

HISTORIA NATURAL DEL CARCINOMA DUCTAL INVASIVO FRENTE A CARCINOMA LOBULILLAR INVASIVO NUESTRA EXPERIENCIA

L. Ruiz Díaz,* C. Arce,* R. Luque,* M. Méndez,** J. Galuppo,***
M. Lorenzatti,*** N. Mohr,**** M. Ortiz *****

RESUMEN

Introducción

La subclasificación histológica del cáncer de mama infiltrante, ya sea ductal (CDI) o lobulillar (CLI) se correlaciona aparentemente con una biología tumoral distinta. Los datos de nuestro análisis mostraron que los carcinomas lobulillares invasivos son generalmente de tipo luminales, tienen mayor tamaño al momento del diagnóstico clínico y un superior índice de cirugías radicales. Siendo superior la tasa de recurrencia local. Tanto la supervivencia global como la libre de enfermedad no tuvieron diferencia significativa en ambos grupos.

Conclusión

La clasificación histológica del cáncer invasivo de mama, ya sea ductal o lobulillar, no se correlaciona con la supervivencia de la enfermedad. Sin embargo, en nuestro trabajo encontramos diferencias en la recidiva local, no así a distancia, lo que podría deberse a un comportamiento biológico diferente.

Palabras clave

Cáncer de mama. Carcinoma ductal infiltrante. Carcinoma lobulillar infiltrante.

SUMMARY

Introduction

The histological sub classification of infiltrating breast carcinoma including ductal invasive carcinoma (DIC) or infiltrating lobular carcinoma (ILC) are correlated with different tumour biology. Data obtain after our analysis showed that ILC usually are "luminales" type, they have a bigger tumor size at the time of the clinical diagnosis. Therefore radical mastectomy has been offer frequently as an option of treatment and local metastases rates were at a greater percentage. There were no significant statistic differences between the overall survival and disease free survival in both groups.

Conclusion

The histological sub classification of IBC including DIC and ILC do not correlate with the overall disease survival. However our results demonstrate differences at the metastasis location, being those local rather than distant compare with recur-

* Servicio de Ginecología, Sanatorio Boratti SRL, Posadas, Misiones.
** Diagnóstico por Imágenes, CEMA, Posadas, Misiones.
*** Servicio de Anatomía Patológica, Sanatorio Boratti SRL, Posadas, Misiones.
**** Servicio de Oncología Clínica, Sanatorio Boratti SRL, Posadas, Misiones.
***** Servicio de Oncología Clínica, Sanatorio IOT SRL, Posadas, Misiones.
Correo electrónico para la Dra. L. Ruiz Díaz: lauras1811@hotmail.com

rent breast cancer patients. These findings might be related to different underlying biological mechanisms.

Key words

Breast cancer. Infiltrating ductal carcinoma. Infiltrating lobular carcinoma.

INTRODUCCIÓN

Las neoplasias malignas e invasivas de mama forman un grupo heterogéneo de lesiones que varían en cuanto a sus síntomas clínicos, características radiológicas, anatomopatológicas y su potencial biológico.¹

La clasificación de neoplasias de mama que se utiliza con mayor frecuencia es la de la Organización Mundial de la Salud (segunda edición), que se basa en el patrón de crecimiento histológico y las características citológicas.² Según esta clasificación, el subtipo ductal constituye el grupo más numeroso de los tumores invasivos, representando entre el 80% y el 90% de todos los cánceres de mama primarios. En segundo lugar se encuentra el carcinoma lobulillar, que representa entre el 5% y el 10% de los casos.³

En la actualidad existe mucho interés en la identificación de marcadores biológicos, moleculares y genéticos, que puedan resultar útiles para emitir un pronóstico de las pacientes con cáncer de mama invasivo.^{4,5} Sin embargo, se puede obtener una gran información de tipo pronóstico a través del análisis sistemático anatomopatológico. Estudios clínicos han demostrado que características como el estado de afectación ganglionar axilar, el tamaño del tumor, el tipo histológico y la invasión de vasos linfáticos, representan indicadores muy poderosos e independientes en cuanto al pronóstico. También quedó demostrado en otros estudios la importancia de otros factores como indicadores de una gran cantidad de información pronóstica.⁶

Con respecto al tipo histológico y grado, la recomendación clásica es utilizar el sistema de graduación histológica de Scarf Bloom Richardson (SBR), modificado por Elston y Ellis, con el

cual se determina el score de Nottingham. Este score divide a los tumores en bajo grado (G1), grado intermedio (G2) y alto grado (G3), en base al grado histológico GH (diferenciación de túbulos), grado nuclear GN (pleomorfismo nuclear) y grado mitótico GM (conteo mitótico). Hasta hace algunos años no era habitual graduar todos los tipos histológicos de carcinoma de mama; la graduación estaba especialmente indicada para el ductal no específico (NOS). El Colegio Americano de Patólogos recomienda utilizar la clasificación de la OMS y hace hincapié en la graduación de los carcinomas lobulillares debido al valor de pronóstico del grado tumoral.⁷ Según la clasificación de tumores de mama de la OMS del año 2012, los carcinomas lobulillares de tipo clásico en su mayoría (76%) son grado 2, mientras que los de grado 3 son de tipo no clásico.⁸

Las decisiones de tratamiento del cáncer de mama dependen de la clasificación TNM y de la evaluación de aquellos factores adicionales que han demostrado tener un impacto en la supervivencia.⁹ Si bien el tipo histológico es importante, no es el único elemento a tener en cuenta a la hora de determinar el comportamiento biológico del cáncer de mama. Hoy incluimos, aparte de los factores anatomopatológicos, otros como receptores hormonales, sobreexpresión del receptor del factor 2 de crecimiento epidérmico HER2/neu y el factor de proliferación Ki-67.^{10,11}

A pesar de la enorme cantidad de recursos asignados a los esfuerzos de investigación, sólo tres marcadores de predicción se utilizan para definir el tratamiento de pacientes con cáncer de mama: los receptores de estrógeno (ER), los receptores de progesterona (PR) y el HER2/neu.^{12,13}

Desarrollamos este trabajo con la intención de comparar las características anatomopatológicas, biomarcadores y subtipos moleculares; es decir, aquellos datos que pudieran tener un impacto en las pacientes con carcinoma ductal y lobulillar invasivo. No pudimos subclasificar a los carcinomas lobulillares, ya que los patólogos no lo consignaban en los informes.

