

Carcinoma Mamario Lobulillar Pleomórfico vs Carcinoma Lobulillar Clásico. Estudio comparativo descriptivo de características clínico-patológicas y evolución.

Dr. Riegé, Martín;
Dra. López Breccia, Paula*;
Lic. Santillán, Gabriela*;
Dr. Sylvestre Begnis, Mario*✉*

RESUMEN

Introducción

La variante pleomórfica del carcinoma lobulillar infiltrante es considerada más agresiva y con peor pronóstico que la variante clásica, según se ve reflejado en numerosos trabajos que muestran una menor sobrevida global en pacientes con carcinoma lobulillar infiltrante pleomórfico (CLP) en comparación con el carcinoma lobulillar infiltrante clásico (CLC). El objetivo del presente trabajo fue comparar las características clínicas, anatomo-patológicas, la sobrevida global y libre de enfermedad entre el carcinoma lobulillar infiltrante pleomórfico y el carcinoma lobulillar infiltrante clásico.

Material y método

Estudio comparativo, descriptivo, retrospectivo, llevado a cabo en el Instituto de Ginecología de Rosario, donde de un total de 562 pacientes con diagnóstico de cáncer de mama, se hallaron 112 pacientes con diagnóstico de cáncer lobulillar infiltrante, de las cuales un grupo de 94 pacientes tuvo diagnóstico de carcinoma lobulillar infiltrante clásico (19,9%) y 18 pacientes fueron diagnosticadas con carcinoma

*Instituto de Ginecología
Mendoza 2282.
Rosario

mriege@ginecologiarosario.com
Tel. 0341 15 3 197331- 0341 4475116

lobulillar infiltrante pleomórfico (3,2%), de acuerdo al informe anatómopatológico. Se compararon las características clínico-patológicas de presentación, el tratamiento quirúrgico y los resultados oncológicos a largo plazo.

Resultados

No hubo diferencias significativas en la edad de presentación entre el CLC y el CLP (Mediana: 55 años vs 55 años), tamaño tumoral (Promedio: 2,4 cm vs 3,1 cm), multicentricidad (17% vs 11.1%), receptores hormonales positivos (93,3% vs 97,1%), y tratamiento quirúrgico conservador (70.6% vs 79.4%). Se encontró diferencia estadísticamente significativa en cuanto a estadificación ganglionar (N3: 2.8% vs 44.5% $p=0,004$), Her2neu positivo ($p=0,012$) e indicación de quimioterapia en el grupo de carcinoma lobulillar infiltrante pleomórfico (43,2% vs 75% $p=0,028$). Con respecto al seguimiento, en el grupo CLP se observó menor sobrevida global ($p=0,006$) y libre de enfermedad ($p=0,004$) durante 151 meses de seguimiento promedio. Hallamos concordancia con las publicaciones que reportan al CLP como una variante con peor evolución en comparación al CLC.

Conclusión

Hallamos que el CLP tuvo mayor compromiso ganglionar, indicación de quimioterapia adyuvante, mayor porcentaje de Her2neu positivo y peor evolución, lo que se vio reflejado en una menor sobrevida global y libre de enfermedad.

ABSTRACT

Introduction

According to what is reflected in numerous studies showing a lower global survival in patients with pleomorphic infiltrating lobular carcinoma (PLC) rather than in those with classical infiltrating lobular carcinoma (CLC), the pleomorphic variant of infiltrating lobular carcinoma is considered an aggressive tumor which has a worst prognosis than the classical type. The aim of the present study was to compare the clinical, pathological characteristics, the global and disease-free

survival between the pleomorphic infiltrating lobular carcinoma and the classical infiltrating lobular carcinoma.

Material and method

Comparative, descriptive, retrospective study, conducted at the Instituto de Ginecología de Rosario, where a total of 562 patients diagnosed with breast cancer. 112 patients of them were found diagnosed with infiltrating lobular carcinoma, of which a group of 94 patients had a diagnosis of classic lobular carcinoma (19.9%) and 18 (3.2%) patients were diagnosed with pleomorphic infiltrating lobular carcinoma, according to the pathological report. The clinical-pathological characteristics of presentation, surgical treatment and long-term outcomes were compared.

Results

There were no significant differences in the age of presentation between the CLC and the CLP (Median: 55 years vs 55 years), tumor size (Mean: 2.4 cm vs. 3.1 cm), multicentricity (17% vs. 11.1%), positive hormonal receptors (93.3% vs. 97.1%), and surgical treatment (70.6% vs. 79.4% in conservative surgery). A statistically significant difference was found in terms of lymph node status (N3: 2.8% vs. 44.5% $p=0.004$), Her2neu positive ($p=0.012$) indication of chemotherapy in the group of pleomorphic infiltrating lobular carcinoma (43.2% vs. 75% $p=0.028$). Regarding the follow-up, in the CLP group, lower overall survival ($p=0.006$) and disease-free ($p=0.004$) noticed during 151 months of average follow-up. We found ourselves in agreement with the publications that report to the CLP as a variant with worse evolution compared to the CLC.

