

## SESIONES CIENTÍFICAS

---

### ESTUDIO COMPARATIVO DE UNA SERIE DE CARCINOMAS MICROINVASORES CON UNA SERIE DE CDIS Y OTRA DE pT1a

Dres. Aníbal R. Núñez De Pierro, Daniel H. Allemand

---

#### RESUMEN

**Introducción:** Durante el período 1995-2004 nuestro grupo trató integralmente 1.677 carcinomas de mama, de los cuales 307 correspondieron a las categorías seleccionadas. En este estudio se ha comparado una serie de 61 carcinomas microinvasores (Tmic) con otras dos: una de 135 CDIS y otra de 111 pT1a, todos ellos, casos consecutivos atendidos por nuestro grupo de trabajo entre 1995 y 2004. La serie de pT1a fue analizada según una doble estratificación: tumores no palpables (pT1aS; n=65) y palpables (pT1aC; n=46). El objetivo fue establecer las similitudes y diferencias en los aspectos más relevantes, para poder estimar si los Tmic guardan mayor relación clínica con los carcinomas no invasores o con los más pequeños de los invasores; para ello, se analizó el compromiso axilar, la tasa de recidivas locales, de recaídas a distancia y la mortalidad.

**Resultados:** El número total de casos entre las tres series representó sólo el 18,3% de todos los carcinomas (n=1.607) tratados en el período (Tmic 3,6%; CDIS 8,1 %; y pT1a 6,6%). La media de seguimiento y la media de edad fueron muy similares para las tres series. Media de seguimiento: Tmic 61,2 meses; CDIS 65,3 meses; y pT1a 69,4 meses. Media de edad: Tmic 53 años; CDIS 54 años; y pT1a 56 años. En todas las series la mayoría de las pacientes fue sometida a tratamiento conservador: Tmic 74%; CDIS 91%; pT1aS 92%; y pT1aC 87%. Compromiso axilar: ninguna paciente de las series Tmic o CDIS presentó metástasis axilares. El 4,6% de los pT1aS y el 17,4% de los pT1aC fueron axila positiva: Tmic/CDIS vs. pT1a (HR 2,9 [IC 95%: 1,8-3,7]; p=0,0008). Recidivas mamarias: se presentaron en 4,4% de los Tmic; 2,4% de los CDIS (HR 0,9 [IC 95%: 0,4-2,1]; p=0,85); 3,3% de los pT1aS (HR 1,4 [IC 95%: 0,2-26,9]; p=0,4); y 10,0% de los pT1aC (HR 3,2 [IC 95%: 1,2-4,8]; p<0,009). Todas las recaídas fueron de tipo glandular puro, y sólo en la series Tmic y pT1a al menos una de ellas ocurrió dentro de los 3 años. Un único caso de recaída posmastectomía (en la serie pT1aC) impide toda evaluación de este punto. Ninguna paciente de las series Tmic o CDIS presentó metástasis a distancia, hecho ocurrido en una de las pT1aS (1,5%) y tres de las pT1aC (6,5%) (HR global 3,6 [IC 95%: 2,1-6,2]; p=0,00007). La mortalidad global fue: Tmic 3,3%; CDIS 0,6%; y pT1a 3,6%. La mortalidad específica por cáncer de mama fue nula para todas las categorías excepto un caso (0,9%) entre los pT1a (pT1aC).

**Conclusiones:** El Tmic es una entidad poco frecuente. Su tratamiento quirúrgico se manejó con los mismos criterios que para todos los carcinomas iniciales. Sin embargo, una mayor proporción requirió mastectomía, debido a la mayor frecuencia de CDIS extensivo. En la serie de Tmic no se comprobó ningún caso de axila positiva, siendo en este sentido igual a los CDIS y significativamente diferentes de los pT1a. Se requiere mayor número de pacientes para obtener evidencia suficiente para prescindir de la investigación ganglionar

ante la microinvasión, tal como se ha generalizado en casos de CDIS. El riesgo de recidiva mamaria de los Tmic fue similar al de los CDIS y de los pT1aS, y significativamente mayor para los pT1aC. Los Tmic tuvieron igual riesgo que los CDIS de recaer a distancia (0%), y significativamente menor que los pT1a. Es menester un seguimiento más prolongado para convalidar estos datos. La probabilidad global de muerte no fue diferente entre las series, con una leve tendencia desfavorable para los pT1a. El riesgo específico de muerte no puede ponderarse adecuadamente por el mínimo número de eventos.

**Palabras clave:** Estudio comparativo. Carcinomas microinvasores. CDIS. pT1a.

## SUMMARY

**Introduction:** In the period 1995-2004, we treated 1,677 breast cancers, 307 among them that fit the criteria of this article. In this study we have compared a series of 61 microinvasive carcinomas with other two series: 135 DCIS and 111 pT1a. All of them were consecutive cases treated by our group in the period 1995-2004. The pT1a series was analyzed in a double stratification: non-palpables (pT1aS; n=65) and palpables (pT1aC; n=46) tumors. The aim was to establish whether the Tmic must be considered clinically closer to the DCIS or to the smallest group of invasive carcinomas (pT1a); for that purpose we analyzed the axillary node's status, the local and distant relapses and the overall mortality.

