

SESIONES CIENTÍFICAS

Análisis comparativo del Carcinoma Lobulillar Invasor *versus* Carcinoma Ductal Invasor: ¿entidades clínica o biológicamente diferentes?

M. Sara Echegaray*

Javier I. J. Orozco**

Belén González-Cortez***

Francisco E. Gago*

RESUMEN

Introducción

El Carcinoma Lobulillar Invasor (CLI) es el tipo histológico especial más común del cáncer de mama.

Presenta características histopatológicas asociadas a buen pronóstico, pero algunos estudios sugieren que los resultados a largo plazo pueden ser peores que los del Carcinoma Ductal Invasor (CDI).

Objetivo

Los objetivos principales del estudio fueron evaluar las características clínico-patológicas del CLI y establecer el valor pronóstico.

Material y método

Se seleccionaron 244 pacientes con CLI y se utilizó como grupo control a 524 pacientes con CDI, comparándolas con relación 2 a 1.

Resultados

No se observaron diferencias en edad, estado menopáusico, motivo de consulta e invasión linfovascular.

Fueron más frecuentemente multifocales, multicéntricos, de mayor tamaño, bajo grado histológico y HER2 negativo.

* Unidad de Mastología,
Instituto Ginecomamario, Mendoza

** John Wayne Cancer Institute, Santa Monica,
California, USA. (Post doctoral fellow)

*** Servicio de Tocoginecología,
Hospital Misericordia, Mendoza

Correo electrónico de contacto:
msaraechegaray@gmail.com

La cirugía conservadora se realizó con menos frecuencia.

No hubo diferencias significativas en recaída a distancia, cáncer de mama contralateral, sobrevida libre de enfermedad y global.

Conclusiones

Las pacientes con CLI no tuvieron mejores resultados a pesar de un fenotipo biológico más favorable.

La histología ductal o lobulillar no debería ser un factor en el manejo de la patología, y no debería considerarse un factor pronóstico o predictivo determinante al momento del diagnóstico.

Palabras clave

Cáncer de mama. Carcinoma Lobulillar Invasor. Carcinoma Ductal Invasor.

SUMMARY

Introduction

Invasive Lobular Carcinoma (ILC) is the second most common histologic type of breast cancer.

Typically, displays features associated with a good prognosis, but some studies suggest that outcomes of ILC may be worse than for Invasive Ductal Carcinoma (IDC).

Objective

The main purpose of this study was to evaluate the clinical-pathological characteristics of Lobular Breast Carcinoma and establish his prognostic value.

Materials and method

We selected a group of 244 patients with ILC and compared with 524 patients whit IDC in relation 2:1.

Results

There were no differences in age, menopausal status, symptoms at time of diagnosis, and lymph vascular invasion.

ILC were larger, low histological grade and HER2 negative, more often multifocal and multicentric.

Breast-preservation therapy was less frequent for Invasive Lobular Carcinoma.

Distant relapse, contralateral cancer, overall survival, disease-free survival, did not differ between IDC and ILC.

Conclusions

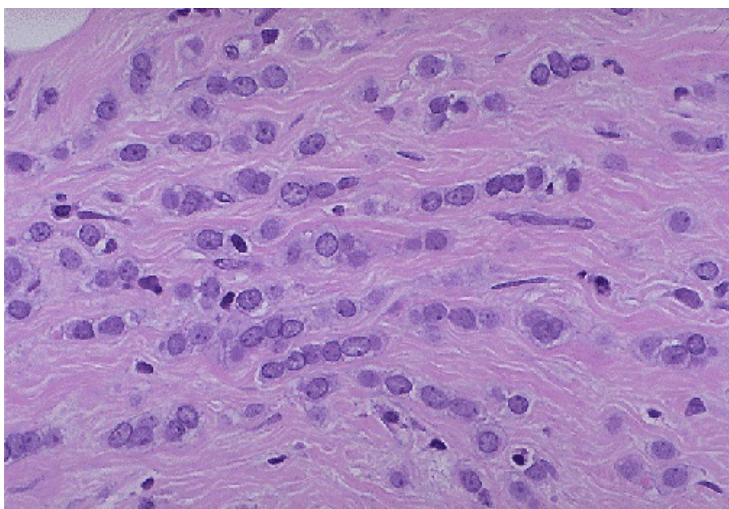
Women with ILC do not have better clinical outcomes than patients with IDC, despite the fact that the biologic phenotype of ILC is quite favorable.

The ductal or lobular histology should not be a factor in the therapeutic decision-making process, and should not be considered an important prognostic or predictive factor at diagnosis.

Key words

Breast neoplasms. Invasive Lobular Carcinoma. Invasive Ductal Carcinoma.

Figura 1. Características anatomopatológicas del CL



Nota: Células pequeñas, dis-cohesivas con poca atipia nuclear y patrón de invasión en "fila india".

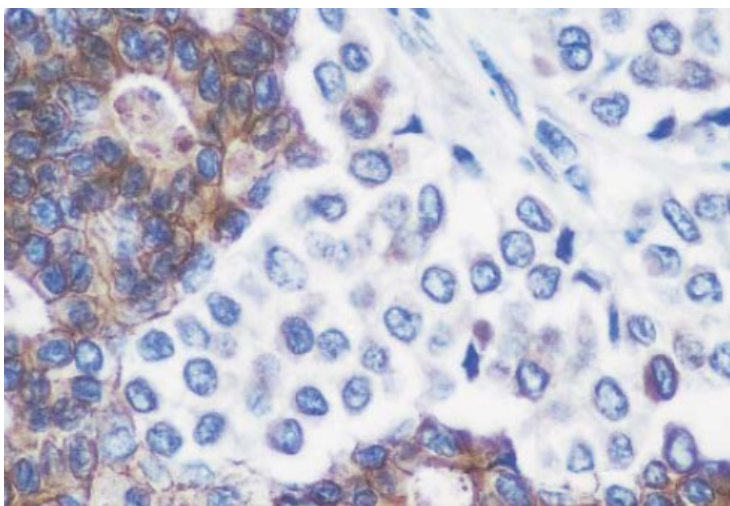
Fuente: Christgen and Derksen. In: *Breast Cancer Research* 2015; 17:16.

