

Incidencia de carcinoma lobulillar *in situ*, lesiones de células columnares y carcinoma tubular. Análisis de 105 casos

Isabel Alvarado Cabrero,* Velia Rubio Gutiérrez,** Raquel Valencia Cedillo***

RESUMEN

Antecedentes: estudios recientes han demostrado que existe una fuerte asociación entre el carcinoma lobulillar *in situ*, las lesiones de células columnares y el carcinoma tubular; a este grupo de lesiones se le denomina “tríada de Rosen”, como tributo al doctor Paul Peter Rosen, quien fue el primer patólogo que asoció estas lesiones. Estos cambios morfológicos pueden tener implicaciones clínicas y patológicas.

Objetivo: evaluar con qué frecuencia ocurre la tríada de Rosen en nuestra población de estudio.

Material y método: en los archivos de Patología del Hospital de Oncología (IMSS) se buscaron todos los casos con carcinoma tubular que se atendieron entre 1999 y 2007; las lesiones de células columnares se agruparon en tres categorías: lesiones de células columnares sin hiperplasia, lesiones de células columnares con hiperplasia y sin atipia y lesiones de células columnares con atipia. También se evaluó la existencia de carcinoma intraductal. En todos los casos fueron estudiados los receptores de estrógeno, los receptores de progesterona y el HER2/neu.

Resultados: 105 pacientes padecieron carcinoma tubular y la mediana de edad fue de 55 años; todas las lesiones se detectaron por mastografía y tenían un diámetro promedio de 1.5 cm. En 63 pacientes (60%) con carcinoma tubular hubo carcinoma lobulillar *in situ* o alguna forma de lesiones de células columnares. Respecto al grupo de la tríada, en 44 pacientes (70%) se identificaron lesiones de células columnares con atipia, en 14 pacientes (22%) se reconocieron lesiones de células columnares con hiperplasia y sin atipia y en 26 pacientes (41%) se identificó carcinoma intraductal. El carcinoma tubular, las lesiones de células columnares y el carcinoma lobulillar *in situ* fueron positivos a los receptores de estrógeno y de progesterona. El HER2/neu fue negativo.

Conclusiones: estos hallazgos ponen de manifiesto que las vías de evolución del carcinoma lobulillar *in situ* y del carcinoma tubular son similares a las de las lesiones de células columnares.

Palabras clave: cáncer de mama, carcinoma lobulillar *in situ*, lesiones de células columnares, carcinoma tubular, atipia epitelial plana.

ABSTRACT

Background: Recent studies have described a strong association among lobular carcinoma *in situ* (LCIS), columnar cell lesions (CCL), and tubular carcinoma (TC). The Rosen triad, named in tribute to its first categorical description by the eponymous pathologist, is a morphological observation that may have important clinical and pathologic implications.

Objective: To evaluate the frequency of Rosen triad in our patient population.

Material and method: The archives of the Department of Pathology of a Mexican Oncology Hospital were retrospectively searched to identify cases of TC diagnosed from 1999 to 2007. Only excisional biopsies or mastectomies were included. The CCLs were classified into three different categories (CCL without hyperplasia, CCL with hyperplasia lacking atypia, and CCL with atypia). The presence of an associated ductal carcinoma *in situ* (DCIS) was also assessed. Sections from each case were evaluated by immunohistochemistry with hormonal receptors (ER, PR) and Her2/neu.

Results: We identified 105 patients with tubular carcinoma with a mean age at diagnosis of 55 yr, the mean tumor size was 1.5 cm. All patients presented with a radiographically detected mass. In 63 of 105 (60%) cases of TC, both LCIS and at least one type of CCL were identified. All elements of the triad coexisted within the same space. In the triad group, CCL with atypia were identified in 44 of 63 patients (70%), 22% (14/63) cases were associated with CCL with hyperplasia without atypia. DCIS was present in 26 of 63 (41%) triad cases. All three lesions (TC, CCL and LCIS) were ER positive, PR positive and Her2/neu negative. Our study of 105 patients shows that TC is often associated with CCL and LCIS (60% of cases).