**Results:** The total number of patients for the three series represented only 18.3% of the number of breast cancer cases treated in the period (Tmic 3.6%, DCIS 8.1%, pT1a 6.6%). The mean follow-up and mean age were very similar. Mean follow-up: Tmic 61.2 months; DCIS 65.3 months; and pT1a 69.4 months. Mean age: Tmic 53 years old; DCIS 54 years old; pT1a 56 years old. In all the series the majority of the patients underwent breast conserving treatment: Tmic 74%; DCIS 91%; pT1aS 92%; and pT1aC 87%. Axillary node's status: none of the patients in the series of Tmic or DCIS presented metastasis in the axillary nodes. In 4.6% of the pT1aS and 17.4% of the pT1aC were found positive axillary nodes: Tmic/DCIS vs. pT1a (HR 2.9 [CI 95%: 1.8-3.7]; p=0.0008). Breast relapses: were observed in 4.4% of the Tmic; 2.4% of the DCIS (HR 0.9 [CI 95%: 0.4-2.1]; p=0.85); 3.3% of the pT1aS (HR 1.4 [CI 95%: 0.2-26.9]; p=0.4); and 10.0% of the pT1aC (HR 3.2 [CI 95%: 1.2-4.8]; p<0.009). All the relapses were glandular-type, and in the Tmic and pT1a at least one of them occurred in the first three years of follow up. Only one relapse postmastectomy (observed in the pT1aC series) is not enough for comments. There were no distant relapses in the series of Tmic and DCIS, one case in pT1aS (1.5%) and three in pT1aC (6.5%) (overall HR 3.6 [CI 95%: 2.1-6.2]; p=0.00007). Overall mortality was: Tmic 3.3%, DCIS 0.6%, pT1a 3.6%. The specific mortality rate was null for all the series except one patient (0.9%) dead in the pT1a series (pT1aC).

**Conclusions:** Tmic is an infrequent entity. The surgical treatment followed the same criteria used for all the early breast cancers. Nevertheless, a greater rate of mastectomy was required due to the high frequency of extensive DCIS. In the Tmic and the DCIS series all the patients were axillary nodes negative, and that condition was different for the pT1a with statistical significance. Despite these data, a greater number of patients are required to obtain enough evidence so as to avoid the SLNB or axillary clearance in these patients. The risk of breast relapse was similar for Tmic, DCIS and pT1aS, and significantly higher for the pT1aC. The risk for distant relapse was the same (0%) between DCIS and Tmic, and significantly lower than the risk for the pT1a. A longer follow-up is needed to validate these data. The probability of death was similar in all the series with a slight trend that disfavours the pT1a. The specific death rate for breast cancer could not be estimated for the minimum number of events.

**Key words:** Comparative study. Microinvasive carcinomas. DCIS. pT1a.

## INTRODUCCIÓN

El carcinoma mamario microinvasor (Mic) es una entidad diferenciada hace relativamente po-

cos años. En 1997, se lo describe como aquella neoplasia que en un fondo de carcinoma in situ, presenta un número variable de focos de invasión inicial, ninguno de los cuales supera 1 mm.

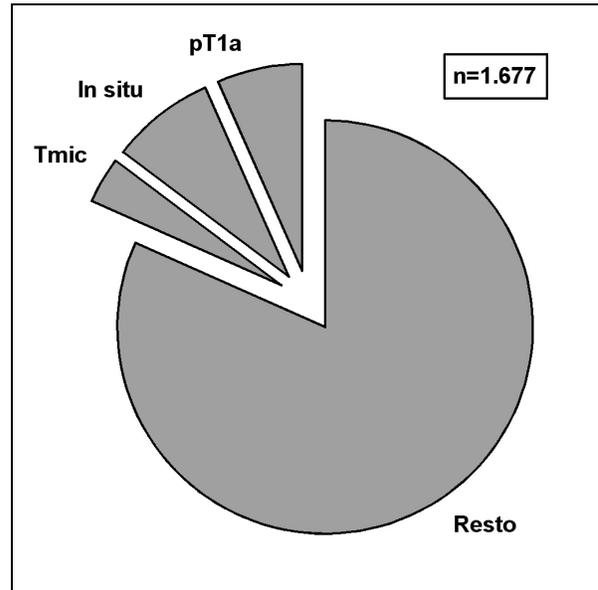
No es ésta la primera oportunidad en que se propone una categoría que incluya las formas más precoces de cáncer invasor. En su momento Gal- lager y Martin,<sup>1</sup> acuñaron el término carcinoma mínimo, aunque el concepto subyacente era muy diferente del que ahora nos ocupa. En todos los casos, la idea es individualizar un sub- grupo distinguible por su expresión histológica y sus implicancias de pronóstico. En la clasificac- ión actualmente vigente, estas afecciones se ro- tulan como T1mic y se agrupan en alguno de los estadios subsiguientes al cero (0) conforme al compromiso ganglionar.<sup>2</sup> En este estudio se han comparado tres series de carcinomas consec- utivos atendidos por nuestro grupo de trabajo en- tre 1995 y 2004. La primera está integrada por Mic, otra por CDIS y la última por pT1a; en esta última discriminados a su vez por tipo de diag- nóstico (clínico o subclínico). El objetivo fue es- tablecer las similitudes y diferencias en los as- pectos más relevantes, para poder estimar si los Mic guardan mayor relación con los carcinomas no invasores o con los más pequeños de los in- vasores.<sup>3-7</sup>

## MATERIAL Y MÉTODO

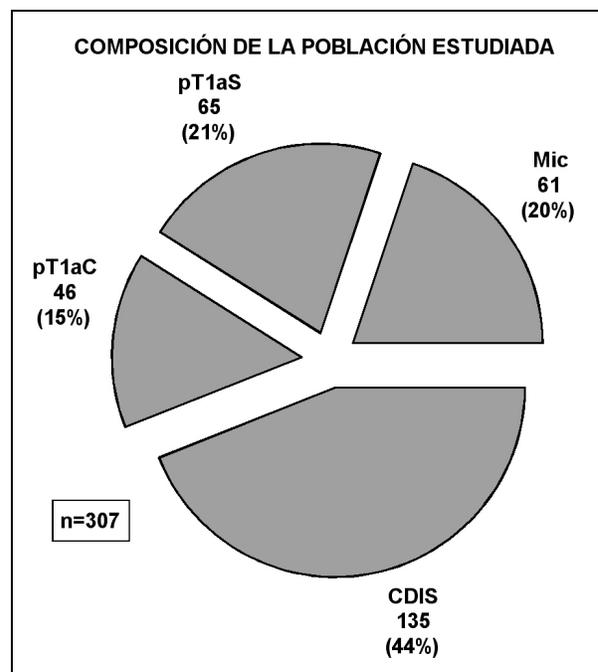
Durante el período 1995-2004 nuestro gru- po trató integralmente 1.677 carcinomas de ma- ma, de los cuales 307 correspondieron a las ca- tegorías seleccionadas.