INTRODUCCIÓN

El Carcinoma Lobulillar Invasor (CLI) es el tipo histológico especial más común del cáncer de mama, con una prevalencia de 5 al 15%.^{1, 2, 3} La incidencia está en aumento, especialmente en mujeres mayores de 50 años. Se especula que podría estar relacionado con el uso de terapia hormonal de reemplazo (THR).^{23, 26, 27, 32, 36}

El patrón morfológico del CLI difiere del Carcinoma Ductal Invasor (CDI); la forma clásica de CLI se caracteriza por células pequeñas, dis-cohesivas, que infiltran el estroma en un patrón de fila simple, "fila india". Este fenotipo dis-cohesivo es consecuencia de la desregulación de las propiedades de adhesión celular debido a la falta de expresión de E-cadherina por alteraciones genómicas en el gen CDH1. (Figuras 1 y 2)^{14, 28, 29}

Figura 2. Características anatomopatológicas del CLI



Nota: La pérdida de la expresión de la E-cadherina se asocia con el proceso de transición epitelio-mesénquima, donde las células pierden la polaridad y la adhesión para incrementar la capacidad de migración e invasión del tumor primario y permitir la diseminación.

Fuente: Desmedt *et al.* Genomic Characterization of Primary Invasive Lobular Breast Cancer. *J Clin Oncol* 2016; 34.

Adicionalmente, se han descrito otras variantes basadas en su arquitectura distintiva (alveolar, sólido y trabecular) o citológica (pleomórfico, apócrino, histiocitoide y en anillo de sello).³

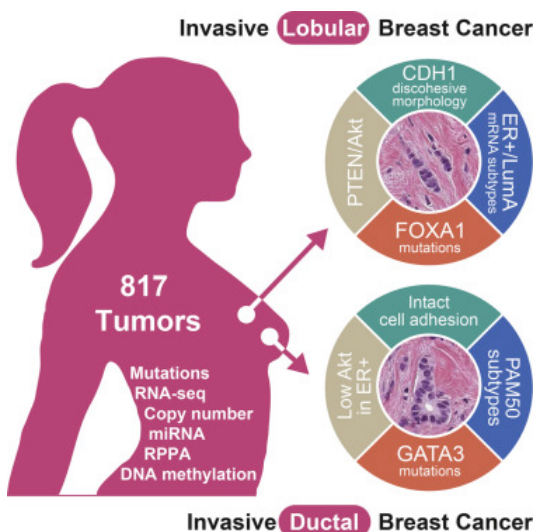
La infiltración por CLI no destruye estructuras anatómicas ni induce un comportamiento desmoplásico del tejido conectivo en respuesta a la invasión.

Clínicamente, ese patrón infiltrativo hace que sea menos frecuente que se presente como una masa palpable, lo que puede dificultar el diagnóstico precoz y los tratamientos quirúrgicos conservadores.^{34, 35}

Se ha descrito como un tipo de tumor con tendencia a la multifocalidad, multicentricidad y bilateralidad.^{30, 31} Por este motivo, existen cuestionamientos acerca de la utilización de la cirugía conservadora en pacientes con CLI.^{42, 43}

Aunque típicamente el CLI muestra patrones asociados a buen pronóstico (bajo grado o intermedio, baja expresión de Ki, positividad para receptores de estrógenos y progesterona, ausencia de amplificación de HER2) (véase Figura 3. Perfil Molecular),^{28, 29} algunos estudios sugieren que a largo plazo los resultados pueden ser peores que en el CDI.^{8, 24, 33}

Figura 3. Perfil molecular



Cell 163, 506–519, October 8, 2015

90% son RE positivos.

Ki 67 Bajo.

Raramente HER2 positivos.

Deleción, mutación o hipermetilación del promotor del gen CDH1 en 50-60%.

Mutaciones PTEN/AKT.

Mutaciones FOXA1.

OBJETIVOS

Los objetivos del presente trabajo son los siguientes:

1. Evaluar las características clínico-patológicas del CLI.
2. Determinar la factibilidad del tratamiento quirúrgico conservador en CLI.
3. Determinar las tasas de Supervivencia Libre de Enfermedad (SLE) y Supervivencia Global (SG) del CLI.

MATERIAL Y MÉTODO

Se realizó un estudio analítico retrospectivo donde se analizaron 2.695 pacientes con cáncer de mama tratadas en el Instituto Ginecomamario y el Hospital Italiano de Mendoza desde el 01 de enero de 1990 hasta el 31 de diciembre de 2015.

Los tumores fueron clasificados histológicamente en Carcinoma Ductal Invasor no especial (CDI) o Carcinoma Lobulillar Invasor (CLI) acorde a los criterios descriptos por la clasificación de la Organización Mundial de la Salud (OMS 4ta edición). De todas las pacientes, 1.991 presentaron CDI y 313 presentaron Carcinomas Lobulillares.

Se excluyeron:

- pacientes con histología de tipo especial;
- pacientes que realizaron neoadyuvancia;
- carcinomas inflamatorios;
- presentación *de novo* en Estadio 4.

De acuerdo con los criterios de exclusión, se seleccionaron las pacientes con diagnóstico de Carcinoma Lobulillar Invasor puro o mixto, y luego se compararon con pacientes de la misma cohorte con diagnóstico de Carcinoma Ductal Invasor, con relación 2 a 1 (dos Carcinomas Ductales por cada Carcinoma Lobulillar); se seleccionaron 244 pacientes con CLI y se utilizó como grupo control a 524 pacientes con CDI.

La estadificación se realizó de acuerdo con la 7° edición de TNM AJCC.

Se consideraron indicaciones de mastectomía:

- la presencia de enfermedad multicéntrica;
- cáncer de mama localmente avanzado no pasible de tratamiento conservador;

- baja relación volumen mamario/volumen tumoral;
- márgenes positivos.