Conclusion

We found that CLP had a greater lymph node involvement, an indication for adjuvant chemotherapy, a higher percentage of positive Her2 neu and worse evolution, which was reflected in a lower overall and disease-free survival.

INTRODUCCION

El Cáncer de mama es una enfermedad biológicamente heterogénea que abarca subgrupos asociados con diferente epidemiología, historia natural y respuesta a la terapia.

La clasificación histológica, basada en la morfología observada en el microscopio óptico, representa el enfoque clásico e inicial que representa dicha heterogeneidad.

En el año 2019, en la clasificación de la WHO¹, además de la categoría de cáncer “no especial” (representado por el carcinoma ductal invasor, responsable del 60 – 75% de los casos), se describieron 30 subtipos especiales, de los cuales el carcinoma lobulillar es el más común, representando el 5 – 15% del total según las series².

La importancia de individualizar este subgrupo de cáncer de mama reside en que el mismo experimenta una incidencia, un perfil molecular, un comportamiento clínico y evolución particulares.

Diferentes estudios poblacionales, han reportado que, mientras la incidencia del carcinoma ductal infiltrante se ha mantenido estable, el número de casos de carcinoma lobulillar infiltrante ha ido en aumento en los últimos años, lo cual podría explicarse por el incremento del uso de terapia hormonal de reemplazo (THR) y el mayor consumo de alcohol³. Li y colaboradores han reportado un aumento de riesgo de desarrollar carcinoma lobulillar con el uso de THR entre 1,5 y 2,6 veces, sea esta combinada o a base de estrógenos sin oposición⁴.

Desde la revisión de Wheeler y Enterline en 1976⁵ la caracterización del carcinoma lobulillar y sus variantes ha sido bien descripta. Dentro de los subtipos de carcinoma lobulillar se describen: clásico, alveolar, sólido, tubular y pleomórfico. Se considera sumamente importante reconocer los subtipos, ya que, inclusive entre ellos, existe una gran variabilidad en su curso clínico^{6,7}, demostrado en diversas publicaciones, lo cual hace que las decisiones terapéuticas sean diferentes.

El carcinoma lobulillar infiltrante clásico se distingue por la presencia de células pequeñas, con núcleos suaves, redondos e irregulares y citoplasma con “luces” (vacuolas) ocasionales. Las células infiltran el estroma en fila india, que con frecuencia rodea estructuras existentes (patrón tiro al blanco)⁸. Otra característica del carcinoma lobu-

lillar infiltrante es su patrón multifocal y bilateral⁹. Diferentes series informan un patrón metastásico con mayor frecuencia en tracto gastrointestinal y ovario⁸.

En lo que respecta al perfil inmunohistoquímico, la positividad de receptores hormonales, y la baja frecuencia de sobreexpresión de Her2neu hace que, en algunas variantes, en especial, el CLC, el pronóstico sea bueno¹⁰.

Una de las alteraciones moleculares más consistentes del carcinoma lobulillar es la pérdida de material cromosómico del brazo largo del cromosoma 16 (16q22.1) (90%) donde se encuentra el gen CDH1 que codifica para la E-cadherina¹¹. La mayoría de los CLI muestran alteración en la integridad de la E-cadherina al complejo de membrana con pérdida de la expresión de alfa, beta y gamma cateninas y muestra la localización citoplasmática de las p120 catenina¹².

La variante pleomórfica del carcinoma lobulillar fue descrita por primera vez en 1979 por Martínez y Azzopardi¹³, luego formalmente documentada por Page y Anderson¹⁴ en 1987. Esta variante conserva el mismo patrón de crecimiento infiltrativo que el carcinoma lobulillar clásico, pero con un mayor grado de pleomorfismo a nivel citológico. En numerosos trabajos lo reportan con peor pronóstico que el CLI^{15,16,17}.

El pronóstico del carcinoma lobulillar es controversial, numerosos estudios lo establecen como similares^{18,19} en estadio y grado al carcinoma ductal, mientras que otros autores lo describen como mejor¹⁰ y en otras series lo reportan como peor^{8,20}.

Las guías actuales se basan en la inmunohistoquímica, análisis genético y plataformas genómicas²² para la toma de decisiones. Por otro lado, el uso de terapia sistémica neoadyuvante en este tipo de tumores esta en discusión²¹. Debido a la heterogeneidad del carcinoma lobulillar infiltrante algunas consideraciones terapéuticas generales podrían ser no adecuadas para pacientes portadoras de variantes del mismo.

El objetivo del presente trabajo fue comparar las características de presentación clínico patológicas, tratamiento quirúrgico y evolución clínica del carcinoma lobulillar infiltrante pleomórfico vs el carcinoma lobulillar infiltrante clásico en nuestra población.