El Gráfico 1 muestra la proporción que este conjunto representa sobre el total de casos asis- tidos en el período. Se han excluido las pacien- tes con carcinoma bilateral. Los Mic constitu- yeron el 3,6% del total, los CDIS el 8,1%, y los pT1 el 6,6%, totalizando un 18,3% del conjunto global.

A su vez el Gráfico 2 y su tabla muestran la distribución porcentual y absoluta dentro de es- tos 307 casos, según la histología; y en el caso de los pT1a, como se subdividieron según tipo de diagnóstico, en clínico (pT1aC) o subclínico (pT1aS). Se evaluaron 61 Mic, 135 CDIS y 111



**Gráfico 1.** Representación porcentual de las subpoblaciones estudiadas sobre el total de casos considerados posibles de evaluación a los efectos. Las tres series equivalen al 18,3% del total (se excluyeron los carcinomas bilaterales y los estadio IV de inicio).



**Gráfico 2.** Número de casos y porcentajes del total correspondiente a cada serie.

pT1a, subdivididos en 65 pT1a de expresión subclínica y 46 pT1a de manifestación clínica.

### CARACTERÍSTICAS DE LAS SERIES

#### Seguimiento medio

Se puede observar que todos presentan magnitudes similares ( $p=0,8$ ), de alrededor de 5 años. Para preservar esta paridad, es que el estudio se ha limitado a los últimos 10 años (Tabla I).

#### Edad

La Tabla II muestra la mediana de edad de cada serie y el rango respectivo.

También en este caso los valores son equivalentes ( $p=0,5$ ) aunque el rango de los Mic es un poco más estrecho, probablemente debido al tamaño de la muestra.

#### Estatus menstrual

De manera similar, la Tabla III resume la distribución por estado menstrual.

Sin diferencias estadísticas ( $p=0,3$ ), cabe la misma observación del punto anterior.

#### Tipo de cirugía

En la Tabla IV aparece el total de casos de cada serie distribuidos según hayan sido tratados en forma conservadora o mediante mastectomía.

Se aprecia que, como era de esperar, la preservación de la mama fue la conducta claramente dominante. La tasa de mastectomías fue superior en la serie de Mic; lo cual será luego mo-

Mic	CDIS	pT1a
61,2	65,3	69,4

Tabla I. Seguimiento medio de cada serie.

	Mic	CDIS	pT1a
Mediana	53	54	56
Rango	27-74	29-86	32-86

Tabla II. EDAD

Edad mediana y rango de cada serie (en años).

	Mic	CDIS	pT1a
Premenopáusicas	47,5%	41,8%	37,8%
Posmenopáusicas	52,5%	58,2%	62,2%

Tabla III. ESTATUS MENSTRUAL

Porcentajes de pre- y posmenopáusicas en cada serie.

tivo de comentario.<sup>8-10</sup>

## RESULTADOS

Conforme al objetivo del estudio, para establecer las similitudes y diferencias básicas, se analizaron los siguientes factores: compromiso axilar, recidivas mamarias postratamiento conservador, recaídas locales posmastectomía, recaídas a distancia y mortalidad.

#### Compromiso axilar

En primer término debe señalarse que se

Tipo de cirugía	Mic		CDIS		pT1a					
					Todos		pT1aC		pT1aS	
	n	%	n	%	n	%	n	%	n	%
Conservadora	45	73,8	123	91,1	100	90,1	40	87,0	60	92,3
Mastectomía	16	26,8	12	8,9	11	9,9	6	13,0	5	7,7

Tabla IV. DISTRIBUCIÓN POR TIPO DE CIRUGÍA

Número de casos y porcentaje de cirugías conservadoras y mastectomías en cada serie. Las dos últimas columnas muestran discriminados los pT1a clínicos y subclínicos.

Estatus de la axila	Mic		CDIS		pT1a					
					Todos		pT1aC		pT1aS	
	n	%	n	%	n	%	n	%	n	%
N0	50	82,0	33	24,4	89	80,2	35	76,1	54	83,1
Nx	11	18,0	102	75,6	11	9,9	3	6,5	8	12,3
Ax N	61	100,0	135	100,0	100	90,1	38	82,6	62	95,4
Ax P	—	0,0	—	0,0	11	9,9	8	17,4	3	4,6
p=0,0008					p=0,006					

**Tabla V. DISTRIBUCIÓN POR ESTADO DE LA AXILA**

Estado de la axila en cada serie. Tanto N0 como Nx se consideraron axila negativa.

Número de ganglios con metástasis	pT1a					
	Todos		pT1aC		pT1aS	
	n	%	n	%	n	%
1 a 3	7	6,3	5	10,9	2	3,1
4 a 9	4	3,6	3	6,5	1	1,5
TOTAL	11	9,9	8	17,4	3	4,6
p=0,006						

**Tabla VI. DISTRIBUCIÓN DE LOS CASOS AXILA POSITIVA**

Grado de compromiso axilar en los casos axila positiva.

Recidivas mamarias	Mic		CDIS		pT1a					
					Todos		pT1aC		pT1aS	
	n	%	n	%	n	%	n	%	n	%
	2/45	4,4	2/123	2,4	6/100	6,0	4/40	10,0	2/60	3,3
p=0,009					p=0,016					
Mic vs. pT1aS: p=0,4										

**Tabla VII. RECIDIVAS MAMARIAS POSTRATAMIENTO CONSERVADOR**

Distribución de las once recidivas mamarias según la serie.

computaron como axila negativa, a los fines del análisis, tanto los pN0 como los Nx, que comprenden los casos en los que por diferentes motivos (carcinoma in situ, edad, etc.) no se indicó la exploración axilar. Se ha procedido así en tanto en ninguna de esas pacientes se ha producido ulteriormente un evento oncológico a ese nivel.<sup>11-14</sup>

La Tabla V sintetiza lo verificado con rela-

ción a este factor en el subgrupo N0/Nx, y la Tabla VI detalla los casos N+.