La indicación de las terapias adyuvantes (quimioterapia, radioterapia y hormonoterapia) fue realizada según las recomendaciones vigentes al momento del diagnóstico.

La evaluación de la expresión de receptores hormonales se realizó con técnicas de inmunohistoquímica. Se los dividió en RE/RP+ HER2-; RE+/RP-, HER2-; RE+ HER2+ cualquier RP; RE/RP- HER2+; y RE/RP- HER2-.

La Supervivencia Libre de Enfermedad (SLE) fue definida como el período de tiempo desde la fecha de cirugía hasta la recaída de cualquier tipo, la aparición de un segundo primario (incluyendo cáncer contralateral) o muerte, lo que ocurriera primero.

La Supervivencia Global (SG) fue definida como el tiempo desde la cirugía hasta la muerte, de cualquier causa. Las curvas de supervivencia fueron estimadas utilizando el método de Kaplan Meier.

Los datos de recurrencia local, regional, cáncer contralateral y a distancia detectados durante el seguimiento fueron considerados eventos de interés, se extrajeron anualmente de las historias clínicas de las pacientes y se documentaron mediante exámenes de imágenes o histopatológicos.

Se definió *recurrencia local/regional* a la reaparición de enfermedad en la mama homolateral, lecho de mastectomía, pared torácica o ganglios axilares homolaterales. Se consideró como recurrencia a distancia la presencia de metástasis.

Para todas las variables cualitativas o estratificadas, se utilizó análisis de Chi cuadrado o Test exacto de Fisher, según correspondiese.

Para el cálculo de sobrevida se utilizaron las curvas de Kaplan Meier y se compararon mediante análisis de Log Rank. Todos los datos fueron analizados utilizando el software SPSS.

Gráfico 1. Prevalencia de CLI

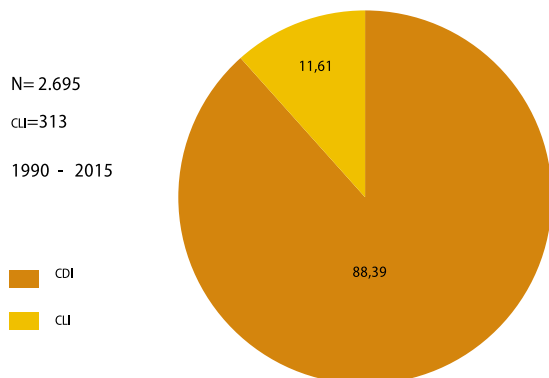
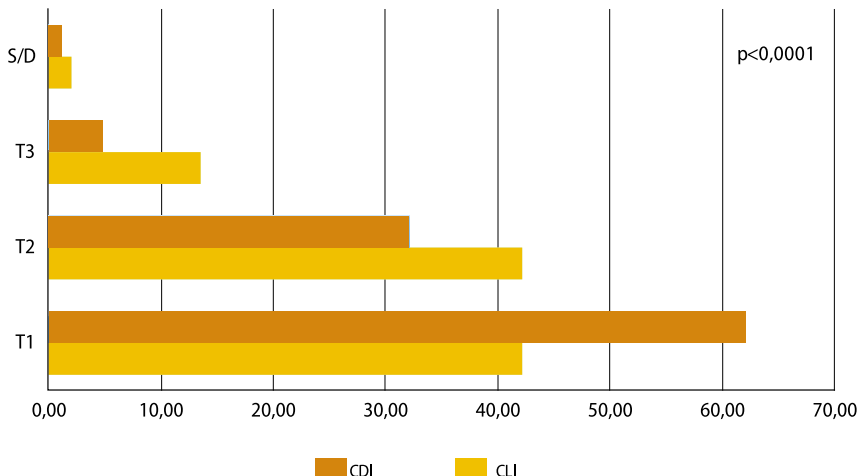
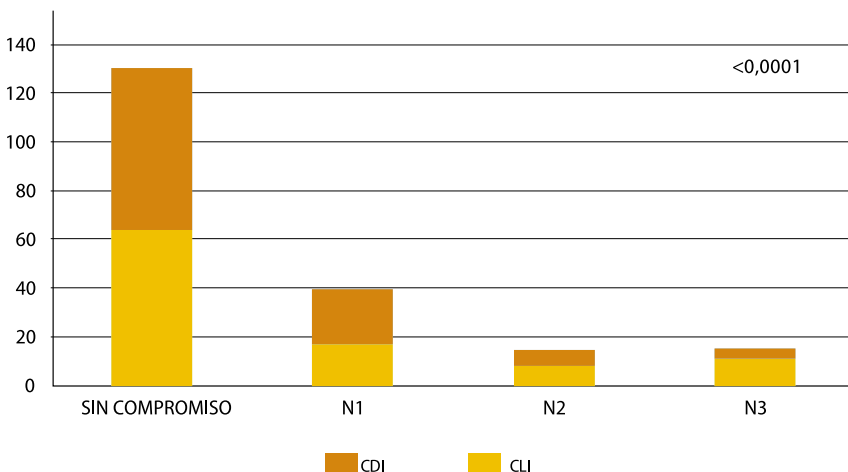


Gráfico 2. Tamaño tumoral



Nota: La media de tamaño tumoral fue: 2 cm para CDI y 6 cm para CLI; p<0,0001

Gráfico 3. Compromiso ganglionar



RESULTADOS

Características clínicas e histopatológicas

De un total de 2.695 pacientes con cáncer de mama en el Instituto Ginecomamario y Hospital Italiano, se identificaron 313 pacientes (11,61%) con Carcinoma Lobulillar y 1.991 (88,39%) pacientes con Ductal.

Acorde a los criterios de exclusión, fueron seleccionadas 244 pacientes con CLI y se utilizó como grupo control a 524 pacientes con CDI. (Gráfico 1)

En la Tabla I y los Gráficos 2, 3 y 4 se muestran las características clínico-patológicas.

