

CARCINOMA LOBULILLAR IN SITU DE MAMA

Manuel Raúl Montesinos

RESUMEN

La incidencia real de carcinoma lobulillar in situ (CLIS) es desconocida debido a la falta de hallazgos clínicos y mamográficos, pero existe acuerdo en que se trata de una lesión infrecuente. La mayor controversia en su manejo es si debería ser considerada una lesión premaligna o solamente un factor de riesgo de desarrollo de carcinoma de mama. El cáncer de mama asociado al CLIS es multicéntrico, bilateral e igual en ambas mamas.

El manejo del CLIS depende de la situación en la cual es encontrado.

Cuando el CLIS es diagnosticado en una biopsia por punción con aguja gruesa, se requiere la resección radioguiada para un diagnóstico de certeza, debido a la alta tasa de subestimación histológica.

Cuando el CLIS es diagnosticado en una biopsia quirúrgica, generalmente no es necesaria otra intervención, aun en presencia de márgenes comprometidos.

La asociación de CLIS con un carcinoma invasor de mama tratado con cirugía conservadora y radioterapia, aumenta el riesgo de recidiva tumoral homolateral, aunque no contraindica la cirugía conservadora.

Las pacientes con CLIS pueden ser candidatas para estrategias de reducción del riesgo: tamoxifeno o mastectomía profiláctica bilateral, con o sin reconstrucción, especialmente cuando las pacientes tienen una historia familiar de cáncer de mama.

Palabras claves

Carcinoma lobulillar in situ. Factor de riesgo de cáncer de mama. Lesión premaligna.

SUMMARY

The real incidence of lobular carcinoma in situ (LCIS) is unknown because of the lack of clinical and mammographic findings, but agreement exists that it is an unfrequent lesion.

The major issue in the management of LCIS is whether it should be considered a premalignant lesion or only a risk factor for breast cancer development.

The breast cancer associated with LCIS is multicentric, bilateral and equal in both breasts.

The management of LCIS depends on the setting in which it is encountered. When LCIS is diagnosed after core needle breast biopsy, wire localization for surgical excision is required for definitive diagnosis because of high rates of histologic underestimation.

When LCIS is diagnosed on surgical biopsy, generally do not require further intervention, even when present at a surgical margin.

The association of LCIS with invasive breast carcinoma treated with conservative surgery and radiation therapy, increases the risk of ipsilateral tumor recurrence, although does not contraindicated breast conservation.

Patients with diagnosis of LCIS can be candidates for risk reduction strategies: tamoxifen or bilateral prophylactic mastectomy with or without reconstruction, especially when patients have a family history of breast cancer.

Key words

Lobular carcinoma in situ. Breast cancer risk factor. Premalignant lesion.

INTRODUCCIÓN

El nombre de carcinoma lobulillar in situ (CLIS) le fue asignado por Foote y Stewart, en 1941, a una lesión mamaria infrecuente, sin representación clínica ni macroscópica precisa y que puede preceder o acompañar a un carcinoma invasor, lobulillar o ductal.¹ Basados en estos hallazgos, recomendaron como conducta la mastectomía simple, por considerar que se trataba de una lesión preneoplásica.

Sin embargo, información posterior reveló que el carcinoma invasor podría producirse con similar frecuencia tanto en una como en otra mama, por lo que el CLIS podría ser considerado sólo un factor de riesgo histológico y no requerir tratamiento quirúrgico inmediato.^{2,3}

Por lo tanto, la controversia actual alrededor del CLIS de mama se centra en si debe ser considerado una lesión premaligna o un factor de riesgo de carcinoma.

Algunas dificultades se presentan para la investigación apropiada de este tema: la baja incidencia, la ausencia de un cuadro clínico propio, la falta de un patrón mamográfico preciso y los diferentes criterios patológicos, como la diferenciación entre hiperplasia lobulillar atípica

y CLIS. Estas situaciones hacen que las series sean escasas, heterogéneas y, en definitiva, poco comparables.

El objetivo del presente informe es realizar una revisión actualizada de los aspectos más controvertidos del CLIS.

EPIDEMIOLOGÍA

Es posible observar que la frecuencia relativa de CLIS en especímenes de biopsias mamarias ha oscilado entre 0,5 y 3,6 % (Tabla I). De todas maneras, a pesar de la amplia variación, surge de estos datos que se trata de una lesión poco común.