Analizamos también el comportamiento biológico, calculando la sobrevida, tasa de mortalidad y la tasa de recurrencia.

OBJETIVO

Comparar las características anatomopatológicas, subtipos moleculares y comportamiento biológico de 1.000 pacientes con cáncer de mama de una población de la Provincia de Misiones, en un período de 18 años, comprendido entre julio de 1994 a julio de 2012, dividiéndolas en carcinoma ductal infiltrante y lobulillar infiltrante.

MATERIALES Y MÉTODOS

Este es un estudio epidemiológico de tipo observacional, retrospectivo, descriptivo, en el cual se incluyeron 1.000 pacientes operadas por cáncer de mama en el periodo comprendido desde julio de 1994 a julio de 2012. Los casos se dividieron en dos grupos de acuerdo al tipo histológico en carcinoma ductal infiltrante (CDI) y carcinoma lobulillar infiltrante (CLI); no se pudo subclasificar a los carcinomas lobulillares (clásico, pleomórfico) ya que dichos datos no estaban especificados en los informes anatomopatológicos. Los datos fueron recabados de las historias clínicas del consultorio de ginecología, de la Sección Oncología Clínica, por consulta telefónica a través de un cuestionario y de los registros de anatomía patológica del Sanatorio Boratti SRL, y por los datos de certificados de defunción del Ministerio de Salud de la Provincia de Misiones.

Se recolectó la siguiente información: fecha de cirugía, edad, tipo de cirugía, tipo histológico, tamaño tumoral, invasión linfovascular, grado histológico, estado axilar, multicentricidad, bilateralidad, estadio según VI edición UICC-AJCC, receptores hormonales, Ki-67, HER2/neu, recidiva local, regional y a distancia, tratamientos respectivos, fecha de la última visita, fecha de consulta telefónica, sobrevida libre de enfermedad, sobrevida global (en meses) y la causa de fallecimiento.

Los tumores se clasificaron con relación a su tamaño histológico en tres grupos (acorde a la clasificación TNM, AJCC 6ª edición) pT1 de 0-1,9 cm; pT2 de 2-4,9 cm y pT3 mayor de 5 cm; el compromiso ganglionar linfático axilar también fue dividido en base a dicha clasificación en pN0 sin compromiso ganglionar, pN1 metástasis de entre 1 a 3 ganglios linfáticos, pN2 metástasis de entre 4 y 9 ganglios linfáticos, pN3 metástasis en 10 ganglios linfáticos o más.

El procesamiento anatomopatológico de la pieza quirúrgica se realizó con el material remitido, que fue fijado en formol incluido en parafina. Los cortes histológicos se colorearon con hematoxilina eosina (H&E); para la evaluación de los RE y RP se consideraron positivos los casos de tinción nuclear en más del 10% de las células neoplásicas. La evaluación del HER2/neu desde el año 1995 se realizó de forma semicuantitativa y se clasificó en negativo +, no concluyente ++ y positivo ++++. La evaluación del Ki-67 se realizó desde el año 1997; se consideró alto cuando fue mayor o igual a 14% y bajo cuando fue menor a 14%.^{14,15}

Para el análisis estadístico se utilizó el sistema estadístico Epi Info, siendo una $p < 0,05$ estadísticamente significativa.

RESULTADOS

De un total de 1.000 pacientes diagnosticadas y operadas de cáncer de mama en el período mencionado, correspondieron a carcino-

ma ductal infiltrante de mama (CDI) un 84,9% (849/1.000); a carcinoma lobulillar infiltrante (CLI) un 5,9% (59/1.000) y 9,3% (93/1.000) correspondió al resto de los tumores, los cuales fueron excluidos para los fines de este trabajo (Figura 1).

La mediana de edad de las pacientes con CDI fue de 56,2±12 años (rango 23-86) y de las con CLI fue de 55,2±10 años (rango 36-86) (p=NS) (Tabla I).

En las pacientes con CDI 214 casos (25,2%) se presentaron en estadio I, 420 casos (49,4%) en estadio II, 195 casos (22,9%) en estadio III, 9 casos en estadio IV y 11 casos (1,3%) desconocidos. En el CLI 13 pacientes (22,0%) en estadio I, 28 pacientes (47,4%) en estadio II, 18 pacientes (30,5%) en estadio III. La diferencia para estas variables tampoco fue significativa (Figura 2).

Se registró multicentricidad en 42 pacientes (5,0%) con CDI y en 6 casos (10,1%) con CLI, sin significación estadística (Tabla II). La bilateralidad en los CDI se presentó en 18 pacientes (2,0%) y en 4 pacientes (5,0%) con CLI, sin significación estadística (Tabla III).

Procedimiento quirúrgico

Las cirugías conservadoras fueron en el CDI 55,1% (468/849) y 30,5% (18/59) en el CLI.

Las cirugías radicales correspondieron a: CDI 44,8% (381/849) y CLI 69,5% (41/59), diferencia estadísticamente significativa, chi cuadrado 15,57; p<0,0001. Odds ratio (OR): 3.06 (1,67-5,82) (Tabla IV).

