muy superior en sobrevivida, llamativamente superior. Tal es así, que se postula como una hipótesis, no como una aseveración, que la linfadenectomía podría llegar a ser un poco discu-

tible. Más aún, en tumores de menos de 1 cm ya prácticamente la linfadenectomía no tendría mucho sentido, en los otros sí tendría sentido, pero relativo, porque también no son tumores que con la quimioterapia tengan el beneficio que se logra con los tumores comunes NOS de la mama. Lo que es importante, estamos ante una entidad que si bien es poco frecuente, desde el punto de vista histopatológico una vez que el patólogo tiene entrenamiento, no es tan complicado su diagnóstico, pero sí su biología es totalmente distinta. Tenemos que ir aprendiendo de recopilaciones internacionales, cada vez de mayor número, para tratarlo de una manera realmente diferente. No sé cuál será el beneficio del tratamiento radiante, por ejemplo, en estos tumores; es una de las cosas que también se está discutiendo. Estamos ante la presencia de una característica biológica distinta.

Dr. Allemand: Quiero hacerle una pregunta a la Dra. Maciel. Si este tipo de tumores no puede ser en algún momento, dada la precocidad del diagnóstico, una etapa evolutiva del carcinoma de mama. Hay un planteo en el hecho de que aparezcan en los *screening* un mayor número y que se vean precozmente, que si estos tumores no los vemos en una etapa evolutiva inicial y si los dejáramos progresar, aumentaría el componente de carcinoma ductal sobre el tubular. Lo he leído y quiero saber si esto puede ser.

Dra. Maciel: No puedo contestar esa pregunta, por ahora. No sería ilógico pensarlo. Pensamos que muchos de estos adenocarcinomas tubulares se desarrollan sobre cicatrices radiadas, con lo cual podríamos pensar que a partir de una patología proliferante o no, se desarrollaría este tipo de tumor y que eventualmente con la evolución podría aparecer ese componente ductal NOS; realmente no lo puedo contestar. Tampoco he leído acerca de este tipo de evolución. Pero podría considerarse como un estadio muy precoz.