

Carcinoma tubular de mama: revisión de una serie de 38 casos

F. M. Regueira, J. Sola, I. Poveda, P. Marti, G. Zozaya, G. Zornoza

Área de Patología Mamaria. Clínica Universitaria de Navarra. Pamplona

RESUMEN

Introducción: El carcinoma tubular de mama (CTM) representa un subtipo de carcinoma infiltrante, bien diferenciado, poco frecuente, de diagnóstico diferencial en ocasiones difícil.

Material y métodos: Estudio retrospectivo de 38 casos que analiza algunas de sus características clínicas y biológicas, así como del tratamiento utilizado.

Resultados: Edad media de 51,5 años, el motivo diagnóstico más común fue la presencia de una tumoración palpable (50%), y otro 50% resultado de un chequeo mamario. En tres casos se presentó un carcinoma bilateral (uno de ellos sincrónico).

Tamaño tumoral medio de 1,4 cm; el 81,8% fueron pT1. Afectación ganglionar axilar en el 13,1% de los casos (todos CTM mixtos). Se observó alto índice de tumores RE positivos, bajo índice proliferativo (Ki67) y muy baja expresión de p53 y c-erbB2. En el 79% de los casos se practicó cirugía conservadora con vaciamiento axilar. La supervivencia a 10 años fue del 97,4%.

Conclusiones: Carcinoma poco frecuente, cuyo hallazgo es cada vez más resultado de estudios de *screening*. Se presenta como una imagen estelar que obliga al diagnóstico diferencial con algunas lesiones benignas.

Su habitual pequeño tamaño y buena diferenciación histológica, permiten el tratamiento conservador en la mayoría de los casos, siendo excepcional la afectación ganglionar axilar.

Dado su buen pronóstico, se discute la utilidad/necesidad de tratamiento adyuvante e incluso la cirugía axilar en los de tamaño < 1 cm, especialmente en las formas puras.

Palabras clave: Carcinoma tubular de mama. Carcinoma bien diferenciado. Disección axilar.

Recibido: 10-05-07.

Aceptado: 02-10-07.

Correspondencia: Gerardo Zornoza. Área de Patología Mamaria. Clínica Universitaria. Avda. Pío XII, 36. 31008 Pamplona. Fax: 948 296 500. e-mail: gzornoza@unav.es

SUMMARY

Introduction: Tubular carcinoma (TC) is a rare and well-differentiated histological variant of all breast cancer. The diagnosis of TC is some occasions difficult.

Material and methods: We conducted a retrospective study that analyzes 38 cases of TC (it supposes 1,6% of Breast Cancer treated in our Breast Unit).

The clinical and biological features and the treatment are analyzed.

Results: The medium average age was of 51,5 years. The more frequent consultation was the presence of a palpable breast mass followed by the screening. In three patients we observed a bilateral cancer (1 out of 3 were synchronous tumour).

The size half size tumour was of 1,4 cm and 81,8% they were tumours pT1. Metastatic axillary disease was observed in 13,1% of cases. We found a high rate of tumours was with positive hormonal receptors, low KI-67) and very low expression of p53 and c-erb-2. The 79% of patient were treated with breast conservation therapy. With a median follow-up of 10 years the survival was 97,4%.

Discussion: TC is a rare breast cancer that can be discovered in screening. TC can appear in mammography as a spiculated abnormality and therefore it can be difficult to distinguish from radial scar or sclerosing adenosis. TC usually presents as a small tumour that can be treated with conservative surgery. Maxillary nodal metastases are uncommon. Because it is good prognosis, adjuvant postoperative treatment and even any axillary surgical procedure are controversial in TC.

Key words: Tubular carcinoma. Well-differentiated carcinoma. Axillary node dissection.

INTRODUCCIÓN

El carcinoma tubular de mama (CTM) es una forma poco frecuente, 1-3% (1). Inicialmente descrito por Cornil y Ranvier (2) en 1896 como un subtipo de carcinoma de mama (CM) bien diferenciado, de bajo grado y buen

pronóstico, que histológicamente se caracteriza por presentar estructuras glandulares de una sola capa de células epiteliales. Los aspectos más controvertidos del CTM se refieren a su definición, frecuencia de presentación, incidencia de la afectación ganglionar axilar e incluso la indicación de esta disección axilar.