Resulta claro, sin embargo, que los promedios de edad de diagnóstico están entre los 44 y 46 años, y que entre el 80% y el 90 % ocurren en mujeres premenopáusicas.⁴⁻⁸

En EE.UU. se ha registrado un incremento en la tasa de incidencia en los últimos años. Entre 1978 y 1980 la incidencia fue del 0,90 por 100.000 habitantes/año, mientras que entre 1996 y 1998 fue del 3,19 por 100.000 habitantes/año.⁹

El mayor aumento se presentó entre los 50 y 70 años. Esto podría ser atribuido al incremento de la mamografía de *screening*, a la generalización de la biopsia histológica por punción y al uso de terapia hormonal de reemplazo.¹⁰

A favor de factor de riesgo

No se presenta con ningún cuadro clínico definido, sino que su diagnóstico surge habitual-

Autor	n	%
Wheeler, ⁴ 1974	3.579	0,8
Andersen, ⁵ 1977	3.299	1,5
Haagensen, ⁶ 1981	5.000	3,6
Page, ⁷ 1991	10.542	0,5

Tabla I. Incidencia de carcinoma lobulillar in situ en biopsias de mama.

mente como hallazgo incidental de una biopsia de mama.

El patrón mamográfico, por lo tanto, corresponde al de la lesión acompañante.

Han sido comunicados altos porcentajes de multicentricidad y multifocalidad (60% a 80%) así como los de bilateralidad (23% a 50%), los que abonan la hipótesis de que se trataría sólo de un factor de riesgo.^{11,12}

Además, el riesgo de desarrollar un carcinoma, que es siete a diez veces mayor que el de la población normal, lo es tanto para carcinoma ductal como para lobulillar infiltrante, por lo cual tampoco sería probable que se tratara de una lesión premaligna, que necesariamente evoluciona a carcinoma invasor.¹³

Recientemente ha sido sugerido que la variedad pleomórfica del CLIS podría tener un comportamiento biológico más agresivo que la variedad clásica.¹³

A favor de lesión premaligna

Sin embargo, en contraposición a toda esta evidencia, en la clasificación TNM de la AJCC y la UICC, lo clasifican como Tis.¹⁴

El National Cancer Institute, de EE.UU., lo ubica dentro del tratamiento del cáncer de mama;¹⁵ y en Argentina, en las pautas del Instituto Ángel A. Roffo, se lo incluye en el capítulo de Patología Maligna de la Mama.¹⁶

La Guías Prácticas de Oncología 2008, del National Comprehensive Cancer Network, señalan al CLIS como Tis; y sin embargo, el tratamiento primario recomendado es la observación.¹⁷

CONDUCTAS CLÍNICAS

Las situaciones en las que un mastólogo puede tener que tomar decisiones clínicas con relación al CLIS pueden ser: 1) si es diagnosticado en una biopsia histológica por punción (*core biopsy*); 2) si es diagnosticado en una

biopsia por escisión; y 3) si está asociado a un carcinoma invasor de mama.

CLIS en punción histológica

Ante un diagnóstico de CLIS por biopsia por punción histológica, se plantea la necesidad de una extirpación de la lesión. Las razones para tal conducta son: confirmar el diagnóstico y descartar un carcinoma asociado.

Diferentes investigadores han encontrado porcentajes variables de carcinoma en piezas de resección de lesiones diagnosticadas previamente como CLIS, como hiperplasia lobulillar atípica, o como neoplasia lobulillar, un término que las incluye a ambas (Tabla II). Como consecuencia, todos ellos recomiendan la resección del área en la cual fue hecha la punción.

Bowman y colaboradores, en cambio, en base a una revisión de 19 estudios, afirman que es difícil hacer recomendaciones, por considerar insuficiente la evidencia de los estudios publicados.²³

Sohn, más recientemente, no encontró carcinoma en su serie de CLIS e hiperplasia lobulillar atípica, y concluye recomendando no realizar la resección posterior.²⁴

Investigador	Carcinoma asociado	%
Liberman, ¹⁸ 1999	CLIS 5/13	38
Foster, ¹⁹ 2004	CLIS 4/15	27
	HLA 2/20	10
Arpino, ²⁰ 2004	NL 3/21	14
Elsheikh, ²¹ 2005	CLIS 4/13	31
	HLA 5/20	25
Cangiarella, ²² 2008	CLIS 2/20	10
	HLA 1/18	6

CLIS: Carcinoma lobulillar in situ.
HLA: Hiperplasia lobulillar atípica.
LN: Neoplasia lobulillar.