Para el estudio de los ganglios axilares se incluyó desde el año 2005 la técnica de gan-

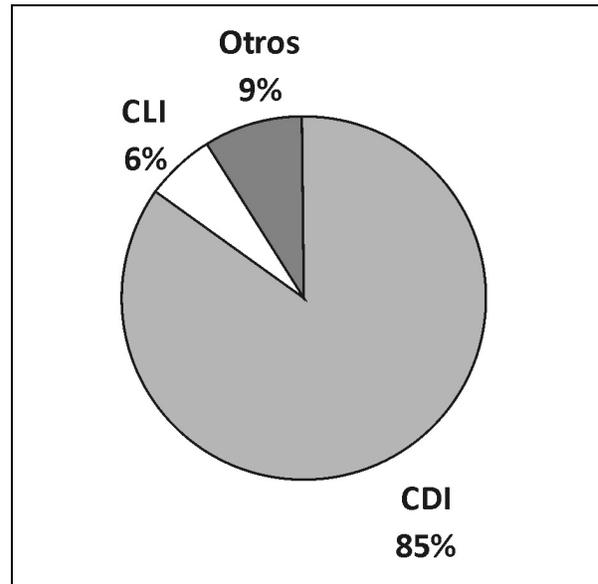


Figura 1. Distribución del cáncer.

glio centinela y en el resto vaciamiento axilar; en 30 pacientes no fue evaluada la axila. Aquí se documentó un total de 160 biopsias de ganglios centinela (18,2%) (160/878); el 18,4% (151/848) de las pacientes con CDI y el 15,5% (9/59) de las pacientes con CLI, sin diferencia estadísticamente significativa (Tabla V).

Tuvieron axila positiva el 51,1% (423/820) de las pacientes con CDI y 49,8% (397/820) axila negativa; en el CLI el 41,3% (24/58) de las pacientes presentaron axila positiva y 58,6% (34/59) axila negativa, sin diferencia significativa (Tabla VI). El promedio de ganglios extraídos fue 12 (rango 1-26) para el CDI, y 12,5 (rango 1-23) para CLI.

Al realizar una comparación de las axilas positivas, que fueron 423 en CDI y 24 en CLI, según tamaño tumoral, observamos que éstas se

Variable	POB TOT (n=908; 100%)	CDI (n=849; 93,4%)	CLI (n=59; 6,5%)	Significación estadística
Edad (años)	56,16±11,90 Rango 23-86	56,20±12,00 Rango 23-86	55,20±10,00 Rango 36-80	p=NS

Tabla I. Distribución de edad.

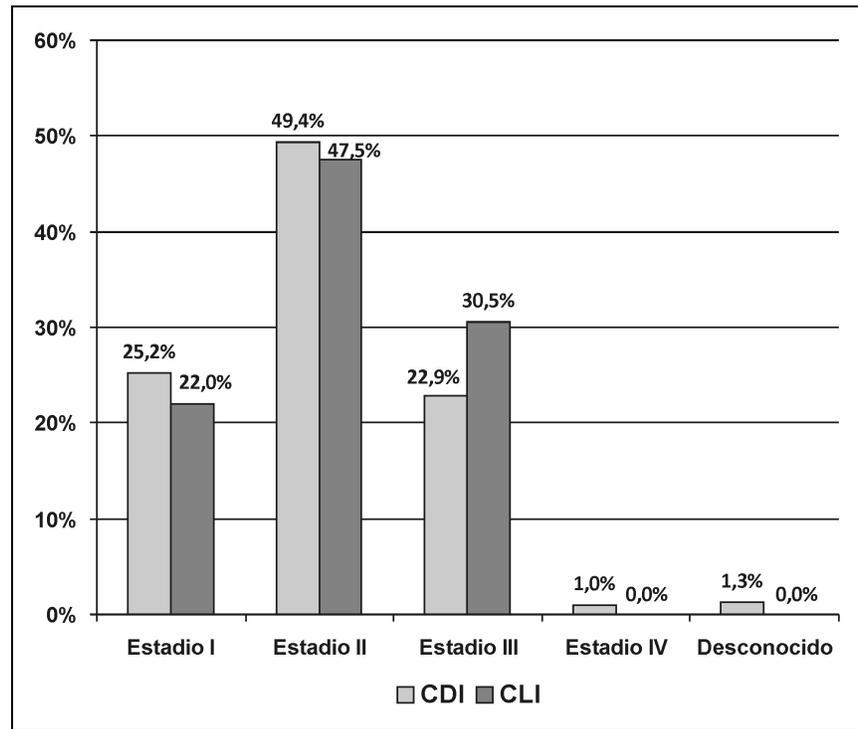


Figura 2. Distribución de estadios.

presentaban en un pT1 en 14,5% (61/423) de los CDI y 4,1% (1/24) de los CLI, en un pT2 en el 65,4% (277/423) de los CDI y en el 41,7% (10/24) de los CLI, en un pT3 en el 20,1% (85/423) de los CDI y en el 54,1% (13/24) de los CLI, con diferencia estadísticamente significativa ($p < 0,0003$).

Los casos de axilas negativas en los CDI, fueron mayores en el pT1 un 50,1% (199/397) con respecto al CLI que fue 38,3% (13/34); que fue diferente en los pT2, teniendo los CDI un 44,8% (178/397) y los CLI un 52,9% (18/34); y finalmente, en los pT3 los CDI un 5,1% (20/

397) y los CLI un 8,8% (3/34), no presentando diferencia significativa (Tabla VII).

Características histológicas

En la Tabla VIII se pueden observar las características de los tumores. El tamaño tumoral fue mayor en el CLI con una mediana de 3,3 cm (rango 2-5) y para el CDI 2,5 cm (rango 1,8-16,0); $p = 0,004$.

Con relación al grado histológico los CDI presentaron 39,4% (335/849) grado 1; 40,2% (342/849) grado 2; y 11,8% (172/849) grado 3.

Multicentricidad	CDI n=849	CLI n=59	p
Sí	42 (5,0%)	6 (10,1%)	0,1171
No	807 (95,0%)	52 (89,8%)	

Tabla II. Multicentricidad.

Bilateralidad	CDI n=849	CLI n=59	p
Sí	18 (2,1%)	4 (5,1%)	0,0510
No	832 (97,9%)	56 (94,9%)	

Tabla III. Bilateralidad.

Tipo de cirugía	CDI	CLI	Total
Conservadora	468 (55,2%)	18 (30,5%)	486 (53,5%)
Radical	381 (44,8%)	41 (69,5%)	422 (46,5%)
TOTAL	849 (100,0%)	59 (100,0%)	908 (100,0%)
Chi cuadrado=13,44	p<0,0004	OR=2,80 (1,53-5,15)	

Tabla IV. Tipo de cirugía realizada.