Nos proponemos en un estudio retrospectivo, valorar algunos aspectos clínico-biológicos más relevantes observados en nuestra experiencia en CT con especial atención en la identificación de aquellos pacientes con alta probabilidad de afectación axilar.

MATERIAL Y MÉTODOS

Se analizan retrospectivamente 38 casos de CTM extraídos de una serie de 2.330 CM intervenidos entre 1985 y 2005 en el Área de Patología Mamaria de la Clínica Universitaria de Navarra. Se efectuó una revisión morfológica para confirmar el diagnóstico de CTM y distinguir tres posibles diagnósticos: CTM puro, CTM mixto y carcinoma ductal infiltrante (CDI). Se consideró como CTM puro aquel tumor en que el estudio morfológico mostró caracteres tubulares en más del 90% de su extensión; se definió CTM mixto cuando el componente tubular era entre 75-90% de extensión, excluyéndose del estudio los diagnosticados como CDI, en los que aun existiendo estructuras tubulares estas representaban menos del 75% de la extensión tumoral.

Junto al estudio morfológico habitual con tinción de hematoxilina-eosina, en 30 casos se practicó estudio inmunohistoquímico (IHQ) para receptores de estrógeno (RE) (Neomarkers MS-354) considerándose positivos los que mostraron expresión en > 10% de sus células; índice de proliferación Ki67 (Dako-M7240), y expresión de proteínas p53 (Novocastra-p53) y c-erbB2 (Novocastra NCL-CB11) considerando en este caso como sobreexpresión los casos catalogados con 3+.

RESULTADOS

Se recogen 38 CTM que representan el 1,6% de los carcinomas intervenidos en nuestro Servicio en el mismo tiempo. En la tabla I se resumen las principales características de la serie analizada. La edad media de la serie fue de 51,9 años (rango 29 y 78 años). En 19 casos (50%) el tumor era palpable, y en otros 18 casos (47,4%) el diagnóstico fue hallazgo de un estudio mamográfico en una mujer asintomática (Fig. 1) o que consultó por una sintomatología distinta al tumor palpable. El tamaño tumoral medio fue de 1,4 cm (rango de 0,2 y 4 cm), siendo 31 de ellos tumores pT1.

En tres casos (7,9%) se observó un CM contralateral, dos de ellos sincrónicos y uno metacrónico; todos ellos con formas histológicas distintas al CTM (dos carcinomas ductales y uno lobulillar). El estudio morfológico

Tabla I

Nº casos	38	
Edad	x:51,9 a (rango 29-78 a)	
Motivo de consulta:		
Tumor palpable	19	50%
Chequeo	18	47,4%
Otros (secreción)	1	2,6%
Bilateralidad:	3 casos	
Imagen mamográfica		
Nódulo irregular	15	39,5%
Nódulo espiculado	7	18,4%
Distorsión	10	26,3%
Microcalcificaciones	6	15,8%
Cirugía		
Tumorect. + V. Axilar	30	78,9%
Mastec. Rad. Modificada	8	21,1%
Seguimiento medio:	10 años	
Estado actual:		
Sanas	34	89,5%
Metástasis	3	7,9%
Muertas	1	2,6%

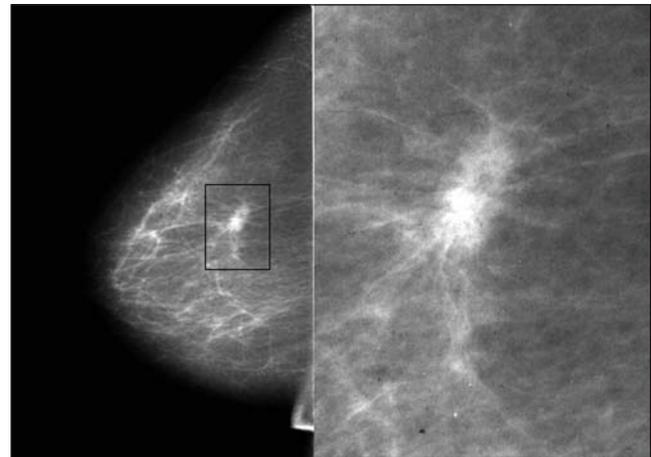


Fig. 1.