Conclusions: These findings support the hypothesis that TC and LCIS have direct evolutionary links to CCL.

Key words: breast cancer, lobular carcinoma *in situ*, columnar cell lesions, tubular carcinoma, flat epithelial atypia.

* Jefa del Departamento de Patología.

** Jefa del Departamento de Mastología.

*** Residente de Patología Oncológica.

Hospital de Oncología, Centro Médico Nacional Siglo XXI, IMSS, México, DF.

Correspondencia: Dra. Isabel Alvarado Cabrero. Av. Cuauhtémoc 330, colonia Doctores, CP 06720, México, DF.

Correo electrónico: isa.onco@gmail.com

Recibido: junio, 2010. Aceptado: julio, 2010.

Este artículo debe citarse como: Alvarado-Cabrero I, Rubio-Gutiérrez V, Valencia-Cedillo R. Incidencia de carcinoma lobulillar *in situ*, lesiones de células columnares y carcinoma tubular. Análisis de 105 casos. Patología Rev Latinoam 2010;48(3):155-159.

El cáncer de mama es una enfermedad heterogénea; en los últimos años se ha hecho evidente que los carcinomas de bajo grado y sus precursores deben distinguirse de las lesiones de alto grado,¹ porque las vías de evolución de ambos son diferentes.

La mastografía de pesquisa ha favorecido la detección de carcinomas infiltrantes de tamaño pequeño (< 1 cm) y de lesiones que se consideran precursoras de cáncer, como el carcinoma intraductal, o que elevan el riesgo de padecer un carcinoma, como la hiperplasia intraductal con atipia. En la era premastográfica se observaban con poca frecuencia ciertas lesiones que en la actualidad se encuentran con mucha mayor frecuencia en las biopsias mamarias, que se efectúan cuando en la mastografía resulta alguna alteración, sobre todo, algunas microcalcificaciones. En este grupo se encuentran las lesiones que la Organización Mundial de la Salud ha designado como “atipia epitelial plana”².

La “atipia epitelial plana”, más que un diagnóstico específico *per se*, es un término descriptivo que engloba varios tipos de lesiones. Schnitt y Vincent-Salomon³ clasificaron estas lesiones en dos grandes categorías diagnósticas: cambio de células columnares con atipia e hiperplasia de células columnares con atipia. Posteriormente, a esta clasificación Simpson y col.⁴ le añadieron cuatro grupos más de lesiones; por tanto, en la actualidad existen seis grupos: 1) cambio de células columnares, 2) hiperplasia de células columnares, 3) hiperplasia de células columnares con atipia arquitectural, 4) hiperplasia de células columnares con atipia citológica, 5) hiperplasia de células columnares con atipia arquitectural y citológica, y 6) cambio de células columnares con atipia citológica.

Se observa con frecuencia que la atipia epitelial plana se relaciona estrechamente con el carcinoma tubular, con el cual comparte ciertas características citológicas, como secreciones apicales eosinófilas y atipia nuclear de bajo grado. En algunas pacientes también se ha observado que el carcinoma intraductal de bajo grado y el carcinoma lobulillar *in situ* se asocian con la atipia epitelial plana.⁵

La tríada histológica comprende el carcinoma tubular, las lesiones de células columnares y el carcinoma lobulillar *in situ* y se conoce como “tríada de Rosen”, en tributo al doctor Paul Peter Rosen, quien fue el primero que señaló que estas lesiones se asociaban entre sí.⁶ Esta observación morfológica puede tener importantes implicaciones clínicas y patológicas.

OBJETIVO

Evaluar la frecuencia con que ocurre la tríada de Rosen en las pacientes con carcinoma tubular, atendidas en el Hospital de Oncología del Centro Médico Nacional Siglo XXI (IMSS), y las implicaciones clínicas de dicho hallazgo.