Ganglio centinela	CDI	CLI	Total
Sí	151 (18,4%)	9 (15,5%)	160 (18,2%)
No	669 (81,6%)	50 (84,5%)	718 (81,7%)
TOTAL	820 (100,0%)	58 (100,0%)	878 (100,0%)
Chi cuadrado=0,24	p<0,75	OR=1,20 (0,56-2,68)	

Tabla V. Ganglio centinela.

Axila	CDI	CLI	Total
Positiva	423 (51,1%)	24 (4,3%)	447 (50,9%)
Negativa	397 (49,8%)	34 (58,6%)	431 (49,1%)
TOTAL	820 (100,0%)	58 (100,0%)	878 (100,0%)
Chi cuadrado=2,26	p<0,1717	OR=1,51 (0,85-2,68)	

Tabla VI. Axila.

En los CLI se registraron 30,5% (18/59) de casos con grado 1; 50,8% (30/59) grado 2; y 18,6% (11/59) grado 3.

Determinación de receptores hormonales HER2/neu y Ki-67

Se realizó la determinación de receptores hormonales en 99,4% (903/908) HER2/neu al 85,6% (777/908) de las pacientes y de Ki-67 al 90,9% (825/908).

El 67,3% (571/848) de los CDI tenían resultado positivo para receptor de estrógeno y el 59,5% (505/848) para progesterona. El HER2/neu se evaluó en el 96,7% (830/849) de los CDI y el 15,6% (130/830) era HER2/neu positivo. El 69,1% (38/55) de los CLI tuvieron receptor de estrógeno, 67,2% (37/55) receptor de progesterona y 10,5% (6/57) HER2/neu positivo, no hubo diferencia significativa en ambos grupos

en ninguno de ellos.

En el 91,0% (773/849) de las pacientes con CDI se evaluó el marcador Ki-67 y 88,1% (52/59) en CLI. Fue alto en 43,2% (334/773) de los CDI y 51,9% (27/52) de los CLI, sin diferencia significativa (Tabla VIII).

Subtipos moleculares

Se determinó el subtipo molecular en 83,2% (756/908) de las pacientes, 77,6% (705/849) en el CDI y 86,4% (51/59) en el CLI. En las pacientes con CDI se observó que el 79,4% (560/705) correspondió al grupo luminal, 6,8% (48/705) al grupo HER2 y 13,7% (97/705) al triple negativo. En el CLI el 86,2% (44/51) eran del grupo luminal, 13,7% (7/51) del triple negativo, no se registró grupo HER2. Se observó una mayor tendencia de los CLI al subtipo luminal; sin em-

Tamaño tumoral	CDI	CLI	Significación estadística
Axila positiva	n=423	n=24	
<2 (pT1)	61 (14,5%)	1 (4,1%)	p<0,0003
2-4,9 (pT2)	277 (65,4%)	10 (41,7%)	
5 o más (pT3)	85 (20,1%)	13 (54,1%)	
Axila negativa	n=397	n=34	
<2 (pT1)	199 (50,1%)	13 (38,3%)	p=NS
2-4,9 (pT2)	178 (44,8%)	18 (52,9%)	
5 o más (pT3)	20 (5,1%)	3 (8,8%)	

Tabla VII. Relación de estado axilar y tamaño tumoral.

bargo, no hubo diferencia estadísticamente significativa en ningún caso. (Tabla IX y Figura 3).

Recidivas

En el CDI 5,7% (46/689) presentaron recidiva local y 1,3% (9/689) recidiva regional; en el CLI 11,8% (10/50) recidiva local y 2% (1/50) re-

cidiva regional, con diferencia estadísticamente significativa (Tabla X).

En cuanto a la recidiva a distancia, ésta se observó en un 22,1% (152/689) de los CDI y en 28,0% (14/50) de los CLI; las pacientes con CDI presentaron metástasis óseas en 5,9% (41/689) y metástasis a nivel SNC, hepáticas y pulmonares 15,6% (108/689), comparadas con el CLI

Variable	CDI	CLI	Significación estadística
Tamaño tumoral	2,5 (1,8-4,0) Rango 0,1-16,0	3,3 (2,0-5,0) Rango 1,0-9,0	p<0,004
Grado			
1	335 (39,4%)	18 (30,5%)	
2	342 (40,2%)	30 (50,8%)	
3	172 (11,8%)	11 (18,6%)	
Invasión linfovascular			
Sí	483 (56,9%)	39 (66,1%)	p=NS
No	365 (43,1%)	20 (33,9%)	
Receptores de estrógeno			
Positivo	571 (67,3%)	38 (69,1%)	p=NS
Negativo	277 (32,7%)	17 (30,9%)	
Receptores de progesterona			
Positivo	505 (59,5%)	37 (67,3%)	p=NS
Negativo	343 (40,4%)	18 (32,7%)	
HER2/neu			
Positivo	130 (15,6%)	6 (10,5%)	p=NS
Negativo	575 (69,2%)	45 (78,9%)	
No concluyente	125 (15,0%)	6 (10,5%)	
Ki-67			
Alto	334 (43,2%)	27 (51,9%)	p=NS
Bajo	439 (56,8%)	25 (48,1%)	

Tabla VIII. Características basales de los tumores.

Variable	CDI n=705	CLI n=51	Significación estadística
Luminal	560 (79,4%)	44 (86,3%)	p=NS
HER2	48 (6,8%)	0 (0,0%)	
Triple negativo	97 (13,7%)	7 (13,7%)	

Tabla IX. Subtipos moleculares.

donde se registró 12,0% (6/50) y 14,0% (7/50), respectivamente. Sin significación estadística en ningún caso (Tabla XI).

Considerando la población total no perdida de seguimiento (739 pacientes), el seguimiento varió entre 1 y 218 meses; la mediana de seguimiento fue de 49 meses, con un intervalo intercuartilo de 1 y 212 (p=NS).

En el CDI la mediana de seguimiento fue de 49 meses (rango 1-218) y para el CLI fue de 41 meses (rango 1-179); en el análisis estadístico no hubo diferencias significativas.

Supervivencia

Como se detalla en la Tabla XII, teniendo en cuenta las pacientes bajo seguimiento (CDI 689 casos y CLI 50 casos) la supervivencia libre de enfermedad (SLE) para el CDI osciló entre 1-218 meses con una mediana de 43 meses; para el CLI presentó un rango de 1-179 meses con

una mediana de 34 meses, no habiendo diferencia significativa.