La mediana de edad de las pacientes con CLI y CDI fue de 56 y 54 años respectivamente.

La media de tamaño tumoral para CDI fue 2 cm y de 6 cm para CLI.

La presentación con T1 fue más frecuente en CDI, en tanto que el 13,52% de las pacientes con CLI se presentaron con tumores mayores a 5 cm vs 4,77% de los CDI (p<0,0001).

Las pacientes con CLI se presentaron más frecuentemente en Estadio III (21,28% vs 11,07%), mientras que fueron más las pacientes con CDI en Estadio I (49,05% vs 36,06%) (p<0,0001).

Según la clasificación molecular, los subtipos Luminales B fueron más frecuentes en CDI (p<0,0001).

Gráfico 4. Distribución por estadios de acuerdo con tipo histológico

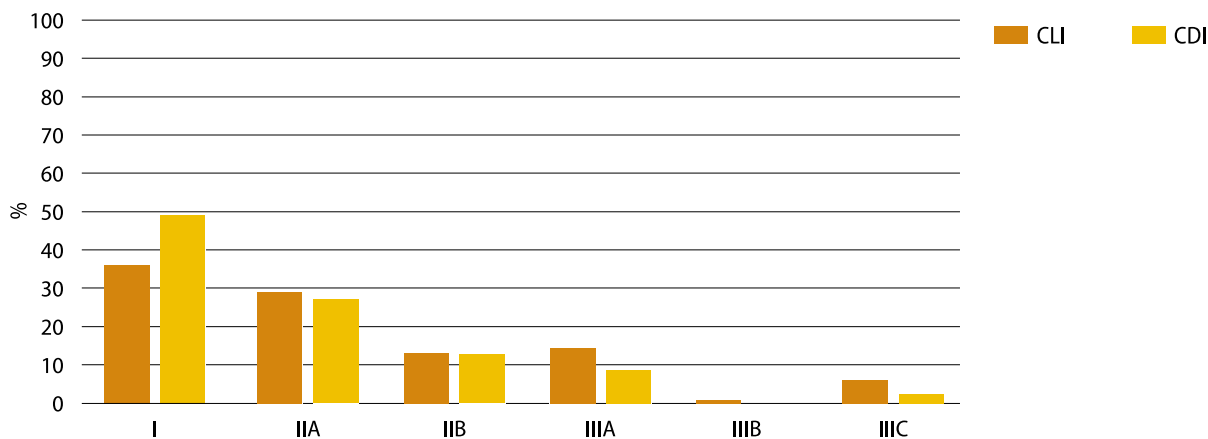


Tabla I. Características clínico-patológicas

	n	CLI %	N	CDI %	P
EDAD					0,2100
< 40 años	27	11,06	59	11,26	
41-60 años	118	48,36	286	54,58	
> 60 años	99	40,57	179	34,16	
ESTADO MENOPÁUSICO					0,8724
Premenopáusica	90	36,89	190	36,26	
Postmenopáusica	154	63,11	334	63,74	
MOTIVO DE CONSULTA					0,8524
Clínico	191	78,28	406	77,48	
Radiológico	53	21,72	118	22,52	
TAMAÑO					<0,0001
T1	103	42,21	325	62,02	
T2	103	42,21	168	32,06	
T3	33	13,52	25	4,77	
Sin Datos	5	2,05	6	1,15	
FOCALIDAD					0,0009
Unifocal	200	81,96	470	89,7	
Bifocal	17	6,97	35	6,68	
Multifocal	25	10,24	19	3,62	
Sin Datos	2		0		

Continúa

Tabla I. Características clínico-patológicas. *Continuación*

		CLI		CDI	P
	n	%	N	%	
MULTICENTRICIDAD					0,0007
Sí	23	9,43	17	3,24	
No	221	90,57	507	96,76	
INVASIÓN LINFOVASCULAR					0,4657
Sí	97	39,75	211	40,27	
No	127	52,04	313	59,73	
Sin Datos	20	8,2	0	0,00	
GRADO HISTOLÓGICO					< 0.0001
I	27	11,07	28	5,34	
II	31	12,70	214	40,84	
III	96	39,34	281	53,63	
Sin Datos	90	36,89	1	0,19	
COMPROMISO GANGLIONAR					<0,0001
Sin compromiso	156	63,93	347	66,22	
N1	42	17,21	118	22,52	
N2	19	7,78	36	6,87	
N3	27	11,06	23	4,39	
BIOMARCADORES					
RE					0,0518
Positivo	199	81,55	407	77,67	
Negativo	38	15,57	117	22,33	
Sin datos	7	2,86	0	0,00	
RP					0,0014
Positivo	180	73,77	336	64,12	
Negativo	57	23,36	188	35,88	
Sin datos	7	2,86	0	0,00	
HER2					0,0206
Positivo	18	7,38	72	13,74	
Negativo	212	86,88	451	86,07	
Sin datos	14	5,73	1	0,19	

Tratamiento local y sistémico

Las diferentes modalidades de tratamiento local y sistémico se muestran en la Tabla II. Las pacientes con CDI fueron tratadas con cirugía conservadora más frecuentemente que las pacientes con CLI ($p < 0,0001$).