MATERIALES Y METODOS

Población en estudio

Se incluyeron pacientes ingresadas al servicio de oncología ginecológica del Instituto de Ginecología entre el año 2000 y 2018 con diagnóstico de carcinoma de mama lobulillar infiltrante e información de seguimiento actualizada. Los datos fueron obtenidos del informe anatomopatológico y los correspondientes al seguimiento de las historias clínicas de la institución. Se seleccionaron las pacientes con diagnóstico de carcinoma lobulillar infiltrante clásico y pleomórfico, luego se compararon la edad de presentación, el tamaño tumoral, la presencia de multicentricidad, el perfil inmuistoquímico, el tratamiento quirúrgico, la indicación de quimioterapia adyuvante, la estadificación ganglionar, la sobrevida global y libre de enfermedad.

Método estadístico

Se utilizó el test exacto de Fisher y el test no paramétrico de U-Mann Whitney para comparar las variables categóricas y cuantitativas, respectivamente. Los resultados fueron considerados estadísticamente significativos si el valor de p fue menor de 0,05. Se definió la sobrevida libre de enfermedad (SLE) como el tiempo transcurrido desde el inicio del tratamiento hasta la fecha de recaída. Si la paciente recayó, se consignó si fue local o a distancia. Sobrevida global (SG) se define como el tiempo transcurrido desde el inicio del tratamiento hasta la fecha de muerte por causa de la enfermedad. Para el análisis del seguimiento se utilizaron las curvas de Kaplan Meier y se ajustó con el modelo de regresión de Cox para la comparación entre ambos grupos.

RESULTADOS

De un total de 112 pacientes con diagnóstico de cáncer de mama lobulillar infiltrante, se seleccionó un grupo de 94 pacientes con diagnóstico de CLC y un grupo de 18 pacientes con diagnóstico de CLP. Las características de la población del estudio se resumen en la tabla N° 1. No hubo diferencias en cuanto a la edad de presentación en-

Tabla 1. Características de las pacientes incluidas

	Grupo CLC n=94	Grupo CLP n= 18	
EDAD			
Media (EE)	57 años (3.5)	54 años (2.3)	
Mediana	55 años	55 años	NS
Rango (Min-M ax)	29 - 88	29 - 82	
TAMAÑO TUMORAL			
Media (EE)	2.4 cm (0.2)	3.1 cm (0.4)	
Mediana	1.9 cm	2.7 cm	NS
Rango (Min-Max)	1.0 - 10.0	0.5 - 8.0	
MULTICENTRICIDAD			
Presente	17.0%	11.1%	NS
Ausente	83.0%	88.9%	
RECEPTORES HORMONALES			
Positivos	93.3%	97.1%	NS
Negativos	6.7%	2.9%	
HER2 neu			
Positivo	1.2%	13.3%	0.012
Negativo	98.8%	86.7%	
ESTADO AXILAR			
Axila (+)	36 (38.3)	9 (50.0)	NS
Axila (-)	58 (61.7)	9 (50.0)	
ESTADIFICACIÓN AXILA (+)			
N 1 (1 - 3)	26 (72.2)	2 (22.2)	
N2 (4 - 9)	9 (25.0)	3 (33.3)	0.004
N3 (>= 10)	1 (2.8)	4 (44.5)	
TRATAMIENTO QUIRÚRGICO INICIAL			
Cirugía Conservadora	70.6%	79.4%	NS
Mastectomía	29.4%	20.6%	

NS: no significativo

tre el CLC y el CLP (Mediana: 55 vs 55 años), tamaño tumoral (Promedio: 2,4 vs 3,1 cm), multicentricidad (17% vs 11.1%), porcentaje de receptores hormonales positivos (93,3% vs 97,1%). En ambos grupos predominó la cirugía conservadora como tratamiento quirúrgico inicial (CLC: 70.6% y CLP: 79.4% NS). Se le practicó mastectomía al 29.4% de las pacientes con CLC y al 20.6% de las pacientes con CLP. A todas las pacientes se les realizó estudio ganglionar (Sólo ganglio centinela: 65; Sólo vaciamiento ganglionar: 20; Ambos: 27). Se encontró diferencia estadísticamente significativa en cuanto a estadificación ganglionar (N3: 2.8% vs 44.5% $p=0,004$), Her2neu positivo (1,2% vs 13.3% $p=0.012$) e indicación de quimioterapia en el grupo de carcinoma lobulillar infiltrante pleomórfico (43,2% vs 75% $p=0,028$).

Con respecto al seguimiento, hallamos una diferencia significativa en cuanto a la sobrevida libre de enfermedad (Fig. N° 1) ($p=0,004$) El tiempo promedio para el Grupo CLC fue 184,4 meses (EE: 18,6) y para el Grupo CLP fue 117,4 meses (EE: 22,4); y sobrevida global (Fig. N° 2) ($p=0,006$) con un tiempo promedio para el Grupo CLC de 186,2 meses (EE: 20,1) y para el Grupo CLP de 117,5 meses (EE: 20,5).

Figura 1. Sobrevida libre de enfermedad.