(Tabla I) definió como formas puras (componente tubular > 90%) 30 casos (17 de ellos con focos aislados de carcinoma intraductal), y ocho como formas mixtas (cuatro de ellas asociadas a carcinoma lobulillar infiltrante). En cinco casos se describieron lesiones proliferativas asociadas (dos casos de hiperplasia epitelial atípica, dos casos de adenosis esclerosante y uno de cicatriz radial).

Se efectuó cirugía conservadora complementada con radioterapia en 30 casos (78,9%), y en 8 mastectomía radical modificada. Se encontró afectación axilar en cinco casos (13,1%), todos ellos tumores > 1 cm, tres de ellos correspondientes a CTM mixtos (correspondientes a formas tubulo-lobulillares). Sólo en los tres últimos años se ha utilizado la técnica del ganglio centinela.

En la tabla II se recoge el resultado del estudio IHQ de algunos factores biológicos, practicado en un grupo de 30 CTM. Se observó una alta expresión para los RE (80%), así como un bajo índice de proliferación y en la expresión de proteínas p53 (6,7%) y c-erbB2 (16,7%).

Con una media de seguimiento de 10 años, tres pacientes han presentado metástasis (dos correspondieron a CTM mixtos) y una ha fallecido (portadora de un carcinoma ductal infiltrante metacrónico en la mama contralateral, tratada 12 años antes), lo que supone una supervivencia global a 10 años del 97,4%.

Tabla II

<i>Tipo histológico</i>		
Ca tubular puro	30	78,9%
Ca tubular mixto	8	21,1%
Ca Intraduc. Extenso	4	
Ca Lobuli. Infiltr.	4	
<i>Grado histológico</i>		
GH-I	36	94,7%
GH-II	2	5,3%
<i>Tamaño (pT)</i>		
0,1 - 1 cm	13	34,2%
1,1 - 2 cm	18	47,4%
> 2 cm	7	18,4%
<i>Axila (pN)</i>		
0	33	89,2%
1 - 3	5	10,8%
<i>Estudio inmunohistoquímico*</i>		
Rec. estrog (+)	24	80,0%
Ki 67 (< 10 %)	28	93,3%
p53 (-)	28	93,3%
erbB2 (-)	25	83,3%

pos histológicos, como el carcinoma intraductal cribiforme, y entre las infiltrantes especialmente carcinoma lobulillar infiltrante (12,13). En base a estos hechos se describen dos formas histológicas: CTM puros y CTM mixto. Se define como CTM puro (Fig. 2) en que el componente tubular es superior al 90% de la masa tumoral, criterio compartido por la mayoría de autores (1,14,15). El CTM mixto, cuando se combina con otras formas de carcinoma infiltrante en las que el componente tubular es inferior a esas cifras, (16), admitiéndose incluso hasta un 50% como en la serie de Does (13). Algunos autores (1,14,15) incluyen en sus series exclusivamente formas puras de CTM, otros aceptan las formas mixtas (13,17), y en algunos estudios no se hace referencia a este aspecto. Todas estas circunstancias pueden influir en alguno de los resultados descritos. En nuestra serie se han considerado CTM puros aquellos en los que el componente tubular era > 90%.