### Recidivas mamarias

Se produjeron en 11 recidivas del total de 268 casos tratados con conservación de la mama (4,1%). La Tabla VII expone la distribución en cada serie.

Todas las recidivas fueron de tipo glandular.

Recaída local	Mic		CDIS		pT1a					
					Todos		pT1aC		pT1aS	
	n	%	n	%	n	%	n	%		
	—	0,0	—	0,0	1/11	9,9	1/10	10,0	—	0,0
p<0,0009							p=0,002			

**Tabla VIII. RECAÍDAS LOCALES POSMASTECTOMÍA**  
Recaídas en lecho de mastectomía.

Recaída a distancia	Mic		CDIS		pT1a					
					Todos		pT1aC		pT1aS	
	n	%	n	%	n	%	n	%		
	—	0,0	—	0,0	4	3,6	3	6,5	1	1,5
p<0,00001							p<0,001			

**Tabla IX. RECAÍDAS A DISTANCIA**  
Recaídas a distancia en cada serie.

Muerte	Mic		CDIS		pT1a	
	n	%	n	%	n	%
No Ca.	2	3,3	1	0,6	3	2,7
Específica	—	0,0	—	0,0	1	0,9

**Tabla X. MORTALIDAD GENERAL Y ESPECÍFICA**

Muertes por cualquier causa y por cáncer de mama. Para el caso de los pT1a, la mortalidad global resultó 3,6%. Todos los decesos ocurrieron en el subgrupo pT1aC.

En cuanto al tiempo hasta su aparición, se ajustó al siguiente detalle expresado en meses desde la cirugía primaria:

- Mic 22,6 y 64,7
- CDIS 38,3; 66,9; y 80,6
- pT1aS 21,9 y 78,7
- pT1aC 23,7; 49,0; 77,2; y 78,3

Con excepción de la serie de CDIS, en todas las demás se contó alguna recaída antes de los 36 meses. En este estudio, la brevedad del seguimiento no permite establecer el poder pronosticador del evento.

#### Recaídas locales posmastectomía

Sólo una paciente(0,3%) presentó este even-

to, lo que se detalla en la Tabla VIII.

#### Recaídas a distancia

Cuatro enfermas (1,3%) desarrollaron metástasis en su evolución, y en la Tabla IX aparece la distribución.

Los tiempos transcurridos hasta la aparición de lesiones secundarias, fueron 24, 49 y 79 meses para los pT1aC y 77 meses para el único caso entre los pT1aS.

#### Mortalidad

Fallecieron por cualquier causa 7 pacientes (2,3%) y por cáncer de mama 1 enferma (0,3%). La Tabla X consigna la distribución tanto para mortalidad general como para mortalidad espe-

cífica por cáncer de mama.<sup>15-20</sup>

## DISCUSIÓN

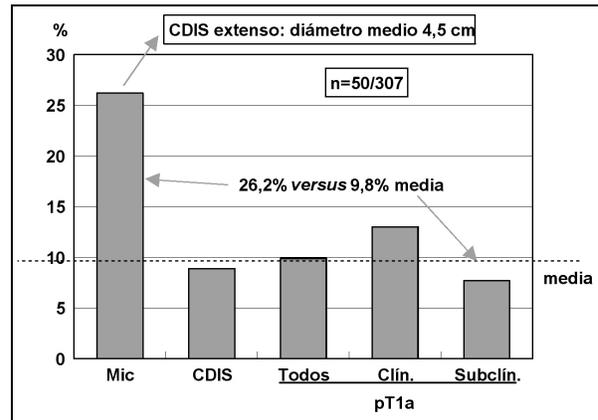
El carcinoma microinvasor es una entidad poco frecuente y representó sólo el 3,6% de todos cánceres tratados en el decenio analizado. Dado que se trata de una forma especial en la que la mayor parte de la lesión está constituida por carcinoma in situ, es posible que se encuentre subestimada por la dificultad de revisar exhaustivamente lesiones a veces extensas.<sup>21-23</sup> Más aún, en estos casos puede ser complejo y laborioso, aun con técnicas de inmunohistoquímica, asegurar que todos los focos de invasión mínima se encuadran en los límites del milímetro.<sup>24</sup>

La observación de los factores básicos que caracterizan a las tres series, aun sin los valores de significación que las acompañan, indican una estrecha paridad entre ellas, validando las comparaciones. Sin embargo, hubo una diferencia remarcable en la aplicación de tratamiento conservador, mucho menor en los Mic. El Gráfico 3 retoma el punto de la indicación de mastectomía.

Resulta claro que entre los Mic la tasa de cirugía ablativa fue sustancialmente mayor que en las otras series. Este punto nos devuelve a la extensión de estas formas. Revisando los datos, se constató que la misma fue indicada en la mayoría de los casos por la extensión del componente CDIS. El diámetro mayor promedio de los 61 casos fue de 4,5 cm, lo que explica el sesgo en el tipo de cirugía.<sup>25,26</sup>

Para la valoración del impacto clínico de las entidades comparadas, se seleccionó un número pequeño pero gravitante de factores. El compromiso axilar, el riesgo de recidiva mamaria, el de recaída metastásica local y a distancia, y la mortalidad. Se procedió así porque el número total de casos involucrados, no permite la inclusión de otras variables como factores de histopronóstico o receptores hormonales.