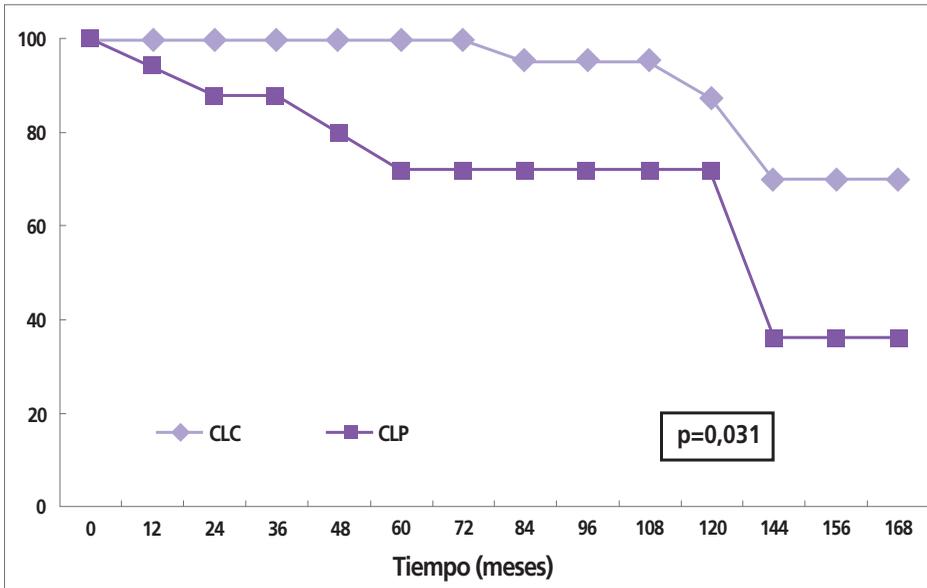
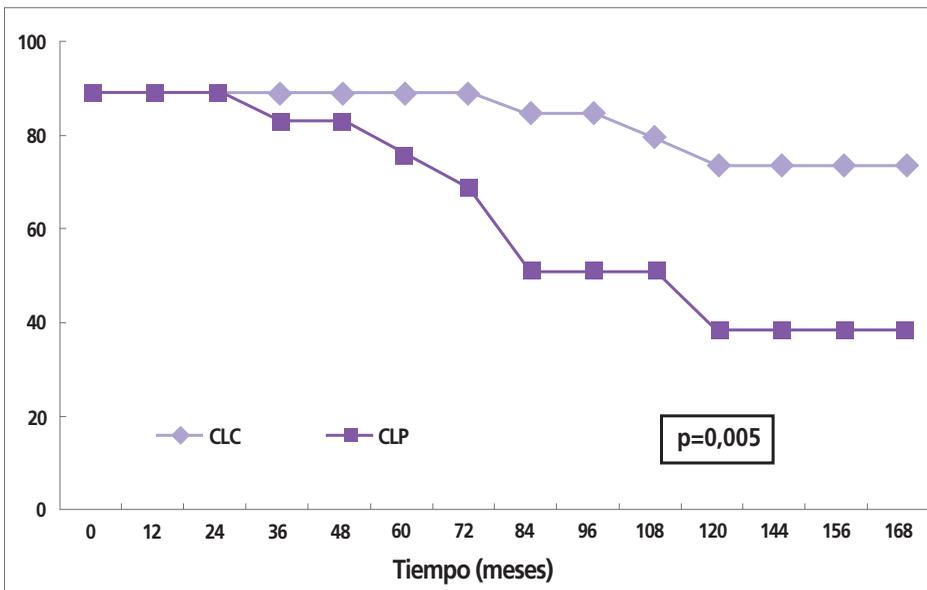


Figura 2. Sobrevida global.



DISCUSIÓN

El objetivo del presente trabajo fue determinar con mayor precisión el perfil clínico-patológico y la evolución del CLP en nuestra población, ya que, a pesar de la evidencia disponible, la planificación terapéutica actualmente no difiere de la del CLC.

Actualmente, existen numerosas publicaciones que comparan las características clínico-patológicas y la evolución del carcinoma lobulillar infiltrante clásico y pleomórfico. A pesar de esto, los datos disponibles con respecto a su evolución son sumamente diferentes, la cual está condicionada por la edad de diagnóstico, el tamaño tumoral, el perfil inmunohistoquímico y el compromiso axilar, al igual que en otros tipos de carcinomas mamarios.

Weidner y Semple²³ analizaron 16 pacientes con CLP y concluyeron que tuvieron peor sobrevida comparados con pacientes con CLC (Tabla N°2). En otro estudio, Benz¹⁵ y colaboradores hallaron una significativa corta sobrevida y mayor riesgo de recurrencia en CLP comparado con CLC, dichos hallazgos son similares a los de Sahin²⁴ y colaboradores en una publicación más reciente. Eusebi¹⁶ y colaboradores han postulado que el curso clínico más agresivo de este tumor se puede predecir por el tamaño tumoral y la frecuencia de metástasis axilares. Haque y colaboradores²⁸, incluyeron 104859 casos de CLC y 401 casos de CLP, de la Base de Datos Nacional de Cáncer de mama y del SEER, encontrando mayor porcentaje de HER2 + y peor sobrevida global en el grupo de CLP. Otros autores han hallado que el CLP es más común en pacientes mayores, con tumores de mayor tamaño, de alto grado histológico, multicéntricos y que necesitan con más frecuencia mastectomía, mayor grado de compromiso axilar y enfermedad a distancia¹⁷.