Tabla II. Porcentaje de carcinoma en piezas de resección de carcinoma lobulillar in situ, hiperplasia lobulillar atípica o neoplasia lobulillar.

Investigador	Años de seguimiento	Carcinoma homolateral	Carcinoma contralateral
Wheeler, ⁴ 1974	15,7	1/25 (4,0%)	5/34 (15,0%)
Andersen, ²⁵ 1974	15,0	9/46 (20,0%)	9/52 (17,0%)
Rosen, ⁸ 1978	24,0	18/83 (22,0%)	17/83 (20,0%)
Haagensen, ²⁶ 1981	14,7	27/257 (11,0%)	27/258 (10,0%)
Page, ⁷ 1991	19,0	6/39 (15,0%)	4/39 (10,0%)
Fisher, ²⁷ 2004	12,0	26/180 (14,4%)	14/180 (7,8%)

Tabla III. Porcentaje de carcinoma homolateral y contralateral durante el seguimiento de pacientes a quienes se les diagnosticó CLIS:

A pesar de las variaciones en criterio entre las distintas series, la NCCN aconseja la resección, y parece ser la opinión mayoritaria.

Es la opción más adecuada, ya que permitiría un diagnóstico precoz de un carcinoma ductal in situ o de un carcinoma invasor asociados. En tal circunstancia correspondería completar el tratamiento según estadio.

En caso de ser negativo el resultado de la resección, ofrecería mayor certeza de benignidad a la paciente.

CLIS como único hallazgo en biopsia por escisión

En esta circunstancia, podría llegar a plantearse la necesidad de contar con un determinado margen en la resección. Sin embargo, las características de multicentricidad y bilateralidad de esta lesión no lo hacen necesario.¹³

Confirmado entonces, el diagnóstico exclusivo de CLIS, las opciones que tiene el mastólogo para recomendar a la paciente son, observación o alguna de las estrategias de reducción de riesgo, quimioprevención o mastectomía bilateral.

Distintas series, con diferentes seguimientos, mostraron porcentajes de carcinoma homolateral del 4% al 22% y de carcinoma contralateral entre 7,8% y 20,0% (Tabla III).

Page ha estimado que el riesgo absoluto de cáncer homolateral a 5 años es del 17%, y el riesgo relativo es de ocho veces el de la población general.⁷ Esto implica que la paciente debe,

al menos, adherir a un estricto seguimiento.

El seguimiento implica examen mamario semestral, mamografía anual, eventual resonancia magnética y aconsejar la práctica del autoexamen mamario.^{28,29}

Dentro de las estrategias de disminución de riesgo, la primera consiste en la quimioprevención con tamoxifeno.

En el ensayo NSABP P-01 se analizó por separado la evolución de las pacientes con CLIS. Se registró carcinoma invasor en 18 casos de 411 pacientes que recibieron placebo, y en 8 casos de 415 pacientes que recibieron tamoxifeno.³⁰ Esto implicó una reducción de riesgo del 56% en el segundo grupo, por lo cual es una estrategia recomendable. Actuaría para disminuir la incidencia de los carcinomas hormono-respondedores.

Como alternativa de estrategia de reducción de riesgo se encuentra la mastectomía simple bilateral. Se la relaciona con una disminución de riesgo del 90%, y una disminución de mortalidad por cáncer del 2,8% al 0,9%.³¹ Teniendo en cuenta la edad y pronóstico de estas enfermas, es conveniente realizar la reconstrucción inmediata.

No se justifica la biopsia de ganglio centinela en estos casos, por la baja tasa de carcinomas invasores con metástasis ganglionares que pudieran encontrarse, así como la baja pero constante morbilidad que generaría.³²

La indicación de una mastectomía profiláctica debe ser siempre una decisión muy persona-

lizada, adaptada al perfil psicológico de cada paciente.¹³

CLIS y cirugía conservadora por carcinoma invasor

En lo referente al empleo de la cirugía conservadora en aquellas pacientes con CLIS asociado a un carcinoma invasor, los resultados de distintos investigadores son opuestos.