Ya se explicó más arriba, que se consideró



**Gráfico 3.** Porcentaje de mastectomías en cada serie y comparación con la media. Entre los Mic el componente IS tuvo un diámetro medio de 4,5 cm, explicando la alta tasa de cirugía ablativa en este grupo.

como axila negativa a todos los casos que así resultaron luego de la exploración quirúrgica (linfadenectomía o ganglio centinela), y a todos aquellos en los que se prescindió del procedimiento, y que aparecen como Nx. La ausencia de progresión, y una mínima coherencia conceptual fundamentan este agrupamiento.<sup>28</sup>

Resultaron categóricos los datos referidos a Mic y CDIS, ya que en ninguna de esas series hubo casos con axila positiva. Esta verificación coincide con la tendencia de toda la literatura, aunque varios autores mostraron pequeños porcentajes de pacientes con compromiso axilar. Actualmente se admite como estándar no indicar la exploración quirúrgica de los ganglios en los CDIS, con la potencial excepción de aquellos con lesiones muy extensas o candidatas a mastectomía. Nuevamente, estas excepciones retoman el problema de la amplitud y las dificultades para detectar invasiones mínimas. Es posible suponer que si el número de Mic fuera mayor el riesgo de tener ganglios afectados deje de ser cero, pero igualmente es muy probable que se mantenga muy bajo.

Distintos fueron los hallazgos en la serie de pT1a. Globalmente el 90,1% fue axila negativa, cifras que variaron a 82,6% entre los pT1aC y

95,4% en los pT1aS. Estos resultados implican un 9,9% de N+ con HR 2,9 (IC 95%: 1,8-3,7);  $p=0,0008$ . En concordancia con otras publicaciones de nuestro grupo y la gran mayoría de los autores, el riesgo de tener axila positiva para un carcinoma invasor, aun de este tamaño, es también una función de su manifestación clínica. Efectivamente, entre los pT1aC hubo 8 casos N+, incluso uno con 8 ganglios comprometidos en la única paciente fallecida por cáncer de mama. El porcentaje de N+ fue así de 17,4% contra sólo 4,6% en los pT1aS (HR 1,6 [IC 95%: 1,1-5,9];  $p=0,006$ ). Debemos señalar que si bien la proporción de axila positiva en una serie de tumores que no exceden los 0,5 cm impresión elevada, son varias las publicaciones concordantes en estos valores y aún mayores.

El riesgo de recidiva mamaria postratamiento conservador tampoco presentó diferencias significativas al cotejar el 4,4% (2 casos de 45) en los Mic con el 2,4% (3 casos de 123) en los CDIS (HR 0,9 [IC 95%: 0,4-2,1];  $p=0,85$ ). Y nuevamente resultó significativa la comparación con los pT1a que alcanzaron un 6,0% (6 casos de 100). De todas formas, en este aspecto es donde más gravitante resultó la expresión clínica de los pT1a, porque un subanálisis estadístico demostró que los Mic presentaron un riesgo de recaída que fue significativamente menor que el de los pT1aC (HR 3,2 [IC 95%: 1,2-4,8];  $p<0,009$ ); significación que se pierde al compararlos con los pT1aS (HR 1,4 [IC 95%: 0,2-26,9];  $p=0,4$ ). Como corroboración, se calculó la diferencia entre pT1aC y pT1aS y se comprobó que fue significativa (HR 1,7 [IC 95%: 1,1-2,3];  $p=0,016$ ).

En cuanto a las recaídas locales postratamiento, si bien en la tabla respectiva se muestran los indicadores estadísticos resultantes de aplicar tests adecuados a muestras de pequeña magnitud, el contar con un solo evento les quita valor práctico.

El desarrollo de metástasis a distancia fue naturalmente muy bajo sobre el total de pacientes (1,3%). No se verificó ni en los Mic ni en

los CDIS, y fue muy infrecuente en los pT1a (3,6%; 4 casos). El procesamiento de los datos mostró, no obstante, significación a favor de los Mic versus los pT1a (HR 3,6 [IC 95%: 2,1-6,2];  $p=0,00007$ ). Cabe señalar que todas las pacientes que evolucionaron a enfermedad sistémica pertenecían a la serie pT1aC. Siete pacientes (2,3%) fallecieron, pero solamente una paciente (0,3%) como consecuencia de la progresión del cáncer de mama.

Del total de óbitos, cuatro (57%) eran pT1aC incluyendo a la fallecida por la neoplasia. El riesgo de muerte en general, entre Mic, CDIS o pT1aS versus pT1aC, no tuvo diferencia significativa (HR 1,2 [IC 95%: 0,2-7,1];  $p=0,08$ ), notándose sólo una tendencia. En cuanto al riesgo de mortalidad específica, le cabe el mismo comentario efectuado respecto a recaída local postratamiento; tratándose de un único evento, no puede generar conclusiones confiables.

## CONCLUSIONES

- Los carcinomas microinvasores han sido poco frecuentes en la casuística de los últimos 10 años.
- Su tratamiento quirúrgico se manejó con los mismos criterios que para todos los carcinomas iniciales. Sin embargo, una mayor proporción requirió mastectomía, debido a la extensión del componente in situ.
- En la serie de 61 Mic no se comprobó ningún caso de axila positiva, siendo en este sentido igual a los CDIS y significativamente diferente de los pT1a. Se requiere mayor número de pacientes para obtener evidencia suficiente para prescindir de la investigación ganglionar ante la microinvasión, tal como se ha generalizado en casos de CDIS.
- El riesgo de recidiva mamaria de los Mic fue similar al de los CDIS y de los pT1aS, y significativamente inferior que el de los pT1aC.
- La magnitud de la serie no permite conclusiones sobre el riesgo de recaída local pos-

mastectomía.

- Los Mic tuvieron igual riesgo que los CDIS de recaer a distancia, y significativamente menor que los pT1a. Es menester un seguimiento más prolongado para convalidar estos datos.
- La probabilidad global de muerte no fue diferente entre las series, con una leve tendencia desfavorable para los pT1a. El riesgo específico de muerte no puede ponderarse adecuadamente por el mínimo número de eventos.