En contraste con estos hallazgos, Jacobs y colaboradores²⁵ no encontraron diferencias estadísticamente significativas en cuanto a axila positiva, metástasis a distancia y sobrevida en comparación con el CLC. Narendra²⁶, comparó 52 casos de CLP y 103 CLC y encontró que la SLE y SG fueron similares en ambos grupos las cuales fueron dependientes del estadio de la enfermedad, tamaño tumoral y estatus axilar. R. Ohashi y colaboradores reportaron que las pacientes con CLP tuvieron mayor edad, tumores con alto grado nuclear, metástasis axilares y fenotipo triple negativo, sin embargo, no hubo diferencias estadísticamente significativas en la sobrevida global y libre de enfermedad²⁷.

En nuestro caso hallamos concordancia con los trabajos que muestran al CLP como una variante con peores factores pronósticos, en el estadio de afectación ganglionar y porcentaje de Her 2 neu positivo, ya que el grupo de pacientes con CLP tuvieron mayor grado de estadificación ganglionar N3 y peor evolución, lo cual se reflejó en menor sobrevida libre de enfermedad y sobrevida global. No encontramos diferencias estadísticamente significativas con respecto a la edad de diagnóstico, tamaño tumoral, multicentricidad, receptores hormonales positivos y porcentaje de mastectomía.

Tabla 2. Comparación con otros autores

Autor	N (CLC/CLP)	SG	SLE
Bentz (1998)	66/12	p<0,002	p<0,002
Weinder (1992)	25/16	NS	p<0,05
Sahin (2017)	210/23	p<0,05	p<0,05
Haque (2019)	114859/401	p<0,001	-
Jacobs (2012)	58/7	NS	NS
Narendra (2015)	103/52	NS	NS
Ohashi (2016)	32/11	NS	NS
Riegé (2020)	94/18	p>0,006	p>0,004

Teniendo en cuenta la menor disponibilidad de plataformas genómicas en nuestro medio debido a la situación socioeconómica, el diagnóstico de carcinoma lobulillar exige un correcto trabajo multidisciplinario, con adecuada clasificación histopatológica e inmunohistoquímica ambas de implicancias terapéuticas. Consideramos de suma importancia, contar con trabajos diseñados con mayor número de pacientes para sumar la evidencia necesaria y así poder definir conductas terapéuticas adecuadas al perfil clínico-patológico y evolutivo de este tumor.

CONCLUSIÓN

En este estudio descriptivo, donde se compararon las características clínico-patológicas entre el CLC y el CLP, hallamos que el CLP tuvo mayor estadificación ganglionar N3 e indicación de quimioterapia adyuvante, además de peor evolución, lo que se vio reflejado en una menor sobrevida global y libre de enfermedad. En base al manejo similar entre estas dos entidades, es necesaria la disponibilidad de trabajos de investigación que brinden más información a fin de planificar un tratamiento adecuado a las pacientes diagnosticadas con CLP.