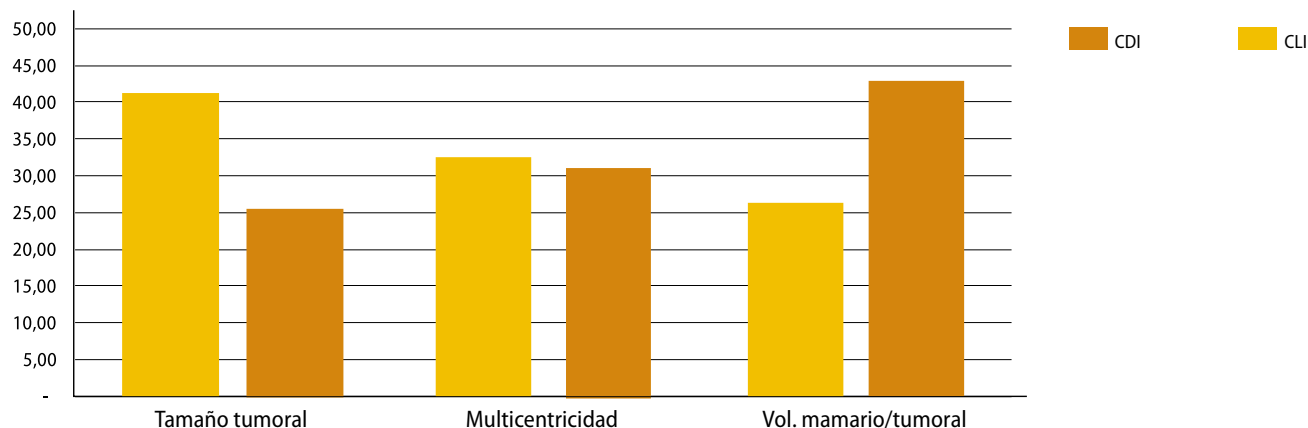
No se observaron diferencias estadísticamente significativas en cuanto a la indicación de quimioterapia ($p = 0,6304$), radioterapia postoperatoria ($p = 0,2211$) ni hormonoterapia ($p = 0,2372$) entre los grupos.

Tabla II. Modalidades de tratamiento local y sistémico

	CLI		CDI		P
	n	%	n	%	
TIPO DE CIRUGÍA					< 0,0001
Conservadora	164	67,21	437	83,4	
Mastectomía	80	32,79	87	16,6	
QUIMIOTERAPIA					0,6304
Sí	142	58,2	320	61,07	
No	96	39,34	199	37,98	
Sin datos	6	2,45	5	0,95	
RADIOTERAPIA					0,2211
Sí	211	81,96	470	89,69	
No	33	13,52	54	10,31	
HORMONOTERAPIA					0,2372
Sí	191	78,28	430	82,06	
No	53	8,6	94	17,94	

Cuando se analizaron las indicaciones de mastectomía (multifocalidad, cáncer de mama localmente avanzado, baja relación volumen mamario/volumen tumoral), se observó que en el grupo CLI la indicación más frecuente fue por cáncer de mama localmente avanzado (41,25% vs 25,58%), mientras que en CDI la indicación más frecuente fue por baja relación volumen mamario/volumen tumoral (43% vs 26,25%). (Gráfico 5)

Gráfico 5. Causas de mastectomía



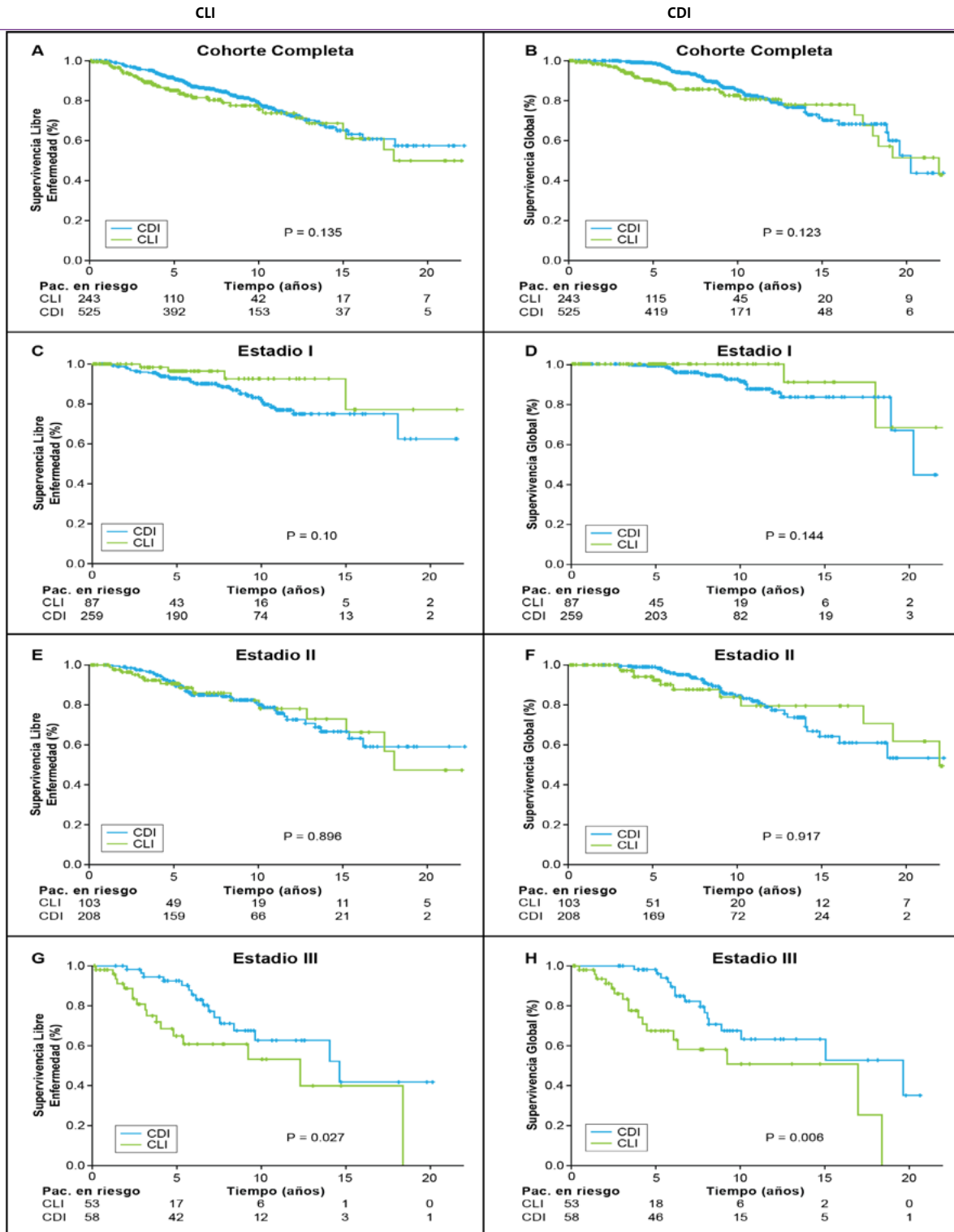
Supervivencia Libre de Enfermedad y Sobrevida Global

La media de Supervivencia Libre de Enfermedad (SLE) fue de 207 meses para CLI y de 205 meses para CDI ($p=0,135$), y la Sobrevida Global (SG) fue de 227 y de 554 meses respectivamente ($p=0,123$) sin diferencias significativas.