## REFERENCIAS

1. Gallager HS. Treatment selection in primary breast cancer. Pathologic considerations. *AJR Am J Roentgenol* 1976; 126(1): 135-8.
2. Quinn CM, Ostrowski JL. Cytological and architectural heterogeneity in ductal carcinoma in situ of the breast. *J Clin Pathol* 1997; 50: 596-599.
3. Padmore RF, Fowble B, Hoffman J, Rosser C, Hanion A, Patchefsky AS. Microinvasive breast carcinoma. Clinicopathologic analysis of a single institution experience. *Cancer* 2000; 88: 1403-1409.
4. Lagios MD, Westdahl PR, Margolin FR, et al. Duct carcinoma in situ: relationship of extent of noninvasive disease to the frequency of occult invasion, multicentricity, lymph node metastases, and short term treatment failure. *Cancer* 1982; 50: 1309-14.
5. Nevin JE, Pinzon G, Moran TJ, Baggerly JT. Minimal breast carcinoma. *Am J Surg* 1980; 139(3): 357-9.
6. Schuh ME, Nemoto T, Penetrante RB, Rosner D, Dao TL. Intraductal carcinoma. Analysis of presentation, pathologic findings, and outcome of disease. *Arch Surg* 1986; 121(11): 1303-7.
7. Schwartz GF, Patchefsky AS, Finklestein SD, Sohn SH, Prestipino A, Feig SA, Singer JS. Nonpalpable in situ ductal carcinoma of the breast. Predictors of multicentricity and microinvasion and implications for treatment. *Arch Surg* 1989; 124(1): 29-32.
8. Solin U, Fowble BL, Yeh IT, Kowalyshyn MJ, Schultz DJ, Weiss MC, Goodman RL. Microinvasive ductal carcinoma of the breast treated with breast-conserving surgery and definitive irradiation. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 1992; 23(5): 961-8.
9. Frykberg ER, Bland KI. Early invasive carcinoma of the breast. *Curr Opin Gen Surg* 1993; 316-24. Review.
10. Silverstein MJ, Waisman JR, Colburn WJ, Furmanski M, Lewinsky BS, Cohan BF, et al. Intraductal breast carcinoma (DCIS) with and without microinvasion: Is there a difference in outcome? [Abstract]. Proc Ann Meet Am Soc Clin Oncol 1993.
11. Wong JH, Kopald KH, Morton DL. The impact of microinvasion on axillary node metastases and survival in patients with intraductal breast cancer. *Arch Surg* 1990; 125: 1298-302.
12. Nemoto T, Castillo N, Tsukada Y, Koul A, Eckhert KH Jr, Bauer RL. Lobular carcinoma in situ with microinvasion. *J Surg Oncol* 1998; 67(1): 41-6.
13. Prasad ML, Osborne MP, Hoda SA. Observations on the histopathologic diagnosis of microinvasive carcinoma of the breast. *Anat Pathol* 1998; 3: 209-32.
14. Silver SA, Tavassoli FA. Mammary ductal carcinoma in situ with microinvasion. *Cancer* 1998; 82(12): 2382-2390.
15. Schnitt SJ. Microinvasive carcinoma of the breast: a diagnosis in search of a definition. *Adv Anat Pathol* 1998; 5(6): 367-72. Review.
16. Sloane JP, Amendoeira I, Apostolikas N, Bellocq JP, Bianchi S, Boecker W, Bussolati G, Coleman D, Connolly CE, Eusebi V, De Miguel C, Dervan P, Drijckoningen R, Elston CW, Faverly D, Gad A, Jacquemier J, Lacerda M, MartinezPenuela J, Munt C, Peterse JL, Rank F, Sylvan M, Tsakraklides V, Zafrani B. Consistency achieved by 23 European pathologists from 12 countries in diagnosing breast disease and reporting prognostic features of carcinomas. European Commission Working Group on Breast Screening Pathology. *Virchows Arch* 1999; 434(1): 3-10.
17. Le Bouedec G, Penult Llorca F, de Latour M, Joubert J, Kauffmann P, Pomel C, Dauplat J. Microinvasive ductal carcinoma of the breast. Role of axillary lymph node dissection. *J Gynecol Obstet Biol Reprod (Paris)* 1999; 28(1): 10-6.
18. Mann GB, Port ER, Rizza C, Tan LK, Borgen PI, Van Zee KJ. Six-year follow-up of patients with microinvasive, T1a, and T1b breast carcinoma. *Ann Surg Oncol* 1999; 6(6): 591-8.
19. Allemand D, Núñez De Pierro A. Rol del tipo de diagnóstico en el cáncer de mama y el compromiso axilar. Carcinomas subclínicos versus clínicos. Grupo de Trabajo de Mastología Hospital Juan A. Fernández. Primera Sesión Científica. Sociedad Argentina de Mastología, 27 de mayo de 2004.
20. Allemand D, Núñez de Pierro A. Análisis del compromiso axilar en 311 carcinomas invasores de la mama menores a 1 cm. División Ginecología, Sección Mastología, Hospital Juan A. Fernández, Buenos Aires. *Rev Arg Mastol* 2003, Vol. 8.
21. 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(3): 422-8.
22. 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(5): 468-70.
  23. Ellis IO, Lee AH, Elston CW, Pinder SE. Microinvasive carcinoma of the breast: diagnostic criteria and clinical relevance. *Histopathology* 1999; 35(5): 470-2.
  24. Hoda RS, Chiu A, Hoda SA. Microinvasive carcinoma of breast: a commonly misdiagnosed entity. *Arch Pathol Lab Med.* 2001; 125(9): 1259-60.
  25. Rabinovitch RA, Solin LJ, Shank BM, Haffty BG, Halberg FE, Martinez AA, McCormick B, McNeese MD, Mendenhall NP, Mitchell SE, Taylor ME, Singletary SE, Leibel S. Ductal carcinoma in situ and microinvasive disease. American College of Radiology. ACR Appropriateness Criteria. *Radiology* 2000; 215(Suppl): 1137-52.
  26. Howat AJ, Armour A, Ellis IO. Microinvasive lobular carcinoma of the breast. *Histopathology* 2000; 37(5): 477-8.
  27. Yang M, Moriya T, Oguma M, De La Cruz C, Endoh M, Ishida T, Hirakawa H, Orita Y, Ohuchi N, Sasano H. Microinvasive ductal carcinoma (T1mic) of the breast. The clinicopathological profile and immunohistochemical features of 28 cases. *Pathol Int* 2003; 53(7): 422-8.
  28. Intra M, Zurrida S, Maffini F, Sonzogni A, Trifiro G, Gennari R, Arnone P, Bassani G, Opazo A, Paganelli G, Viale G, Veronesi U. Sentinel lymph node metastasis in microinvasive breast cancer. *Ann Surg Oncol* 2003; 10(9): 1160-5.