BIBLIOGRAFÍA

- 1 WHO Classification of Tumors Editorial Board, ed. WHO classification of tumors, 5th edition – Breast tumors. Lyon: International Agency for Research on Cancer 2019. ◀
- 2 SEER Cancer Statistics Review 1975-2013. National Cancer Institute. ◀
- 3 Li CI, Malone KE, Porter PL, Weiss NS, Tang MT, Daling JR. The relationship between alcohol use and risk of breast cancer by histology and hormone receptor status among women 65 – 79 years of age. *Cancer Epidemiology Biomarkers Prev* 2003; 12:1061– 6. ◀
- 4 Li CI, Malone KE, Porter PL, et al. Relationship between long durations and different regimens of hormone therapy and risk of breast cancer. *JAMA* 2003; 289:3254 – 63. ◀
- 5 Wheeler JE, Enterline HT. Lobular carcinoma of the breast in situ and infiltrating. *Pathol Ann.* 1976; 11:161-88. ◀
- 6 Rakha E, Ellis I. Lobular breast carcinoma and its variants. *Seminars in Diagnostic Pathology* 2010; 27: 49-61. ◀
- 7 Roger E. Moe, Benjamin O. Anderson, Md. Distinctive Biology of Pleomorphic Lobular Carcinoma of the Breast *Journal of Surgical Oncology* 2005;90:47–50. ◀
- 8 Arpino G, Bardou VJ, Clark GM, Elledge RM. Infiltrating lobular carcinoma of the breast: tumor characteristics and clinical outcome. *Breast Cancer Res.* 2004; 6:149-156. ◀◀
- 9 Lesser ML, Rosen PP, Kinne DW: Multicentricity and bilaterally in invasive breast carcinoma. *Surgery* 1982; 91:234-240. ◀
- 10 Rakha EA1, El-Sayed ME, Powe DG, Green AR, Habashy H, Grainge MJ, Robertson JF, Blamey R, Gee J, Nicholson RI, Lee AH, Ellis IO Invasive lobular carcinoma of the breast: response to hormonal therapy and outcomes. *Eur J Cancer.* 2008 Jan; 44 (1):73-83. ◀
- 11 Gatza, M. Another Breast Cancer Entity Confirmed: Genomics of Invasive Lobular Breast Cancer *Journal of Clinical Oncology*, Vol 34, No 16 (June 1), 2016: 1838-1839 ◀
- 12 Amy E McCart Reed, Jamie R Kutasovic, Sunil R Lakhani and Peter T Simpson. Invasive lobular carcinoma of the breast: morphology, biomarkers and 'omics. *Breast Cancer Research* 2015 17:12 ◀
- 13 Martinez y Azzopardi (1979) Invasive lobular carcinoma of the breast: incidence and variants. *Histopathology* 3,467-488 ◀
- 14 Page DL, Anderson TJ: Infiltrating lobular carcinoma. In: *Diagnostic histopathology of the breast.* New York: Churchill Livingstone; 1987: 219–226. ◀
- 15 Bentz JS, Yassa N, Clayton F. Pleomorphic lobular carcinoma of the breast: clinicopathologic features of 12 cases. *Mod Pathol* 1998; 11:814–22. ◀◀
- 16 Eusebi V, Magalhaes F, Azzopardi JG (1992) Pleomorphic lobular carcinoma of the breast: an aggressive tumor showing apocrine differentiation. *Hum Pathol* 23:655–662 ◀◀
- 17 Buchanan CL, Flynn LW, Murray MP et al (2008) Is pleomorphic lobular carcinoma really a distinct clinical entity? *J Surg Oncol*98:314–317 ◀◀
- 18 Mersin H, Yildirim E, Gulben K, Berberoglu U. Is invasive lobular carcinoma different from invasive ductal carcinoma? *Eur J Surg Oncol.* 2003; 29:390-395. ◀
- 19 Silverstein MJ, Lewinsky BS, Waisman JR, et al. Infiltrating lobular carcinoma. Is it different from infiltrating ductal carcinoma? *Cancer.*1994;73:1673-1677. ◀
- 20 Ashikari R, Huvos AG, Urban JA, Robbins GF. Infiltrating lobular carcinoma of the breast. *Cancer.*1973; 31:110-116. ◀
- 21 Cocquyt VF et al. Different responses to preoperative chemotherapy for invasive lobular and invasive ductal breast carcinoma. *Eur J Surg Oncol* 2003;29(4):361-7. ◀
- 22 Niamh Conlon, MB, Dara S. Ross, MD, Jane Howard, Jeffrey P. Catalano, BA, Maura N. Dickler, MD, and Lee K. Tan. Is There a Role for OncotypeDx Testing in Invasive Lobular Carcinoma? *The Breast Journal.*2015; 21: 514–519. ◀
- 23 Weidner N, Semple JP. Pleomorphic variant of invasive lobular carcinoma of the breast. *Hum Pathol* 1992; 23:1167–71. ◀
- 24 S. Sahin, F. Karatas, U. Erdem, B. Hacioglu, K. Altundag. Invasive Pleomorphic Lobular an Adverse Prognostic Factor on Survival in Patients with Breast Cancer. *The American Surgeon* 2017; 83: 359-364. ◀
- 25 Jacobs M, Fan F, Tawfik O. Clinicopathologic and biomarker analysis of invasive pleomorphic lobular carcinoma as compared with invasive classic lobular carcinoma: an experience in our institution and review of the literature. *Ann Diagn Pathol* 2012;16: 185–9. ◀
- 26 Narendra S, Jenkins SM, Khor A, Nassar A. Clinical outcome in pleomorphic lobular carcinoma: a casecontrol study with comparison to classic invasive lobular carcinoma. *Ann Diagn Pathol* 2015; 19:64–69. ◀

27 R. Ohashi, M. Matsubara, Y. Watarai, K. Yanagihara, K. Yamashita, S.-I. Tsuchiya, H. Takei and Z. Naito. Pleomorphic lobular carcinoma of the breast: a comparison of cytopathological features with other lobular carcinoma variants. 2016 John Wiley & Sons Ltd Cytopathology 2017; 28: 122–130. ◀

28 Haque, W. Arms, A., Verma, V., Hatch, S., Butler, B., Teh, B. Outcomes of pleomorphic lobular carcinoma versus invasive lobular carcinoma. The Breast 43 (2019) 67 – 73. ◀