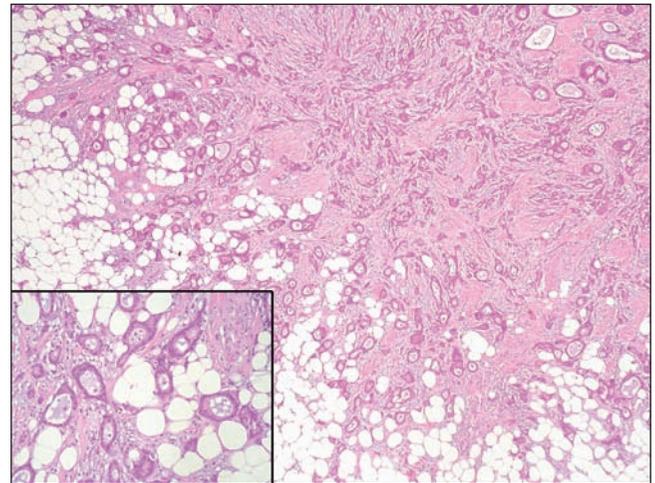


Fig. 2.

DISCUSIÓN

El CTM constituye un subtipo de carcinoma infiltrante muy poco frecuente, el 1,6% en nuestra serie, incidencia similar a la descrita por otros autores (3-5), en todas ellas inferior al 3%. Sin embargo, esta incidencia se incrementa significativamente en el grupo de CM procedentes de campañas de despistaje (6,7) llegando al 21,5% en la serie de Anderson (8).

El CTM requiere para su diagnóstico cumplir una serie de rasgos histológicos. Macroscópicamente aparece como una lesión estrellada, y microscópicamente se caracteriza por una proliferación epitelial maligna que forma túbulos de contornos angulados, tapizados habitualmente por una sola capa de células cúbicas, con desaparición de la capa mioepitelial (9). Las células aparecen desordenadas, dispersas en un estroma con celularidad aumentada, colagenizado o con abundante tejido elástico (10,11). Se pueden encontrar formas en cuyo espesor aparecen áreas en las que se entremezclan otro ti-

La edad media de presentación del CTM se sitúa entre 50-60 años (1,3), en nuestra serie fue de 51,9 años, levemente inferior a la observada para la totalidad de los CM atendidos en el servicio. La forma clásica de presentación, como se observó en nuestra serie, es la presencia de una tumoración palpable, pero cada vez con más frecuencia (7,8) se descubre como resultado de un examen mamográfico para diagnóstico precoz (50% en nuestra serie), en forma de pequeños nódulos espiculados, con ocasionales microcalcificaciones (13), o incluso como hallazgo incidental de biopsias practicadas por otras causas, preferentemente áreas de distorsión arquitectural en el estudio mamográfico. Por estos motivos y su menor agresividad se trata en general de tumores de pequeño tamaño (81,6% de pT1).

Hemos encontrado 3 casos de carcinoma bilateral (7,8%), cifra inferior a la descrita por otros autores (13),

y se distribuyen dentro de los subtipos histológicos comunes; en nuestra serie todos fueron formas distintas al CTM.

Dada la buena diferenciación del CTM, especialmente en las formas puras, el diagnóstico diferencial debe establecerse en ocasiones con lesiones benignas como la adenosis esclerosante o la cicatriz radial (18). De hecho pueden asociarse el CTM con lesiones benignas: en nuestra serie se han encontrado dos casos de CTM con focos de hiperplasia epitelial atípica, dos con adenosis esclerosante y uno con cicatriz radial, obligando en ocasiones como señala Ekblom (19) a recurrir a técnicas de IHQ para el diagnóstico diferencial. En la serie de Does (13) sobre 145 CMT, encuentra asociada áreas de adenosis esclerosante en el 49 y 62% de los casos en función de que se trate de formas puras o mixtas, e hiperplasia intraductal en un 42 y 36% de casos respectivamente.