La supervivencia global (SG) en el CDI tuvo una mediana de 49 meses (rango 1-218) y en el CLI una mediana de 47 meses (rango 1-179), sin significación estadística (Tabla XII).

La tasa de mortalidad en el CDI fue 23,3% (161/689) y en el CLI de 26,0% (13/50), no hubo diferencia significativa entre ambos grupos.

La tasa de mortalidad específica para CDI fue de 19,6% (135/689) y para el CLI de 24,0% (12/50), sin diferencia significativa.

DISCUSIÓN

La mayoría de los cánceres de mama primarios son CDI sin tipo especial y el segundo tipo histológico más frecuente es el CLI, esto coincide con nuestros registros que informan un 84,9 % de carcinomas ductales infiltrantes y un 5,9% de carcinomas lobulillares infiltrantes.¹⁶

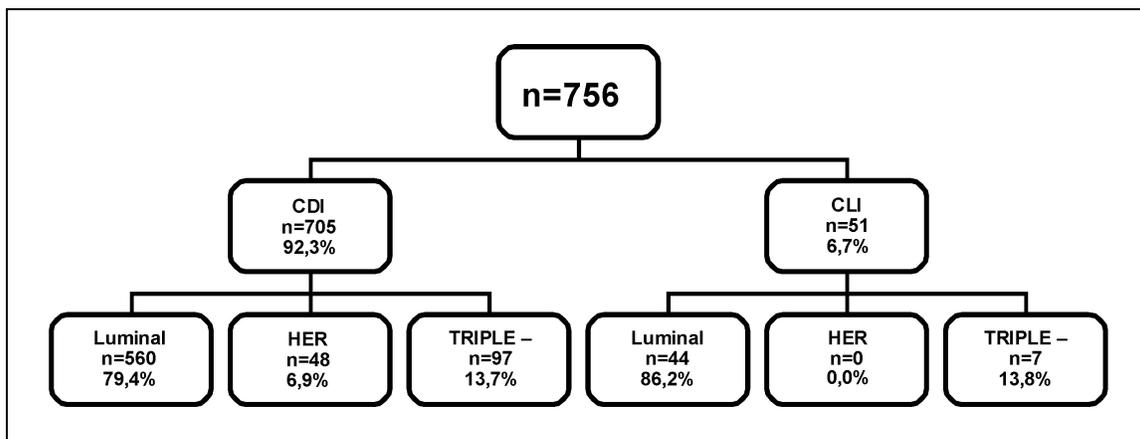


Figura 3. Subtipos moleculares.

Variable	CDI n=689	CLI n=50	Significación estadística
Recidiva local	46 (6,7%)	10 (20,0%)	Chi cuadrado =11,82 p<0,001 OR = 0,29 (0,13-0,65)
Recidiva regional	9 (1,3%)	1 (2,0%)	p=NS
Recidiva a distancia	152 (22,1%)	14 (28,0%)	p=NS
Sin recidiva	436 (63,3%)	25 (50,0%)	

Tabla X. Recidivas.

Los inconvenientes que se plantean para el diagnóstico de CLI son por la utilización de diferentes criterios histológicos, que hacen difícil muchas veces comparar la supervivencia global con el carcinoma ductal invasivo.¹⁷

Del análisis de nuestros casos, los parámetros que no demostraron diferencias entre ambos grupos histológicos fueron: la edad de la paciente, estadio clínico, multifocalidad, multicentricidad, presencia de receptores de estrógeno y progesterona, invasión linfovascular, sobreexpresión de HER2/neu, Ki-67, recidiva regional ni a distancia.

Las variables que tuvieron hallazgos significativos fueron tamaño tumoral, tipo de cirugía realizada, ganglios positivos según tamaño tumoral y recidiva local.

Sabemos que los hallazgos obtenidos mediante la exploración física y a través del resultado mamográfico de los carcinomas lobulillares pueden ser bastante sutiles; por lo tanto, puede subestimarse la verdadera trascendencia de este tumor.¹⁸

El tamaño tumoral en el cáncer invasivo constituye uno de los factores de pronóstico más importantes, tanto para demostrar la afectación

ganglionar axilar como para la evolución clínica. La falta de una reacción desmoplásica puede hacer que la lesión sea impalpable e invisible, tanto por clínica como por mamografía, dificultando la identificación y probablemente explica por qué los CLI sean más grandes en el diagnóstico que los CDI.¹⁹

En la práctica, el tipo histológico parece desempeñar un papel en la elección del procedimiento quirúrgico seleccionado.²⁰ Este análisis sugiere que el CLI fue tratado con mastectomía con más frecuencia que el CDI. Aunque esta tendencia a favorecer la mastectomía puede estar relacionada con factores específicos de la paciente o del cirujano, la elección para estos procedimientos también se ve influida por los hallazgos patológicos.²¹ En efecto, la reacción fibrótica disminuida presente en CLI, hace que sea difícil para los patólogos y cirujanos determinar la medida "en bruto" de la enfermedad durante la cirugía, y para lograr márgenes libres de tumor después de una cirugía conservadora.²² En nuestra serie encontramos significación estadística respecto al mayor tamaño tumoral en los carcinomas lobulillares y el mayor porcentaje de cirugías radicales en dichas pacientes. Tam-

Recidiva a distancia	CDI n=689	CLI n=50	Significación estadística
Ósea	419 (5,9%)	6 (12,0%)	p=NS
Hepática, SNC, pulmonar	108 (15,7%)	7 (14,0%)	
Sin recidivas	540 (78,4%)	37 (74,0%)	

Tabla XI. Localización de recidivas a distancia.