DEBATE

Dr. Uriburu: Antes de empezar a hablar de las conductas y métodos más precisos y minuciosos sea en inmuistoquímica o plataformas, la morfología y la histopatología siguen siendo lo básico y fundamental y eso no cambia. Está abierto a discusión el trabajo de los doctores Reigé, López Breccia, Santillan, Silvestre Begnis. Los invito a que me pidan la palabra a través del chat o que a través de él puedan hacer sus preguntas. Mientras tanto, yo voy a hacer algún comentario y alguna pregunta. Es interesante como nos mostró el doctor cómo está aumentando la incidencia en las series publicadas que van del 5 al 15% de los carcinomas lobulillares para ellos en este presente trabajo está en el orden del 23, la verdad que es llamativo este aumento de la incidencia. Yo le quería preguntar porque también lo mencionó como lo vinimos leyendo históricamente en todas las series los días desde que estudiamos, se sigue arrastrando ese mayor porcentaje de multicentricidad y bilateralidad, que incluso el doctor lo mencionó. Ustedes mencionaron que no había diferencias significativas en cuanto a la multicentricidad entre que fueran clásicos o pleomórficos, pero lamentablemente no lo vi y no mencionaron la bilateralidad, ¿es que no tuvieron o sería bueno si nos podés mencionar ese dato? Porque seguimos diciendo que tiene mayor bilateralidad, pero en la experiencia la verdad es que me parece que no es tan así. Y si tenés el número o el porcentaje de bilateralidad. Y lo otro es, que está claro que tuvieron diferencias significativas entre los pleomórficos y los clásicos en cuanto a mayor compromiso axilar, mayor incidencia de Her2 todo lo cual conlleva a un peor pronóstico, yo les pregunto, ¿esto puede ser un factor de peso? y también por ahí también lo está preguntando el Dr. Cassab, ¿puede ser un factor de peso esta subclasificación del pleomórfico como para tomar decisión en cuanto a indicación de quimioterapia neoadyuvante?

Sr. Reigé: Sí, primero la tasa de carcinoma lobulillar va en aumento claramente por los factores epidemiológicos que vimos antes. También hay otro dato muy interesante, que salió en una revista publicada hace 3 años, que estamos viendo que hay pacientes con antecedentes de HPV cervical con cáncer de mama como factor de riesgo mujeres jóvenes. Hay un trabajo europeo de casi 3.000 pacientes que encontraron HPV y muchos de ellos pueden ser lobulillares. Con respecto a la bilateralidad, nosotros no lo estuvimos estudiando en este momento, en el próximo trabajo que estamos haciendo porque vimos que a partir de los 10 años que yo lo comenté en las curvas, empezaron a recaer pacientes contralateral, pero como este trabajo es hasta el años 2018 y teníamos ese seguimiento, esto lo vamos a analizar en un próximo trabajo que estamos terminando que tiene que ver con bilateralidad y multicentricidad en todo estos tipos de carcinoma. Por lo tanto la respuesta: nosotros no estudiamos esta variable ahora.

Con respecto a la quimioterapia que preguntó el Dr. Cassab. Sí, nosotros creemos que todos los tumores pleomórficos y realmente tenemos la sensación de quien tiene la indicación de quimioterapia independientemente, obviamente los que tiene Her2 positivo tienen que tratarse con trastuzumab y otras serie de tratamientos, pero todas las pacientes que nosotros consideramos que son tumores pleomórficos indicamos tratamientos de quimioterapia, independientemente del tamaño tumoral y del estado axilar. Creemos que en sí, se comporta muchas veces como tumores triple negativo inclusive, de muy mal pronóstico y en los primeros dos o tres años inclusive la recaída, que es lo que vimos en estas dos curvas.

Dr. Uriburu: Doctor Isetta querés ampliar la pregunta porque vos preguntabas si aplicar la quimioterapia neoadyuvante te sirve para dar una respuesta y eventualmente para cambiar el esquema, ¿esa es tu pregunta o querés ampliarla?

Dr. Isetta: No, la idea es esa o sea, pudiendo usar primero neoadyuvancia después ver si el tumor está respondiendo o no. Y la respuesta no fue completa, fue una respuesta parcial ahí ya estoy dispuesto a usar otro esquema, ¿no?

Dr. Reigé: Yo disiento un poquito de la idea de la neoadyuvancia de un tumor pleomórfico porque el diagnóstico de tumores pleomórfico muchas veces es con la pieza entera porque muchas veces de estas pacientes tienen punciones con parte de tumores lobulillares y zonas pleomórficas, inclusive el Her, cuando Isabel Fran me podría relatar nos o Sandra Sancones si están en pantalla, vimos zonas de Her positivo con zonas de Her negativo. Entonces yo creo que acá la neoadyuvancia con punciones o con biopsias parciales, podría tener un infladiagnóstico o un mal diagnóstico anatomopatológico. Cuando los patólogos en punciones, cuando nosotros hacemos una punción y diagnóstica carcinoma lobulillar pleomórfico muchas veces nos ponen necesitamos la pieza completa para tomar la conducta. Por lo tanto, excepto tamaños tumorales arriba de 3 cm, nosotros somos partidarios de sacar la pieza completa, hacer el gangliocentinel porque tenemos el estado axilar y después indicar la quimioterapia. Obviamente que todos sabemos, los que hacemos oncología, que la respuesta a la neoadyuvancia en todos los tumores habla de la posibilidad de que si no responde cambiar el esquema, pero en esto casos me parece que nosotros somos partidarios de tener un muy buen análisis anatomopatológico de toda la pieza por todas estas variantes y variables que tienen los carcinomas lobulillares pleomórficos. Y los carcinomas lobulillares puros son muchas veces de tan buena de grado de diferenciación y tan baja invasión glandular y linfática que muchas veces no responden y cambiamos el esquema de quimioterapia cuando en realidad lo que tendríamos que hacer es hormoterapia porque en sí tienen una muy buena respuesta a la terapia hormonal. O sea independientemente del tamaño creo que los carcinomas lobulillares es un capítulo que tendríamos que evaluar primero la anatomía patológica