Abner y colaboradores, encontraron un 13% de recidiva local poscirugía conservadora en 119 operadas con carcinoma invasor asociado a CLIS, y un 12% en 1.062 pacientes que no presentaban dicha asociación. La diferencia no fue significativa.³³

Por el contrario, Sasson y colaboradores, tuvieron un 15% de recidiva local a 10 años en 65 pacientes con carcinoma invasor y CLIS, y en 5% de 1.209 enfermas sin CLIS ($p=0,001$).³⁴

Jolly y colaboradores, comunicaron tasas de recidiva local del 14% en 56 casos en los que se asociaba carcinoma invasor con CLIS y del 7% en 551 casos sin CLIS. El promedio de seguimiento fue de 8,7 años, y la diferencia también fue significativa ($p=0,04$).³⁵

Sin embargo, ninguno de ellos contraindica la cirugía conservadora en estas pacientes. Se ha visto que el tratamiento adyuvante con tamoxifeno disminuye la tasa de recurrencia local. Se debe insistir en un estricto control y alto nivel de sospecha.

CONCLUSIONES

En base a lo anteriormente expuesto es posible concluir que el CLIS es una lesión infrecuente que se asocia fuertemente con el carcinoma mamario invasor o no invasor, actual o futuro.

Su situación de factor de riesgo o lesión preneoplásica, no está completamente aclarada, aunque la opinión prevaeciente es que se trata de un factor de riesgo, aunque no ha sido qui-

tado de las clasificaciones de cáncer.

Ante la presencia de CLIS en el resultado de una *core biopsy*, es aconsejable extirpar el área para confirmar el diagnóstico y descartar carcinoma asociado.

Si se descubriera el CLIS como un hallazgo en una pieza de biopsia por escisión, no requeriría ampliación de márgenes. Se aconseja mantener un estricto seguimiento.

Las estrategias de reducción de riesgo, quimioprevención y/o mastectomía profiláctica se deben adecuar a cada caso.

Cuando el CLIS acompaña a un carcinoma invasor, aumenta el riesgo de recurrencia local, pero no contraindica la cirugía conservadora.

REFERENCIAS

1. Foote FW, Stewart FW. Lobular carcinoma in situ: a rare form of mammary carcinoma. *Am J Pathol* 1941; 17: 491-496.
2. Haagensen CD, Lane N, Lattes R, Bodian C. Lobular neoplasia (so-called lobular carcinoma in situ) of the breast. *Cancer* 1978; 42: 737-769.
3. Carson W, Sanchez-Forgach E, Stomper P, et al. Lobular carcinoma in situ: observation without surgery as an appropriate therapy. *Ann Surg Oncol* 1994; 1: 141-146.
4. Wheeler JE, Enterline HT, Roseman JM, et al. Lobular carcinoma in situ of the breast: long term follow-up. *Cancer* 1974; 34: 554-563.
5. Andersen JA. Lobular carcinoma in situ of the breast: an approach to rational treatment. *Cancer* 1977; 39: 2597-2602.
6. Haagensen CD, Bodian C, Haagensen DE. Lobular neoplasia (lobular carcinoma in situ) breast carcinoma: risk and detection. WB Saunders, Philadelphia, 1981; p.238.
7. Page DL, Kidd TE, Dupont WD, et al. Lobular neoplasia of the breast: higher risk for subsequent invasive cancer predicted by more extensive disease. *Hum Pathol* 1991; 22: 1232-1239.
8. Rosen PP, Lieberman PH, Braun DWJ, et al. Lobular carcinoma in situ of the breast. Detailed analysis of 99 patients with average follow-up of 24 years. *Am J Surg Pathol* 1978; 2: 225-251.
9. Li CI, Anderson BO, Daling JR, Moe RE. Changing incidence of lobular carcinoma in situ of the breast. *Breast Cancer Res Treat* 2002; 75: 259-268.