Variable	POB total (n=739; 100%)	CDI (n=689; 93,2%)	CLI (n=50; 6,7%)	Significación estadística
Seguimiento (meses)	48 (1-212) Rango 1-218	49 (1-212) Rango 1-218	41 (5-165) Rango 1-179	p=NS
DFS (meses)	43 (1-208) Rango (1-218)	43 (1-208) Rango 1-218	34 (5-130) Rango 1-179	p=NS
OS (meses)	47 (1-212) Rango 1-218	49 (1-212) Rango 1-218	47 (5-165) Rango 1.179	p=NS

Tabla XII. Indicadores de supervivencia.

bién el hecho de mayor porcentaje de recidiva local podría estar relacionado con esto.²³ La afectación ganglionar axilar en pacientes con CLI fue mayor en tumores de más de 5 cm. La literatura avala que tanto el tamaño tumoral como el estado de los ganglios linfáticos axilares, reflejan la capacidad del tumor para difundir a distancia.²⁴

Si bien los CLI se caracterizan por la multifocalidad en la mama homolateral, parecen ser más a menudo bilaterales que otros tipos de cáncer de mama, aunque el rango reportado de bilateralidad ha sido amplio (6% a 47%).²⁵ En dos investigaciones clínicas recientes de seguimiento de pacientes con CLI, han demostrado que la incidencia de un tumor en la mama contralateral entre estas pacientes era parecida a la de las pacientes que padecían CDI.^{26,27} Nuestra observación coincide con esta última afirmación, pero a su vez marca una tendencia a favor del CLI, aunque sería prudente aumentar el tamaño muestral de la serie.

Sabemos que el grado histológico alto se correlaciona en proporción directa con otros factores adversos como ser: invasión linfovascular, tamaño tumoral, Ki-67 alto, e inversamente proporcional con factores como receptores esteroideos.^{28,29} En nuestra población observamos que los carcinomas lobulillares, a pesar de tener en su mayoría grado 1 y 2, eran de mayor tamaño, tenían mayor porcentaje de invasión linfovascular, Ki-67 alto, pero receptores hormonales positivos y HER2/neu negativo; esto coincide con la literatura donde nos habla que la mayoría

de los CLI expresan los receptores de estrógeno y receptores de progesterona, pero falta la expresión o amplificación del HER2/neu, y por lo tanto caen en la clase molecular luminal.^{30,31}

La mayor tasa de invasión de los ganglios linfáticos en CDI fue en pT2 y en CLI fue mayor en pT3, siendo esta diferencia estadísticamente significativa. El aspecto uniforme de las células tumorales que carecen de muchas atipias celulares y a menudo tienen un bajo índice mitótico, hacen que las células de carcinoma lobulillar sean más difíciles de detectar en los ganglios linfáticos metastásicos. Por lo tanto, se debe prestar especial atención a un examen histológico de los ganglios axilares en muestras de resección de CLI, porque los resultados falsos negativos son más frecuentemente reportados en comparación con los CDI.³²

Un hallazgo importante de este estudio es que la sobrevida global de las pacientes con CDI no es diferente a la de las pacientes con CLI. Por lo tanto, el hecho de que los CLI tienen factores de pronóstico más favorables, no se traduce en una ventaja de supervivencia para las pacientes.³³ Aunque CLI se asocia con un fenotipo menos agresivo, esto se compensa por el hecho de ser más difícil de detectar temprano, ya sea mediante examen clínico o mamografía.

CONCLUSIÓN

Los resultados de este gran conjunto de datos muestran claramente que el CDI y el CLI son entidades diferentes con diferentes cursos clíni-

cos y diferentes fenotipos biológicos, pero no hubo diferencia significativa en la supervivencia. Sin embargo, se deberían utilizar criterios diagnósticos estrictos para observar resultados positivos.

En la actualidad tanto el CDI como el CLI deben ser manejados de manera similar, el subtipo histológico no debería ser un factor en el proceso de toma de decisiones terapéuticas, y no debe ser considerado un pronóstico importante o factor de predicción en el diagnóstico.

Aunque existen numerosos factores de pronóstico que nos permiten predecir el comportamiento biológico de cada tumor para escoger el tratamiento adecuado, esta estimación dista mucho de ser perfecta. Seguramente en un futuro, con los avances, sobre todo en materia de biología molecular, podremos individualizar mejor los tratamientos para cada paciente.