MATERIAL Y MÉTODO

En los archivos del Departamento de Patología del Hospital de Oncología del Centro Médico Nacional Siglo XXI se buscaron todos los casos con carcinoma tubular que fueron atendidos entre 1999 y 2007, pero únicamente se consideraron los casos con biopsias por escisión y productos de mastectomías.

En los expedientes clínicos se buscaron los siguientes datos: edad, presentación clínica, tamaño del tumor y lesiones asociadas.

Se diagnosticaron como carcinoma tubular los carcinomas infiltrantes que en más de 90% de su estructura estaban compuestos por glándulas revestidas por una capa única de células cúbicas o columnares (túbulos), con núcleos redondos u ovoides y nucléolos pequeños, separados por estroma desmoplásico. En los casos difíciles de diagnosticar, porque existía la posibilidad de que hubiera una cicatriz radial con túbulos atrapados, se utilizó el marcador p63 para evaluar la existencia o ausencia de células mioepiteliales. Las lesiones de células columnares se clasificaron en tres categorías: cambio de células columnares, hiperplasia de células columnares sin atipia y lesiones de células columnares con atipia. El diagnóstico de carcinoma lobulillar *in situ* se estableció en los casos con distensión importante de los acinos y con confluencia de algunos de ellos. También se comprobó que el carcinoma lobulillar *in situ* coexistía con el carcinoma ductal *in situ*. En cada uno de los casos también se evaluaron los receptores de estrógeno, los receptores de progesterona y el HER2/neu.

RESULTADOS

Se estudiaron 105 casos de carcinoma tubular y las edades de las pacientes variaban entre 35 y 75 años, con una mediana de 55 años; 30% de las pacientes eran menores de 40 años, 10% de ellas refirió antecedentes de cáncer familiar y otro 10% recibió tratamiento de remplazo hormonal. En

todas las pacientes el tumor se detectó por mastografía, en 70% de ellas la imagen radiológica de la alteración fue una lesión espiculada (Figura 1) y en 30% la lesión fue lobulada, tenía bordes poco precisos y se asociaba con múltiples microcalcificaciones. La lesión fue palpable en 58% de los casos (Cuadro 1), el diámetro promedio de las lesiones fue de 1.5 cm y los tumores de todas las pacientes se localizaron en un solo cuadrante; es decir, ninguna de las pacientes padeció tumores multifocales ni multicéntricos.

De los 105 casos con carcinoma tubular, 63 (60%) se asociaban con carcinoma lobulillar *in situ* y con algún tipo de lesión de células columnares. Todos los casos de carcinoma lobulillar *in situ* fueron focales y de tipo clásico, compuestos por células pequeñas y plasmocitoides; no se observó ningún caso de carcinoma lobulillar *in situ* extenso, pleomórfico, con comedonecrosis o con células en anillo de sello.

En el grupo calificado como la tríada de Rosen (Figura 2) se identificaron, en 44 pacientes (70%), áreas con

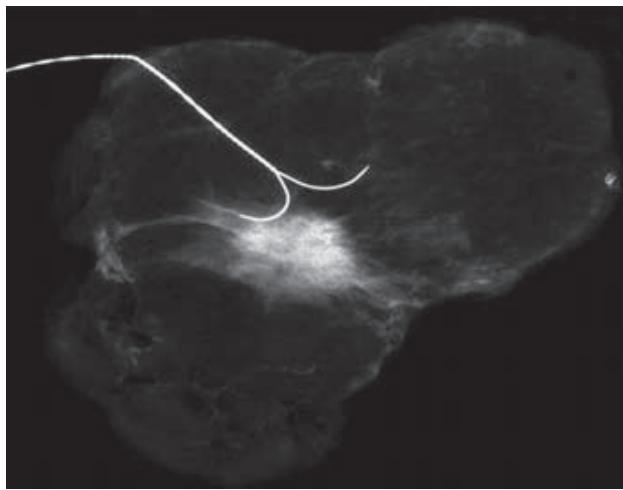


Figura 1. Mastografía de una biopsia mamaria por escisión que muestra una lesión espiculada de carcinoma tubular.