## DEBATE

**Dr. Bernardello:** Tengo tres preguntas para ver si pueden aclarame el concepto general. La primera, que puede provocar una sonrisa, qué consideran T1a clínicos. La segunda, si dentro de T1a clínicos tuvieron muchos que fueron bastante diferenciados, por ejemplo, algún tubular puro. Y la tercera, de todos los carcinomas no palpables, qué porcentaje no fue por microcalcificaciones.

**Dr. Allemand:** El único criterio con respecto a lo clínico o subclínico es la palpación; si la paciente que tenía carcinoma clínico se palpaba y en este caso no se ha discriminado ninguno de

los tipos histológicos. En realidad lo que estábamos haciendo era comparar la totalidad de la serie y no un factor en cada uno de ellos; esto requeriría un trabajo adicional. Y con respecto a los carcinomas pT1a subclínicos son todos con nódulos, lo que pasa es que no eran palpables. Es decir, nódulos siempre podrán tener o no microcalcificaciones asociadas, pero eran todos nódulos no palpables.

**Dr. Núñez De Pierro:** Una ampliación a la pregunta del Dr. Bernardello. Más allá de los tipos histológicos, que como dijo el Dr. Allemand, si uno pretende dividir subtipos histológicos en la medida en que por ejemplo, como se mencionó el tubular, que es un carcinoma muy poco frecuente, y necesitaría una serie mucho más amplia, sí está mencionado en el trabajo que no pesaron los factores de histopronóstico a la hora de diferenciar los pT1a entre sí; lo único que está claro es que los Mic son primos hermanos de los in situ; esta es la moraleja más clara del trabajo. Respecto a los carcinomas invasores de menor tamaño, el único factor que pesó en marcar diferencias en cuanto a pronóstico, compromiso axilar, etc., fue la condición de palpables y no palpables, no los histopronósticos.

**Dr. Lorusso:** Me pareció muy interesante el trabajo; también nosotros tenemos presentado un trabajo similar, con hallazgos similares, en el cual la condición de palpables presentaba una mayor probabilidad de compromiso axilar con pT1a. Otro punto importante, yo creo que hay que diferenciar dentro de los T1mic, las pacientes con mastectomía de las pacientes que no van a mastectomía, no son iguales porque ocupa un área muy poco extensa las que van a cirugía conservadora y la probabilidad de focos de microinvasión es mucho menor; va a ver muchos menos focos de microinvasión, tal es así que el porcentaje de mastectomía en los T1mic es más alto (del 23%); es decir, esos T1mic, seguramente deben tener mucho más focos de microinvasión aunque sea menor el nivel de los que uno ve en la cirugía conservadora. Por lo tanto, el

comportamiento de estas pacientes si hubieran sido sometidas a un tratamiento conservador no hubiera sido la indicación, hubiera sido diferente, no con relación al compromiso axilar pero sí al número de recaídas mamarias; que eso sí hubiese tenido, por supuesto a más largo plazo, que no es nuestro caso, influencia en el pronóstico de la paciente.

**Dr. Allemand:** Desde ya coincido en la primera parte de su relato; de la segunda parte tengo otra opinión. Yo creo que el T1mic existía también en 1982 cuando empezamos con la cirugía conservadora. El estudio de Milán III cerró esta cuestión y dijo, señores la radioterapia colabora en el control local/regional de la enfermedad subclínica. Hay que tener cautela en cuanto a esto, pensando en voz alta, porque me parece que es cierto que uno debe indicar la mastectomía en pacientes con lesiones extensas, pero en los Tmic pequeños son Tmic pequeños. No creo que porque sea un Tmic chico tengamos que extender y pensar que hay más Tmic en el resto de la mama, sino no va a ver más pacientes candidatas. Hago la aclaración, un Tmic chico puede ser tratado con el mismo criterio con que se trata una paciente con cirugía conservadora en carcinoma invasor.

**Dr. Lorusso:** Y sin centinela y el que va a mastectomía, sí.

**Dr. Allemand:** A propósito de este tema de los vaivenes de nuestra especialidad, que a nosotros nos preocupan por lo menos cuando leemos cotidianamente, el otro día compartimos un trabajo con el Dr. Bernardello, que salió publicado hace 1 ó 2 semanas, aparentemente después de todo lo que sabíamos, todo se derrumba todos los días, porque ahora dicen que es más grave tener un CLIS que un carcinoma ductal in situ. Yo realmente esto no sé, pero lo acabamos de leer hace 20 días. Entonces, este ir y venir de la especialidad es preocupante; hay cosas que parecen estar cerradas y volvemos para atrás. Dijimos no hay que explorar más la cadena mamaria interna y ahora todos los días salen traba-

jos publicados sobre la cadena mamaria interna, así que creo que estamos un poco locos.

**Dr. Gori:** Me interesó mucho su trabajo, tiene una casuística grande. Nosotros tenemos un problema para entender (que tienen todos) y es el anatomopatólogo, ¿es siempre el mismo?

**Dr. Allemand:** En este caso sí, porque la serie hace referencia al hospital, entonces en este caso la lectura, no es el mismo, pero sí el mismo Servicio.