Al realizar el análisis de supervivencia discriminando por estadio, no se observaron diferencias significativas en SLE y SG en Estadio I ($p=0,10$ y $p=0,144$) y en Estadio II ($p=0,89$ y $p=0,917$), mientras que en Estadio III sí se observaron diferencias significativas con mejor pronóstico para CDI en SLE ($p=0,027$) y SG ($p=0,006$). (Gráfico 6)

Cuando se realizó el análisis de supervivencia excluyendo a los Carcinomas Lobulillares Pleomórficos (LP), no se observaron diferencias significativas en SLE ($p=0,180$) y SG ($p=0,184$). (Gráfico 7)

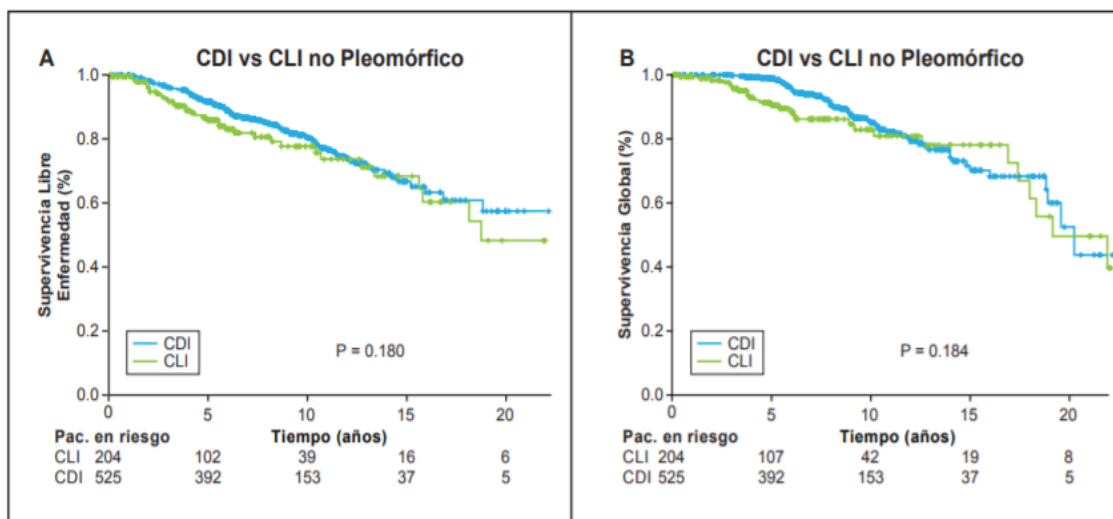
Gráfico 6. Sobrevida Libre de enfermedad y Sobrevida Global CLI vs CDI



Referencias: Curvas de Kaplan-Meier de Sobrevida Libre de Enfermedad (SLE) y Sobrevida Global (SG) según tipo histológico y estadio.

A) SLE cohorte completa; B) SG cohorte completa; C) SLE Estadio I; D) SG Estadio I; E) SLE Estadio II; F) SG Estadio II; G) SLE Estadio III; H) SG Estadio III.

Gráfico 7. Sobrevida Libre de Enfermedad y Sobrevida Global CLI sin LP vs CDI



No se observó diferencia en la presentación de cáncer de mama contralateral entre los grupos.

Referencias: Curvas de Kaplan-Meier excluyendo Lobulillares Pleomórficos (LP): A) Sobrevida Libre de Enfermedad (SLE) y B) Sobrevida Global (SG).

No hubo diferencia significativa entre ambos grupos en la presentación de eventos (RL y metástasis a distancia); no obstante, en el grupo CLI la presentación de eventos en más de un sitio fue más frecuente que en el CDI (40% vs 23% respectivamente) ($p=0,046$).

No se pudo determinar un patrón metastásico distintivo de CLI por falta de datos del sitio de metástasis en algunas pacientes.

Los datos se presentan en la Tabla III.

Tabla III. Eventos

	CLI		CDI		P
	N	%	n	%	
CÁNCER CONTRALATERAL					0,1268
Sí	22	9,02	31	5,92	
No	222	90,98	493	0,94	
EVENTOS					0,92
Sí	45	18,4	100	19,08	
No	199	81,56	424	80,92	
EVENTO > 1 SITIO					0,046
Sí	18	40	23	23	
No	27	60	77	77	

DISCUSIÓN

En concordancia con otros autores que informan una tasa del 8,5%-14%, encontramos que el CLI fue diagnosticado en el 11,6% de los casos.^{1, 2, 3, 4, 16, 22, 23, 26, 36}

En varios estudios, se ha reportado al CLI como un tumor que se presenta con mayor frecuencia en pacientes de edad avanzada y postmenopáusicas. En nuestro estudio, no observamos diferencia en cuanto a la edad de presentación y estado menopáusico entre ambos grupos. Estos hallazgos, si bien han sido reportados por algunos autores, están en contraste con otros.^{2, 16, 22, 23, 24, 25, 26, 27, 34, 35}

Clásicamente, se ha descrito al CLI como un tumor de dificultosa detección por estudios imagenológicos clásicos, lo que lleva a una detección tardía del mismo. Esta dificultad se ha atribuido al patrón específico de crecimiento de las células tumorales, en “fila india”, alrededor de ductos y lóbulos, que no provoca disrupción de las estructuras anatómicas y genera una leve reacción desmoplásica del estroma.^{24, 29, 31, 34, 35}