como corresponde y después si es necesario decidir la conducta de quimioterapia que creo que es para discutirlo. Hay oncólogos clínicos que nos pueden ayudar en esta disquisición. Pero cuando nosotros lo presentamos al comité, creo que tener una muy buena anatomía patológica y a parte porque son dos respuestas totalmente diferentes: los lobulillares responden muy bien, inclusive al letrosole que al tamoxifeno. Que la respuesta del lobulillar clásico a la hormono terapia es mucho mejor que inclusive la quimioterapia. Por eso creo que hay que tener cuidado cuando uno indica neoadyuvancia porque la respuesta es pobre muchas veces porque no tiene invasión vascular linfática, bajo grado nuclear y por lo tanto tiene muy buena respuesta a la hormonoterapia y no a la quimioterapia neoadyuvante.

Dr. Uriburu: Bien y esto sigue hablando un poco de la heterogeneidad de estas lesiones. Ambas preguntas son de imágenes la Dra. Dalila Vilaller de Rosario te pregunta si han analizado y si vieron diferencias imagenológicas entre ambos tipo de carcinoma lobulillar.

Dr. Reigé: No, nosotros no basamos en la anatomía patológica, no estudiamos la parte de imágenes. Ahora, nosotros estamos en un nuevo grupo de trabajo que estamos haciendo algunos trabajos, pero prospectivos con respecto a tipos de cáncer lobulillar y carcinomas ductales y otros tipos con diagnóstico y ver si hay alguna discordancia entre senografía, ecografía, resonancia y biopsias definitivas, pero nosotros no lo estudiamos en este trabajo. Esto es más un trabajo de patología y de sobrevida.

Dr. Uriburu: Bien, y una última pregunta. Doctora Mirta Calissano te quiere preguntar, está relacionado con imágenes también. Si dado que la correlación clínica radiológica y muchas veces es discordante aun con buenas imágenes y si aconsejarían la resonancia magnética de apoyo cuando tienen una punción de lobulillar pleomórfico.

Dr. Reigé: Sí, casi todos los lobulillares, independiente que sea clásico o pleomórfico, cuando tenemos una punción de carcinoma lobulillar pedimos estudio de resonancia para ver multifocalidad y bilateralidad. La doctora López Breccia va a trabajar en ese punto en un nuevo trabajo que estamos haciendo porque ahora todos estos lobulillares estamos viendo cuál fue la evolución a largo plazo y cuáles son bilaterales para ver cuál es la diferencia. Pero sí creo que el carcinoma lobulillar es el que necesita más imagen porque hay mucha discordancia inclusive la clínica sigue siendo soberana hubo 3 o 4 casos últimos que tenía senografía y ecografía negativa clínica, creo que lo único que no nos da la computadora ni el video es el tacto, los que hacemos oncología sabemos el valor del tacto y del examen clínico por lo tanto y en el lobulillar muchas veces la experiencia de tocar la mama y encontrar esas diferencias subjetivas creo que hay que tenerlo en cuenta. Pero claramente los carcinomas lobulillares son los que más discordancia y lo dije en una de las primeras diapositivas, hay discordancia entre clínica, seno, eco, punciones citológicas y punciones histológicas, por lo tanto creo que hay que tener mucho cuidado en ese tema.

Dr. Uriburu: Esta sí es la última, tanto el Dra. Calisano como el Dr. Fuleston preguntan si han tenido algún caso con acsitis o carcinomatosis peritoneal.

Dr. Reigé: Sí, como nosotros hacemos oncología ginecológica en sí también, uno de los problemas de los carcinomas lobulillares que hay metástasis ováricas y metástasis en peritoneo mucho más que los carcinomas ductales NOS. Últimamente las pacientes con acsitis que hemos hecho laparoscopia para ver si entra en esquema de neoadyuvancia o citorreducción óptima. Nosotros hacemos cirugía en ovario ultraradical hacemos un esquema de laparoscopia cuando tenemos carcinomatosis peritoneal para la biopsia, tenemos creo que 2 casos con antecedentes de carcinoma lobulillar con metástasis ovárica o peritoneales y hay 1 solo caso con tumor de origen desconocido o sea nunca encontraron el primario y la biopsia del ovario que tenía metástasis y peritoneal era carcinoma lobulillar y en la mama nunca le pudimos encontrar el primitivo. Por lo tanto, creo que es lo que lo que alguna vez escuché a alguien decir que es el gran simulador el carcinoma lobulillar.