Cuadro 1. Características clínicas de las pacientes con carcinoma tubular

Edad	< 40 años (30%)	> 40 años (70%)
Cuadro clínico	Tumor no palpable (58%)	Tumor palpable (42%)
Antecedente familiar	Sí (10%)	No (90%)

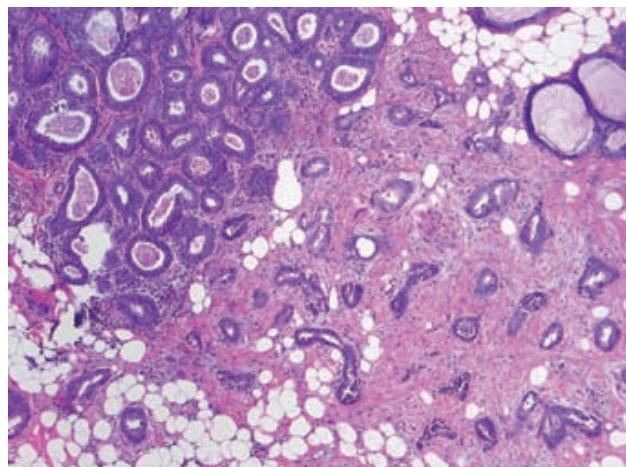


Figura 2. Fotomicrografía que ilustra un carcinoma tubular (lado derecho) asociado con una lesión de células columnares con atipia (lado izquierdo) (H y E, 10X). Las figuras de este artículo aparecen a color en el anexo 1 de este número.

cambio de células columnares con atipia (Figura 3), 14 pacientes (22%) se asociaron con hiperplasia de células columnares sin atipia (Cuadro 2) y se observaron focos de carcinoma intraductal en 26 (41%). Todos los focos de carcinoma intraductal, de acuerdo con la clasificación de Van Nuys, fueron grado 1 y tenían –por lo general– un patrón arquitectónico cribiforme (Figura 4).

Las tres lesiones (el carcinoma tubular, las lesiones de células columnares y el carcinoma lobulillar *in situ*) fueron positivas a los receptores de estrógeno y de progesterona y fueron negativas al HER2/neu.

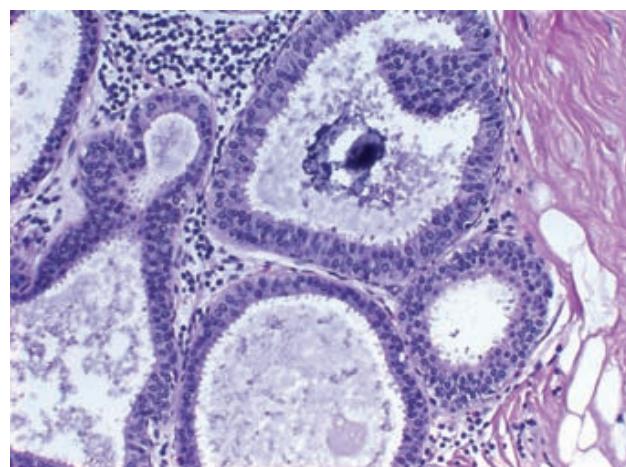


Figura 3. Fotomicrografía de un conducto que muestra cambio de células columnares con atipia (H y E, 20X).