**Dr. Gori:** Claro, porque las diferencias entre un Tmic y un T1a son pequeñísimas, a veces de interpretación milimétrica. El número de cortes es trascendente y en muchos Tmic nuestros, pedimos más estudios y dejan de serlo; por lo tanto, es muy importante para categorizar las lesiones mínimas un protocolo de estudio histopatológico muy fino, para hilar fino. De cualquier manera, creo que no llega a ser trascendente si es un poco más grande, pero para hacer un análisis es importante tener alguien que analice en forma constante y en forma rigurosa.

**Dr. Allemand:** El Servicio de Anatomía Patológica puntualmente envía los informes, no voy a hacer referencia a quién es la patóloga, pero realmente creo que hace más cortes de los necesarios, no menos. En cuanto al informe es muy exhaustivo, le diría que es una discípula indirecta del Dr. Baltasar Lema. Yo creo que son informes confiables; es más, hará 10 años, cuando empezamos, yo me acuerdo que empezó esta Doctora a describir con un término que utilizaba ella, que era que sospechaba la invasión. Porque aún no estaba descripto el término, no existía, no había publicación, y ella empezó a deducir esta cuestión en sus informes, donde sugería la posibilidad de existencia; más aún, muchos de esos casos fueron revistos para incluirlos en la serie.

**Dr. Núñez De Pierro:** Un comentario respecto a lo que decía el Dr. Gori, que han tenido la situación de que revisando algunos Tmic se convirtieron en pT1a. Si uno tuviera la moraleja de esta serie, que no tiene por qué ser cierta, pe-

ro es el reflejo documental, no analicen nada más, porque corren un enorme riesgo de sobretapar carcinomas Mic al transformarlos en pT1a. Porque asumamos que el mismo grado de error que ustedes tienen lo hayamos tenido nosotros. Visto que entre los pTmic el comportamiento fue equivalente a los CLIS, pésimo favor le hubiéramos hecho a algunas de esas pacientes transformándolas en pT1a y exponiéndolas a mayor cirugía y a mayor adyuvancia, cuando en realidad la moraleja biológica fue que no hace falta nada de eso.

**Dr. Lorusso:** Los patólogos, por ejemplo, ¿qué consideran?, que habría que analizar más exhaustivamente el Tmic en una cirugía conservadora donde el área es muy pequeña o en una mastectomía con un área muy extensa. Sí, cabe la diferenciación y la minuciosidad del análisis histopatológico de un Tmic en una conservadora, donde creo que la cantidad de cortes que habría que hacer es mínima.

**Dra. Maciel:** Desde ya que estoy de acuerdo con el Dr. Allemand que la patóloga que les estudia los casos es absolutamente confiable y que seguramente hace un estudio exhaustivo de sus piezas. Yo tengo dos o tres comentarios para hacer. En primer lugar, desde ya, que es mucho más sencillo estudiar más exhaustivamente un carcinoma in situ, pequeño, que uno motivo de mastectomía, lógicamente. Si tenemos en cuenta que pueden llegar a ser en un carcinoma ductal in situ extenso 4 ó 5 cm de lesión y hay que reducir todo ese material a tacos de aproximadamente 3 mm de tejido y a cada uno de ellos a múltiples cortes, realmente sea un estudio muy complicado y digamos que debe ser un estudio exhaustivo para poder asegurar 100% del tamaño de la invasión. Eso está descartado, es mucho más sencillo estudiar uno pequeño que uno grande. De todas maneras, una preocupación mía sería, cuántos sobrediagnósticos de microinvasión hay, y no cuántos en 1 ó 2 mm se pudo subestimar el tamaño de esa lesión. Entonces, mi preocupación sería cuántos sobrediagnósticos de

microinvasión que vemos habitualmente, no solamente nosotros, centros reconocidos, esto dicho por el Dr. Giuseppe Viale, que si se evalúan los casos que le llegan en consulta diagnosticados como microinvasión el 50% no lo son. Entonces, lo que más me preocuparía es el sobrediagnóstico de invasión, porque uno frente a la imposibilidad de reducir todo el material a cortes histológicos, la tendencia va a ser más a sobrediagnosticar para evitar que se subtrate a la paciente. Pero además de esta aclaración, yo quería hacerle una pregunta al Dr. Allemand y es: si en los T1a se evaluó el componente intraductal, porque eso sería un detalle bastante importante, no el tipo histológico sino el componente intraductal.

**Dr. Allemand:** Se evalúa siempre y se informa siempre. Siempre forma parte del estudio histopatológico y si tiene o no componente intraductal asociado. De esto ya hemos hecho referencia en otros trabajos anteriores y en general, también hemos hecho referencia que el margen se mide desde el componente in situ y no del componente invasor.

**Dr. Lorusso:** De hecho hay una paciente con pT1a con mastectomía, debió haber tenido un componente intraductal.

**Dra. Maciel:** Entonces la pregunta es, si están discriminados con respecto a las recidivas, no vamos a hablar de la axila, sino de las recidivas. Si están discriminados los podemos poner intraductales in vivo o no.

**Dr. Allemand:** Si son de alto grado, si son de bajo grado o si tienen componente in situ. Lo que pasa que esto ha sido motivo de un trabajo anterior nuestro, donde presentamos en nuestra serie, que el componente ductal extensivo no estaba asociado como factor de riesgo de recaída. Creo que tiene que ver con el tema de la exigencia del margen libre desde el componente in situ y no del componente invasor; más aún, creo que es un tema que hasta ha desaparecido de la literatura en los últimos años. Esto también es como las modas, vamos y volvemos. El com-

ponente in situ no lo hicimos en el último trabajo y un trabajo inclusive anterior al de recaídas. Tratamos de constatar en nuestra base de datos que el componente in situ asociado es de alto grado o bajo grado, lo hacemos siempre y está consignado. Con respecto al tema que dijo la

Dra. Maciel (el tema del sobretratamiento), ésta fue la idea del por qué hacer este trabajo; porque nosotros creíamos que estábamos presentes ante esta cuestión, de que muchas pacientes estaban siendo sobretratadas ante el temor de ser subtratadas.