El frecuente hallazgo de pequeños tumores (pT1: 81,6%), permite que la cirugía conservadora sea la técnica de elección (79%). En todos los casos hemos practicado vaciamiento axilar de los niveles I y II, confirmando la baja incidencia de afectación ganglionar axilar, 5 casos (10,8%) en nuestra serie, cuatro de ellos sobre CTM mixto y sólo un caso (3,3% en las formas puras), hallazgo que se repite en la bibliografía sobre el tema (3,5). Papadatos (17) en un metaanálisis sobre el tema destaca que los CTM puros presentaron afectación axilar en el 6,6% de los casos, frente al 25% en los casos etiquetados como formas mixtas, valores similares a los referidos por Kader (5). Bradford (14) encuentra un 5,1% de casos con afectación axilar, y advierte que esta nunca se presentó en tumores < 1 cm, hallazgos ambos que se confirman en nuestra serie y que han llevado a muchos autores (5,13,14) a cuestionar la necesidad del vaciamiento axilar, especialmente en los CTM pequeños.

El análisis de diferentes caracteres biológicos confirman el buen pronóstico de esta forma tumoral. Aun cuando los estudios sobre este aspecto son escasos, DIAB (3) en un trabajo multicéntrico observa un alto índice de positividad de los RE, así como una mayor proporción de tumores diploides con baja proporción de células en fase S. En nuestra serie, sobre 30 casos, se observó un bajo índice de Ki67, un alto índice de tumores que expresan RE, y negatividad en la expresión de p53 y c-erbB2, hallazgos por otro lado similares a los expuestos en la bibliografía (3,20) y que confirman aspectos biológicos aceptados como criterios de buen pronóstico en el CM.

Waldman (15) ha efectuado un estudio de los cambios cromosómicos en un grupo de 18 CTM, sugiriendo que se trata de un grupo de tumores mamarios genéticamente distintos al carcinoma ductal habitual, confirmando hallazgos clínicos como el bajo grado histológico o el alto índice de receptores hormonales, reflejo de una estirpe tumoral diferente (21). Corroborando estos caracteres tanto morfológicos como biológicos, nuestra serie confirma el buen pronóstico de este tipo tumoral, siempre que se refiera al CTM puro. Kader (5) señala que en estos ca-

sos, su pronóstico es mejor al observado en carcinomas ductales infiltrantes pertenecientes al grado histológico GH-I, e incluso Diab (3) refiere que la supervivencia es similar a la observada en la población general. Creemos deben tenerse en cuenta estas peculiaridades a la hora de tomar decisiones terapéuticas, ya que el tratamiento adyuvante pudiera no aportar un beneficio significativo, pudiendo por otro lado prescindirse del vaciamiento axilar. En nuestra serie en todos los casos sometidos a cirugía conservadora (30/38 casos), el tratamiento local se complementó con la aplicación de radioterapia, actitud por otro lado sugerida por otros autores (5), ante la observación de un más alto índice de recidivas locales tras la simple excisión del tumor; no obstante en los últimos años trabajos como el de Sullivan (22) ponen en evidencia que el índice de recidivas locales es muy bajo, incluso en aquellos casos en los que no se aplicó radioterapia, sugiriendo como hace también Leonard (23) que en las mujeres de edad con CTM, puede omitirse la irradiación mamaria.

Puede concluirse que el CTM constituye una forma poco frecuente de carcinoma infiltrante de mama. Sus caracteres morfológicos (bajo grado histológico) y biológicos (bajo índice de Ki67 y alta expresión de RE) permiten clasificarlo como un carcinoma de buen pronóstico, pero sólo cuando se trata de formas histológicas puras. No hemos encontrado afectación ganglionar axilar en los tumores < 1 cm. Es frecuente la aparición de un carcinoma contralateral, en general con tipos histológicos habituales. El tratamiento local debe ser similar al seguido para el carcinoma de mama común, no obstante en los CTM puros y < 1 cm puede plantearse la exclusión de cirugía axilar (con la alternativa de estudio del ganglio centinela), e incluso de la radioterapia sobre la mama.