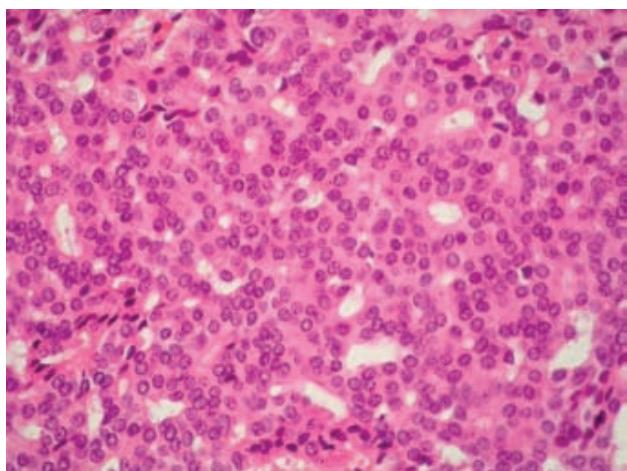


Figura 4. Fotomicrografía que ilustra un carcinoma intraductal cribiforme de bajo grado (H y E, 40X).

DISCUSIÓN

El número cada vez mayor de biopsias mamarias realizadas debido a una anomalía mastográfica, principalmente las microcalcificaciones, ha modificado, en cierta medida, el tipo de lesiones mamarias que estudiamos.^{1,2}

En la era premastográfica se observaban únicamente grandes carcinomas invasores; actualmente, con el uso cada vez más frecuente de la mastografía como método de pesquisa, se estudian carcinomas cada vez más pequeños, así como lesiones proliferativas preinvasoras y lesiones benignas. Se ha prestado mucha atención a un grupo de lesiones proliferativas caracterizadas por células columnares con secreciones apicales apocrinas. Recientemente, Schnitt y Vincent-Salomon³ clasificaron estas lesiones como lesiones de células columnares, que muestran varios grados de atipia arquitectural y citológica.

La frecuente coexistencia en la misma mama de las lesiones de células columnares con los carcinomas intraductales de bajo grado y la sobreposición morfológica e inmunohistoquímica entre ambos tipos de lesiones hacen suponer que las lesiones de células columnares pueden ser el inicio de un proceso progresivo, que pase por la fase de carcinoma intraductal y termine como un carcinoma invasor de bajo grado, como el carcinoma tubular.

La atipia epitelial plana y el carcinoma tubular están conformados por el mismo tipo de células, y otros estudios han demostrado que poseen las mismas alteraciones moleculares; la información molecular disponible pone de manifiesto que las lesiones de bajo grado muestran pérdidas recurrentes en el cromosoma 16q y ganancias en el cromosoma 1q.^{7,8}

Aunque la tríada de Rosen –que comprende el carcinoma tubular, las lesiones de células columnares y el carcinoma lobulillar *in situ*– sea un fenómeno conocido, no se le había puesto suficiente atención. Recientemente, varios autores publicaron las experiencias que han tenido con estos casos; Brandt y col.⁹ estudiaron 86 casos de carcinoma tubular, todos los cuales se asociaron con algún tipo de lesión de células columnares, y 53% de estos casos se asoció con el carcinoma lobulillar *in situ*.

En nuestra serie el carcinoma tubular se asoció con el carcinoma lobulillar *in situ* y con las lesiones de células columnares en 60% de los casos. Las observaciones anteriores ponen de manifiesto que los patólogos debemos tener en cuenta la tríada para buscar en forma intencional las otras dos lesiones. Además, este tipo de lesiones nos pone ante un escenario muy interesante: las lesiones precursoras y las lesiones *in situ* de bajo grado persisten de igual forma y derivan en un carcinoma infiltrante de bajo grado. En otro escenario nos encontramos con los carcinomas triple negativos, que son tumores grandes, de alto grado y agresivos y que en su periferia muestran frecuentemente lesiones precursoras como las de los carcinomas intraductales comedocianos de alto grado.