Este patrón de crecimiento discohesivo es resultado de la desregulación de las propiedades de adhesión celular debidas a la disrupción de la molécula de E-cadherina, que se produce por mutaciones en el gen CDH1; el 90% de los CLI carecen de la expresión de esta proteína. La pérdida de la expresión de la E-cadherina también se asocia con el proceso de transición epitelio-mesénquima, donde las células pierden la polaridad y la ad-

hesión para incrementar la capacidad de migración e invasión del tumor primario y permitir la diseminación.^{7,14}

Krecke y col. observaron que la tasa de falsos negativos en el diagnóstico de CLI al utilizar la mamografía fue mayor que para otros tipos de cáncer. La causa de esta diferencia parece ser la ausencia de microcalcificaciones y el patrón de infiltración del tejido circundante.³⁴ En nuestro trabajo, no encontramos diferencias en cuanto al motivo de consulta: la consulta por sintomatología (tumor, retracción de piel, etc.) fue similar a la detección por estudios imagenológicos.

El CLI se reporta frecuentemente como un tumor de mayor tamaño que el CDI, lo que se atribuye a la limitación de los métodos de *screening* para detectarlo.^{5, 6, 11, 13, 19, 20} En consonancia con lo descrito por otros autores, en nuestra cohorte, las pacientes con CLI presentaron una media de tamaño tumoral de 6 cm vs 2 cm del CDI, lo que puede ser atribuido no solo a la demora en el diagnóstico sino también al comportamiento biológico del tumor.^{2, 35}

A pesar del mayor tamaño tumoral del CLI, algunos trabajos encuentran que la tasa de compromiso ganglionar en el CLI es igual o menor que la del CDI,^{2, 5, 18, 28, 29} mientras que otros estudios reportan que el compromiso ganglionar es mayor en el CLI.^{22, 28} En nuestro trabajo, si bien pudimos observar que la ausencia de compromiso ganglionar fue alta en ambos grupos –63,93% y 66,22% respectivamente–, el compromiso ganglionar N2 y N3 fue más frecuente en el CLI.

Coincidiendo con otras publicaciones, el CDI fue más frecuentemente de alto grado histológico (GH 3) que el CLI, y no hubo diferencias en cuanto a invasión linfovascular.^{2, 5, 18} En contraste con el CDI, el valor pronóstico del grado histológico no está bien establecido en el CLI. Debido a que los tumores lobulillares raramente forman túbulo, el pleomorfismo nuclear es limitado y el conteo mitótico bajo, aproximadamente 2/3 de ellos son clasificados como GH 2, lo que no es informativo para guiar las decisiones terapéuticas.^{7, 14}

Esta neoplasia se ha relacionado con una mayor frecuencia de multifocalidad, multicentricidad, reflejando la capacidad de transformación que ocurre independientemente en más de un foco del epitelio mamario, simultáneo o en diferentes tiempos.³⁰ En nuestra serie, fue de un 10,24% y

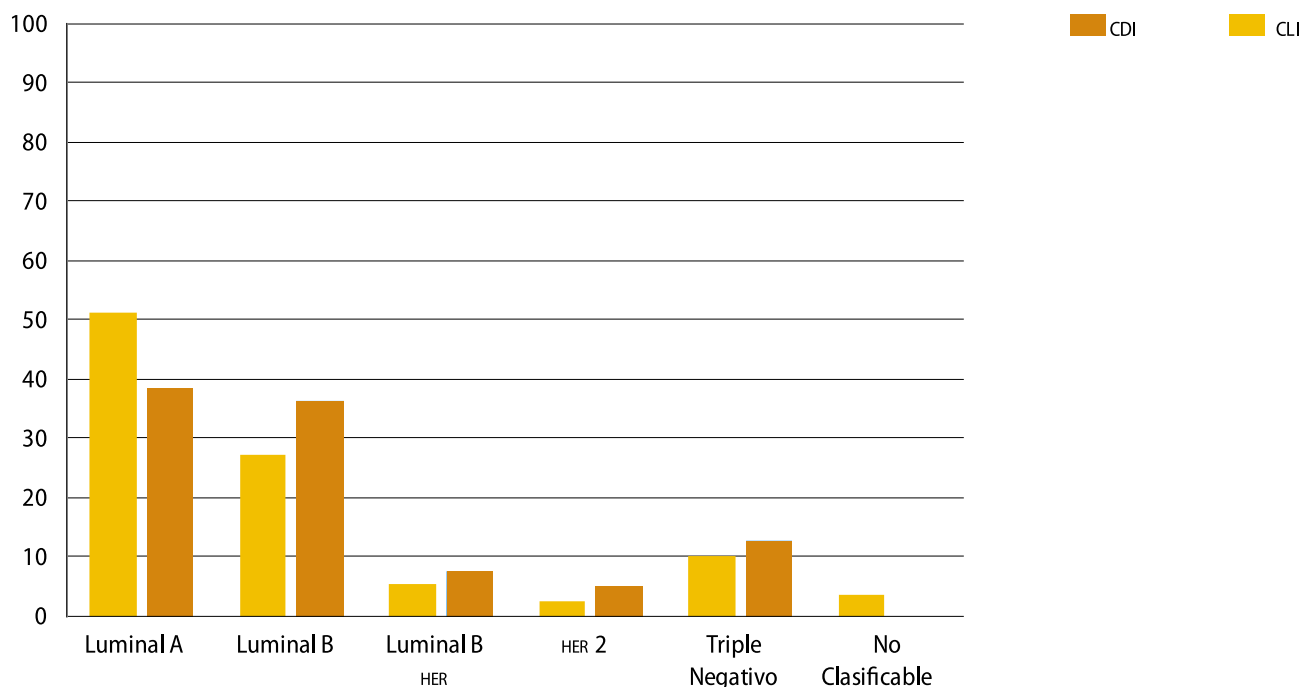
9,43% respectivamente, lo cual es comparable a los resultados obtenidos en la literatura internacional.^{2, 10, 25, 26, 30, 37}