REFERENCIAS

- Moran MS, Yang Q, Haffty BG. The Yale University experience of early-stage invasive lobular carcinoma (ILC) and invasive ductal carcinoma (IDC) treated with breast conservation treatment (BCT): analysis of clinical-pathologic features, long-term outcomes, and molecular expression of COX-2, Bcl-2, and p53 as a function of histology. *Breast J* 2009; 15(6): 571-8.
- Harris JR, Lippman ME, Morrow M, Kent Osborne C. Enfermedades de la mama. 4ª ed. Philadelphia, Lippincott Williams & Wilkins, 2010; p.408.
- Silverstein MJ, Lewinsky BS, Waisman JR, Gierson ED, Colburn WJ, Senofsky GM, Gamagami P. Infiltrating lobular carcinoma. Is it different from infiltrating duct carcinoma? *Cancer* 1994; 73(6): 1673-7.
- Perou CM, Sørlie T, Eisen MB, van de Rijn M, Jeffrey SS, Rees CA, Pollack JR, Ross DT, Johnsen H, Akslen LA, Fluge O, Pergamenschikov A, Williams C, Zhu SX, Lønning PE, Børresen-Dale AL, Brown PO, Botstein D. Molecular portraits of human breast tumours. *Nature* 2000; 406: 747-752.
- Sotiriou C, Pusztai L. Gene-expression signatures in breast cancer. *N Engl J Med* 2009; 360: 790-800.
- Weigel MT, Dowsett M. Current and emerging biomarkers in breast cancer: prognosis and prediction. *Endocr Relat Cancer* 2010; 17 (4): R245-62.
- Maciel A. Patología mamaria: conceptos actuales y controversias. *Rev Arg Mastol* 2008; 27(96): 195-214.
- WHO classification of tumours of the breast . Edited by Lakhani SR, Ellis IO, Schinitt SJ, Van de Vijver MJ. Invasive lobular carcinoma, 4th edition, 2012.
- Reynolds T: Breast cancer prognostic factors: the search goes on. *J Natl Cancer Inst* 1994; 86: 480.
- Fritz P, S Klenk, Goletz S, Gerteis A, Simon W, Brinkmann F, Heidemann E, Lüttgen E, Oct. G, Alscher MD, Schwab M, Dippon J. Clinical impacts of histological subtyping primary breast cancer. *Anticancer Res* 2010; 30(12): 5137-44.
- Núñez De Pierro A, Allemand D, Elizalde J, Schiavi C, Rives L, Elli A, Schuster R, Müller Perrier G, Scarano D, Urrutia J, Aldini A, Marquez G, Cáceres V. Estudio epidemiológico de la incidencia de la sobreexpresión del HER2 en pacientes portadoras de cáncer de mama de reciente diagnóstico en estados iniciales. *Rev Arg Mastol* 2010; 29(103): 121-133.
- Weigelt B, Reis-Filho JS. Molecular profiling currently offers no more than tumour morphology and basic immunohistochemistry. *Breast Cancer Res* 2010; 12 (Suppl 4): S5.
- Weigelt B, Baehner FL, Reis-Filho JS. The contribution of gene expression profiling to breast cancer classification, prognosis and prediction: a retrospective of the past ten years. *J Pathol* 2010; 220: 263-280.
- Cáceres V, Acosta G, Sarancone S, Arra A, Paradelo M. Programa nacional de diagnóstico de la sobreexpresión de HER2 en pacientes con cáncer de mama. *Rev Arg Mastol* 2012; 31(110): 8-22.
- Leroux F. Marcadores biológicos en cáncer de mama. *Rev Arg Mastol* 2013; 32(114): 89-119.
- Elizalde R, Bustos J, Barbera L, Müller Perrier G, Naso B, Loza J, Storino C, Horton G, Castaño R, Urrutia A, Avegno AM, Barchuk SG, en representación de los integrantes del RCM. Características epidemiológicas del cáncer de mama en el área metropolitana de Buenos Aires y La Plata. Estudio de una serie de 4041 casos del Registro de Cáncer de Mama (RCM). *Rev Arg Mastol* 2013; 32(116): 253-268.
- Ladekarl M, Sorensen FB. Prognostic, quantitative histopathologic variables in lobular carcinoma of the breast. *Cancer* 1993; 72: 2602.
- Brem RF, Ioffe M, Rapelyea JA, Yost KG, Weigert JM, Bertrand ML, Stern LH. Invasive lobular carcinoma: detection with mammography, sonography, MRI, and breast-specific gamma imaging. *AJR Am J Roentgenol* 2009; 192(2): 379-83.
- MacGrogan G, Jollet I, Huet S, Sierankowski G, Picot V, Bonichon F, Coindre JM. Comparison of quantitative and semiquantitative methods of assessing MIB-1 with the S-phase fraction in breast carcinoma. *Mod Pathol* 1997; 10: 769-776.
- Poen JC, Tran L, Juillard G, Selch MT, Giuliano A, Silverstein M, Fingerhut A, Lewinsky B, Parker RG.

- Conservation therapy for invasive lobular carcinoma of the breast. *Cancer* 1992; 69: 2789-2795.
21. Krecke KN, Gisvold JJ. Invasive lobular carcinoma of the breast: mammographic findings and extent of disease at diagnosis in 184 patients. *AJR Am J Roentgenol* 1993; 161: 957-960.
 22. Yeatman TJ, Cantor AB, Smith TJ, Smith SK, Reintgen DS, Miller MS, Ku NN, Baekey PA, Cox CE. The biology of tumor infiltrating lobular carcinoma. Implications for management. *Ann Surg* 1995; 222: 549-559.
 23. Ghirardo L, Elizalde RJ, Newman M, Schiavi C, Recaman N, Alexenicer C, Solucci C, Jaroslavsky MJ. Factores asociados a recidiva en tratamiento conservador de cáncer de mama. *Rev Arg Mastol* 2012; 31(111): 147-158.
 24. Carter CL, Allen C, Henson DE: Relation of tumor size, lymphnode status, and survival in 24,740 breast cancer cases. *Cancer* 1989; 63:181.
 25. Ipiña JM, González E, Noblía C, Armanasco E, Azar ME, Montoya D, Cresta Morgado C. Cáncer de mama bilateral. *Rev Arg Mastol* 2007; 26(93): 273-280.
 26. Toikkanen S, Pylkkanen L, Joensuu H: Invasive lobular carcinoma of the breast has better short- and long-term survival than invasive ductal carcinoma. *Br J Cancer* 1997; 76: 1234.
 27. Weissenbacher TM, Zschage M, Janni W, Jeschke U, Dimpfl T, Mayr D, Rack B, Schindlbeck C, Friese K, Dian D. Multicentric and multifocal versus unifocal breast cancer: is the tumor-node-metastasis classification justified? *Breast Cancer Res Treat* 2010; 122(1): 27-34.
 28. Henson EE, et al. Relationship among outcome, stage of disease, and histologic grade for 22,616 cases of breast cancer: The basis for a prognostic index. *Cancer* 1991; 68: 2142.
 29. Dalton LW, Page DL, Dupont WD. Histological grading of breast cancer: A reproducibility study. *Cancer* 1994; 73: 2765.
 30. Bertucci F, Orsetti B, Negre V, Finetti P, Rouge C, Ahomadegbe JC, Bibeau F, Mathieu MC, Treilleux I, Jacquemier J, Ursule L, Martinec A, Wang Q, Benard J, Puisieux A, Birnbaum D, Theillet C: Lobular and ductal carcinomas of the breast have distinct genomic and expression profiles. *Oncogene* 2008; 27: 5359-5372.
 31. Zhao H, Langerod A, Ji Y, Nowels KW, Nesland JM, Tibshirani R, Bukholm IK, Karesen R, Botstein D, Borresen-Dale AL, Jeffrey SS. Different gene expression patterns in invasive lobular and ductal carcinomas of the breast. *Mol Biol Cell* 2004; 15: 2523-2536.
 32. Lamovec J, Bracko M. Metastatic pattern of infiltrating lobular breast carcinoma: an autopsy study. *J Surg Oncol* 1991; 48: 28-33.
 33. Frost AR, Terahata S, Yeh IT, Siegel RS, Overmoyer B, Silverberg SG. An analysis of prognostic factors in breast lobular carcinoma. *Mod Pathol* 1995; 8: 830-836.