En nuestra serie pudimos comprobar estos datos: todos los casos de carcinoma intraductal asociados con el carcinoma tubular fueron grado 1 en la clasificación de Van Nuys y se localizaron en las zonas adyacentes al carcinoma tubular; ninguno de los casos fue de mayor grado o extenso. Los focos de carcinoma lobulillar *in situ* se manifestaron en forma clásica, y no se observaron casos de carcinoma lobulillar *in situ* pleomórfico o con células en anillo de sello.

Como era de esperarse, todos los casos y los tres componentes de la tríada fueron positivos a los receptores de

Cuadro 2. Tríada de Rosen. Lesiones asociadas y sus porcentajes

Carcinoma tubular	Lesión de células columnares 59 casos (97%)	Hiperplasia de células columnares 14 casos (22%)	Atipia epitelial plana 44 casos (70%)
-------------------	--	---	--

estrógeno y de progesterona. Se sabe que, por lo general, los carcinomas intraductales de alto grado y sus lesiones derivadas, los carcinomas de alto grado, son –casi todas las veces– negativos a los receptores de estrógeno y de progesterona.

CONCLUSIONES

Con base en la información obtenida de la bibliografía y en los datos de esta investigación, podemos afirmar que existen evidencias morfológicas, inmunohistoquímicas y moleculares que ponen de manifiesto la estrecha relación que existe entre las lesiones de células columnares –sobre todo las atípicas–, los carcinomas intraductales de bajo grado y los carcinomas tubulares.¹⁰ Es probable que la existencia de otro tipo de lesiones, como el carcinoma lobulillar *in situ*, sugiera un “efecto de campo” en el parénquima mamario, secundario, tal vez, a la influencia hormonal.

Siempre que en una biopsia con aguja de corte se encuentre una lesión de células columnares con atipia (atipia epitelial plana) se indicará una biopsia por escisión.

REFERENCIAS

1. Buerger H, Otterbach F, Simon R, Schäfer KL, et al. Different genetic pathways in the evolution of invasive breast cancer are associated with distinct morphological subtypes. J Pathol 1999;189:521-526.
2. Fraser JL, Raza S, Chorny K, Connolly JL, et al. Columnar alteration with prominent apical snouts and secretions: a spectrum of changes frequently present in breast biopsies performed for microcalcifications. Am J Surg Pathol 1998;22:1521-1527.
3. Schnitt SJ, Vincent-Salomon A. Columnar cell lesions of the breast. Adv Anat Pathol 2003;10:113-124.
4. Simpson PT, Gale T, Reis-Filho JS, Jones C, et al. Columnar cell lesions of the breast: the missing link in breast cancer progression? A morphological and molecular analysis. Am J Surg Pathol 2005;29:734-746.
5. Schnitt SJ. The diagnosis and management of pre-invasive breast disease: flat epithelial atypia-classification, pathologic features and clinical significance. Breast Cancer Res 2003;5:263-268.
6. Rosen PP. Columnar cell hyperplasia is associated with lobular carcinoma *in situ* and tubular carcinoma. Am J Surg Pathol 1999;23:1561.
7. Aulman S, Elsayaf Z, Penzel R. Invasive tubular carcinoma of the breast frequently is clonally related to flat epithelial atypia and low-grade ductal carcinoma *in situ*. Am J Surg Pathol 2009;33:1646-1653.
8. Wells D, Sherlock JK, Delhanty JD. Detailed chromosomal and molecular genetic analysis of single cells by whole genome amplification and comparative genomic hybridisation. Nucleic Acids Res 1999;27:1214-1218.
9. Brandt S, Young G, Hoda S. The “Rosen triad”: tubular carcinoma, lobular carcinoma *in situ*, and columnar cell lesions. Adv Anat Pathol 2008;15:140-146.
10. Moinfar F, Man YG, Brathauer GL, Tavassoli FA, et al. Genetic abnormalities in mammary ductal intraepithelial neoplasia-flat type (“clinging ductal carcinoma *in situ*”): a simulator of normal mammary epithelium. Cancer 2000;88:2072-2081.