BIBLIOGRAFÍA

1. Mc Boyle MF, Razec HA, Carter JL, Hermer SD. Tubular carcinoma of the breast: an institutional review. *Am Surg* 1997; 63: 639-44.
2. Cornil AV, Ranviere L. Manuel d'histologie pathologique. Paris: Germer-Baillier; 1869. p. 1167-70.
3. Diab SG, Clark GM, Osborne CK, Libby A, Allred C, Elledge RM. Características del tumor y evolución de los carcinomas de mama tubulares y mucinosos. *J Clin Oncol* 1999; 5: 1442-8.
4. Northidge ME, Rhoads GG, Wartenberg D, Koffman D. The importance of histologic type on breast cancer survival. *J Clin Epidemiol* 1997; 50: 283-90.
5. Kader HA, Jackson J, Mates D, Andersen S, Hayes M, Olivotto IA. Tubular carcinoma of the breast: A population-based study of nodal metastases at presentation and of patterns of relapse. *Breast J* 2001; 1: 8-13.
6. Patchefsky RA, Shaber GS, Schwartz GJ, Feig SA, Nerlinger RE. The pathology of breast cancer detected by mass population screening. *Cancer* 1977; 40: 1659-70.
7. Feig SA, Shaber GS, Patchefsky A, Schwartz GF, Edeiken J, Libshitz HI, et al. Analysis of clinically occult and mammographically occult breast tumors. *AJR* 1977; 128: 403-8.
8. Anderson I. Radiographic screening for breast carcinoma II. Prognostic considerations of the basis of short-term follow-up. *Acta Radiol* 1982; 22: 227-31.
9. Herbert H, Gentile-Fradet A. Classification histologique des tumeurs

- malignes du sein: Conceptions recentes. *J Gyn Obst Biol Rep* 1975; 4: 21-40.
10. Tremblay G. Elastosis in tubular carcinoma of the breast. *Arch Pathol* 1974; 98: 302-6.
 11. Rosen PP, Oberman HA. En: Tumors of the mammary gland. Atlas of tumor pathology. 3rd series, fascicle 7. Washington DC: AFIP; 1993.
 12. Oberman HA, Fidler WJ. Tubular carcinoma of the breast. *Am J Surg Pathol* 1979; 13: 387-95.
 13. Does 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.
 14. Bradford WZ, Christensen WN, Fraser H, Cloninger TE. Treatment of pure tubular carcinoma of the breast. *Breast J* 1998; 6: 437-40.
 15. Waldman FM, Hwang ES, Ezzell J. Genomic alterations in tubular breast carcinoma. *Hum Pathol* 2001; 32: 222-6.
 16. Schnitt SJ, Gudi AJ. Pathology of invasive breast cancer. En: Diseases of the breast. JR Harris. Philadelphia: Lippincott Williams Wilkins; 2000.
 17. Papadatos G, Rangan AM, Psarianos T, Ung O, Boyages J. Probability of axillary node involvement in patients with tubular carcinoma of the breast. *Br J Surg* 2001; 88: 860-4.
 18. Eusebi V, Foschini MP, Betts CM. Microglandular adenosis, apocrine adenosis and tubular carcinoma of the breast. An immunohistochemical comparison. *Am J Surg Pathol* 1993; 17: 99-109.
 19. Ekblom P, Miettinen M, Forsman L, Andersson LC. Basement membrane and apocrine epithelial antigens in differential diagnosis between tubular carcinoma and sclerosing adenosis of the breast. *J Clin Pathol* 1984; 37: 357-63.
 20. Fasano M, Vamvakas E, Delgado Y, Inghirami G, Mitnick J, Roses D, et al. Tubular carcinoma of the breast: Immunohistochemical and DNA flow cytometric profile. *Breast J* 1999; 4: 252-5.
 21. Li CI, Uribe DJ, Daling JR. Clinical characteristics of different types of breast cancer. *Br J Cancer* 2005; 93: 1046-52.
 22. Sullivan T, Abi Raad R, Goldberg S, Assaad S, Gadd M, Smith BL, et al. Tubular carcinoma of the breast: A retrospective analysis and review of the literature. *Breast Cancer Res Treat* 2005; 93: 199-205.
 23. Leonard ChE, Howell K, Shapiro H, Ponce J, Kercher J. Excision only for tubular carcinoma of the breast. *Breast J* 2005; 11: 129-33.