10. Li CI, Weiss NS, Stanford JL, Daling JR. Hormone replacement therapy in relation to risk of lobular and ductal breast carcinoma in middle-aged women. *Cancer* 2000; 88: 2570-2577.
11. Rosen PP, Senie R, Schottenfeld D, Ashikari R. Non-invasive breast carcinoma: frequency of unsuspected invasion and implications for treatment. *Ann Surg* 1979; 189: 377-382.
12. Swain SM. Overview and treatment of lobular carcinoma in situ. In: Silverstein MJ. Ductal carcinoma in situ of the breast. Williams & Wilkins, Baltimore, 1997; pp.595-609.
13. Anderson BO, Calhoun KE, Rosen EL. Evolving concepts in the management of lobular neoplasia. *JNCCN* 2006; 4: 511-522.
14. American Joint Committee on Cancer. Cancer Staging Manual. Sixth Edition. Springer, New York, 2002.
15. National Cancer Institute. Breast Cancer Treatment. Lobular carcinoma in situ. www.cancer.gov/cancertopics/pdq/treatment/breast/HealthProfessional/page6. Fecha de consulta: 13/11/08.
16. Guía de procedimientos en patología mamaria para diagnóstico y tratamiento. Instituto de Oncología Ángel H. Roffo. Universidad de Buenos Aires, Buenos Aires, 2002.
17. Practice Guidelines in Oncology. National Comprehensive Cancer Network, 2008. Lobular carcinoma in situ.
18. Liberman L, Sama M, Susnik B, et al. Lobular carcinoma in situ at percutaneous breast biopsy: surgical biopsy findings. *Am J Roengenol* 1999; 173: 291-299.
19. Foster MC, Helvie MA, Gregory NE, et al. Lobular carcinoma in situ or atypical lobular hyperplasia at core-needle biopsy: is excisional biopsy necessary? *Radiology* 2004; 321: 813-819.
20. Arpino G, Allred CG, Mohsin SK, et al. Lobular neoplasia on core-needle biopsy -clinical significance. *Cancer* 2004; 101: 242-250.
21. Elsheikh TM, Silverman JF. Follow-up surgical excision is indicated when breast core needle biopsies show atypical hyperplasia or lobular carcinoma in situ: a correlative study of 33 patients with review of the literature. *Am J Surg Pathol* 2005; 29(4): 534-543.
22. Cangiarella J, Guth A, Axelrod D, et al. Is surgical excision necessary for the management of atypical lobular hyperplasia and lobular carcinoma in situ diagnosed on core needle biopsy?: a report of 38 cases and review of the literature. *Arch Pathol Lab Med* 2008; 132 (6): 979-983.
23. Bowman K, Muñoz A, Mahvi DM, Breslin TM. Lobular neoplasia diagnosed at core biopsy does not mandate surgical excision. *J Surg Res* 2007; 142: 275-280.
24. Sohn VY, Arthurs ZM, Kim FS, Brown TA. Lobular neoplasia: is surgical excision warranted? *Am Surg* 2008; 74: 172-177.
25. Andersen JA. Multicentric and bilateral appearance of lobular carcinoma in situ of the breast. *Acta Pathol Microbiol Scand* 1974; 82: 730-734.
26. Haagensen CD. Lobular neoplasia (lobular carcinoma in situ). In: Haagensen CD, Diseases of the Breast. W.B. Saunders, Philadelphia, 1986; pp.192-241.
27. Fisher ER, Land SR, Fisher B, Mamounas E, Gilarski L, Wolmark N. Pathologic findings from the National Surgical Adjuvant Breast and Bowel Project: twelve-year observations concerning lobular carcinoma in situ. *Cancer* 2004; 100: 238-244.
28. Lehman CD, Blume JD, Weatherall P, et al. Screening women at high risk for breast cancer with mammography and magnetic resonance imaging. *Cancer* 2005; 103: 1898-1905.
29. Practice Guidelines in Oncology. National Comprehensive Cancer Network, 2008. Breast Cancer Screening and Diagnosis.
30. Fisher B, Costantino JP, Wickerham DL, et al. Tamoxifen for prevention of breast cancer: report of the National Surgical Adjuvant Breast and Bowel Project P-1. *J Natl Cancer Inst* 1998; 90: 1371-1388.
31. Hartmann LC, Schaid DJ, Woods JE, et al. Efficacy of bilateral prophylactic mastectomy in women with a family history of breast cancer. *N Engl J Med* 1999; 340: 77-84.
32. Black D, Specht M, Lee JM, et al: Detecting occult malignancy in prophylactic mastectomy: preoperative MRI versus sentinel lymph node biopsy. *Ann Surg Oncol* 2007; 14: 2477-2488.
33. Abner AL, Connolly JL, Recht A, et al. The relation between the presence and extent of lobular carcinoma in situ and the risk of local recurrence for patients with infiltrating carcinoma of the breast treated with conservative surgery and radiation therapy. *Cancer* 2000; 88: 1072-1077.
34. Sasson AR, Fowble B, Hanlon AL, et al. Lobular carcinoma in situ increases the risk of local recurrence in selected patients with stages I and II breast carcinoma treated with conservative surgery and radiation. *Cancer* 2001; 91: 1862-1869.
35. Jolly S, Kestin LL, Goldstein NS, Vivini FA. The impact of lobular carcinoma in situ in association with invasive breast cancer on the rate of local recurrence in patients with early-stage breast cancer treated with breast-conserving therapy. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 2006; 66: 365-371.