DEBATE

Dr. Castaño: Muy bueno el análisis, realmente muy interesante. Es cierto que tienen pronósticos de supervivencia, recurrencia, semejantes. Probablemente existan diferencias en el tratamiento neoadyuvante, las respuestas son distintas, no sé cual es la experiencia.

Dra. Ruiz Díaz: No fue motivo del análisis de este trabajo, pero lo que nosotros prestamos atención era al hecho de que nos dimos cuenta también por las axilas. Porque si prestan atención, en el caso de las axilas positivas y negativas los ductales, por ejemplo, tenían un tamaño menor, menor cantidad de axilas. A esas pacientes tendríamos que hacerles un nuevo análisis para ver la respuesta que tuvieron con ductales al tratamiento neoadyuvante. Creemos que ellas respondieron mejor, por eso a un tamaño mucho más grande en los ductales tenían menos cantidad de ganglios positivos. Pero aunque nosotros no hicimos un análisis previo al tratamiento neoadyuvante del estado axilar de estas pacientes, evidentemente respondieron mucho mejor.

Dr. Castaño: Yo aprovecharía la presencia de la Dra. Maciel y le haría una pregunta. La Dra. Ruiz Díaz comentaba las diferencias en el G1, G2 y G3 del ductal, y los G del lobulillar, ¿son homologables? ¿Es tan fácil definir G1, G2 o G3 en lobulillar? ¿Tienen el mismo significado de pronóstico?

Dra. Maciel: En realidad, el tema de ductal y lobulillar es un tema de hace algunos años. No podemos hablar de lobulillar, tendríamos que hablar de subtipos de lobulillar. No es lo mismo el lobulillar clásico que el lobulillar pleomórfico, los grados aplican para el lobulillar igual que para el ductal, y en realidad, es más importante

graduar ambos tumores. Sabemos que en la última clasificación de la OMS al ductal casi le sacamos la palabra "ductal", decimos carcinoma infiltrante de tipo no especial y al lobulillar lo subtipificamos en lobulillar clásico o algunos otros patrones menos conocidos y pleomórfico, por lo menos clásico y pleomórfico. Porque el clásico siempre va a ser un G1; es decir, el clásico va a ser un GH3, GN1, GM1, y el pleomórfico, generalmente, va a ser un GH3, GN3, GM3. Entonces, el criterio es que es más importante la graduación de estos tumores y definir si un lobulillar es clásico o es pleomórfico, porque el clásico es el que seguramente no va a responder, por ejemplo, a la quimioterapia neoadyuvante.

Dr. Castaño: Por eso la diferencia al tratamiento neoadyuvante.

Dra. Maciel: Su pregunta Dr. Castaño es correcta. En el sentido lobulillar clásico nunca se va a plantear una quimioterapia neoadyuvante porque no va a responder. Entonces, yo creo que el concepto que hay que tener es que en estos tumores, además de decir de qué tipos son, es que el grado es un factor de pronóstico trascendente.

Dra. Ruiz Díaz: Lo que había presentado acá, como decía la Dra. Maciel, porque había leído según la clasificación de la OMS del 2012, donde nos habla que el 76% de los carcinomas lobulillares en realidad son de un grado 2 del índice, eso es lo que había informado. No especificué que eso está dentro del trabajo completo, la subclasificación de pleomórfico o clásico, porque en todo este período los patólogos con los cuales nosotros trabajamos, no lo especificaban y no podemos hacer una homologación y una comparación porque son demasiados años. Si bien nos habla, y también un artículo que seguí en la Revista que lo escribió la Dra. Maciel, que lo catalogaban al clásico como un grado 1 o 2 y al pleomórfico como un grado 3. Hablé con los patólogos pero me dicen que hace unos años atrás, estamos hablando de 10 años, ellos no prestaban atención y no lo podían hacer en-

tonces. Hice el índice, esto que presenté es el índice no es el GH. Miré todos los parámetros GH, GN y GM y coinciden, porque en el mayor porcentaje de los lobulillares, un 50%, si bien el libro habla de un 76%, tuvimos de grado 2.

Dra. Maciel: Ésta es una aclaración muy importante que a veces no es tan conocida. El mayor porcentaje de lobulillares no es ese lobulillar clásico de células pequeñas, parejas y uniformes, es decir GH3, GN1, GM1; el mayor porcentaje de lobulillares es GH3, GN2, GM1, porque el grado nuclear es un poquito mayor, es de células con un poquito más de atipia que el clásico. La mayor parte de los lobulillares son de ese tipo, en menor proporción vemos el clásico. Con el pleomórfico hay que tener un poco de cuidado, porque es muy parecido al ductal, a punto tal, que al lobulillar pleomórfico en algún momento también se le propuso suspenderle la palabra "lobulillar" y hablar de carcinoma pleomórfico, porque en última instancia un carcinoma GH3, GN3, GM3 puede ser ductal o lobulillar, pero es un carcinoma de altísimo grado.

Dr. Castaño: Es más, proponen llamarlo ducto-lobulillar directamente.

Dra. Maciel: Ése es otro tema muy serio que nos trae permanentes dudas. Los tumores mixtos tampoco son tan frecuentes como se suelen diagnosticar, ahora es muy sencillo poner ducto-lobulillar y terminamos el problema, y no es así. Para diagnosticar un carcinoma como que tiene algún patrón lobulillar, tiene que realmente tener la morfología de un lobulillar. La verdad que la inmunohistoquímica no ayuda demasiado. Puede ayudar, fundamentalmente la marcación con E-cadherina, que sabemos que como es una proteína, una molécula de adhesión es negativa en el lobulillar. Los norteamericanos, que son muy prácticos, dicen algo muy claro: si morfológicamente algo es lobulillar, es lobulillar, más allá de la E-cadherina, porque hay hasta un 16-18% de lobulillares que son positivos para la E-cadherina, es una expresión aberrante de E-cadherina. Entonces, lo que im-

porta es la morfología. Desde mi punto de vista, no tenemos que abusar del ducto-lobulillar, te-

nemos que ponerle lobulillar a lo que morfológicamente tiene aspecto de carcinoma lobulillar.