Se ha mencionado que la bilateralidad puede estar presente en 6-31% de los casos, lo que no fue observado en nuestro estudio.^{2, 25, 26, 30, 37}

La carcinogénesis del CLI clásico está regulada, en la mayoría de los casos, por mecanismos hormonales; aproximadamente el 95% de los casos expresa receptor de estrógenos, y del 60 al 70% expresa receptores de progesterona.^{9, 14, 18, 28, 29, 31}

Los biomarcadores asociados a un mal comportamiento clínico, como HER2 y p53, raramente se encuentran expresados, y el índice de proliferación es generalmente bajo –baja proliferación que contribuye a la reducción de la respuesta a quimioterapia–. En nuestra cohorte la mayoría de los CLI mostraron positividad para RE y RP y negatividad para HER2, lo que los define como subtipo molecular Luminal A en su mayoría. (Gráfico 8)

Gráfico 8. Subtipos moleculares en CLI y CDI



Cuando se revisa la literatura, encontramos que el tratamiento quirúrgico en pacientes con CLI es controversial debido a sus características clínicas y patológicas, como la tendencia a la multifocalidad, multicentricidad y la propensión a infiltrar el tejido circundante. Esto causa

un alto porcentaje de márgenes positivos luego de la cirugía conservadora, con la consecuente necesidad de re-escisión o mastectomía. Por estas razones, el tratamiento preconizado hasta hace unos años solía ser más agresivo, contraindicando para algunos autores la cirugía conservadora.

Arpino y col. encontraron que las pacientes con CLI fueron tratadas más frecuentemente con mastectomía que las con CDI (9,5% vs 12,7%) en su estudio de 4.140 pacientes con CLI y 45.169 con CDI; sin embargo, no distinguieron indicaciones de la misma.²

Yeatman y col. observaron una tasa mayor de mastectomía en CLI; estos autores reportan que las pacientes que eran candidatas a cirugía conservadora tuvieron 2,5 veces más posibilidades de conversión a mastectomía debido a márgenes positivos persistentes intraoperatorios que las pacientes con CDI (17,5% vs 6,9%; $p=0,018$).³⁵

En el trabajo realizado por Tabares y col. no hubieron diferencias significativas en cuanto a la tasa de re-operación por márgenes positivos (CDI 8,13% vs CLI 11,6%; $p=0,52$) o conversión a mastectomía (5,81% vs 6,97%; $p=0,79$).⁴²

En concordancia con varios autores, en nuestro estudio el CLI fue tratado más frecuentemente con mastectomía que el CDI ($p<0,0001$). No obstante, al analizar las causas, encontramos que la indicación más frecuente fue el cáncer de mama localmente avanzado.

No observamos diferencias en el número de excisiones requeridas para obtener márgenes negativos en base a la histología del tumor.^{15, 16, 19, 20, 40, 41, 42, 43}

Tanto el diagnóstico radiológico como histológico del CLI se han perfeccionado en los últimos años. La resonancia magnética (RMN) de mama se ha propuesto como la solución para identificar o excluir enfermedad multicéntrica, y así contribuir a disminuir las tasas de re-excisión y conversión a mastectomía.²⁵

La RMN puede detectar focos tumorales adicionales en un 16% de las pacientes con CM, lo que lleva a una cirugía más extensa en el 11,3% de los casos. La mayor tasa de falsos positivos en la RMN también causa en forma incorrecta e innecesaria conversión a mastectomía en un 5,5% de pacientes.³⁹

En contraste, Morrow y col. demostraron en su estudio que las pacientes con CLI no tienen mayor riesgo de falla del tratamiento conservador que las pacientes con CDI, ni requieren más cirugías para obtener márgenes negativos, por lo que la RMN no sería un estudio pre-operatorio de rutina en estas pacientes.⁴¹ Incluso en pacientes en quienes la RMN detecta focos

adicionales de cáncer, la conversión a mastectomía no se traduce en un beneficio clínico a largo plazo, ya que la enfermedad microscópica adicional sería adecuadamente tratada con las terapias adyuvantes.³⁹

La presencia de factores pronósticos más favorables en el CLI nos lleva a pensar que esto se trasladaría en una ventaja en términos de Supervivencia Libre de Enfermedad y Supervivencia Global. Sin embargo, varios estudios han demostrado que las tasas de supervivencia no difieren entre los grupos.

Arpino y col. observaron que el tipo histológico no afectaba el pronóstico, a pesar del perfil favorable del CLI.

Molland y col. tampoco observaron diferencias en SLE y SG entre los grupos.^{2, 9, 11, 14, 16, 19, 24, 25}

Por su parte, Wasif y col. demostraron que, al compararlos por estadios, el pronóstico del CLI es mejor que el del CDI.²² Cheng y col. observaron en su estudio peor pronóstico para CLI.

Reportes previos no han sido concluyentes acerca de las variantes de CLI y su pronóstico.

Algunas series no encontraron diferencias en los resultados entre los subtipos de CLI; otras series reportaron un mejor pronóstico para las variantes clásicas, independientemente del tamaño tumoral, mientras que varios estudios han demostrado un peor pronóstico para las pacientes con variantes pleomórficas.^{3, 12, 14, 29}

En nuestro estudio, no hubo diferencias significativas en SLE y SG a nivel general, similar a lo reportado previamente; sin embargo, al discriminar por estadio, observamos diferencias significativas en estadio avanzado, III, con mejor pronóstico para el CDI, similar a lo publicado por Adachi, que observa peor pronóstico para el CLI en estadios avanzados.⁵

La proporción de carcinomas lobulillares pleomórficos en nuestro estudio fue de 15,98%; al realizar el análisis de sobrevida excluyéndolos, tampoco observamos diferencias significativas en forma global.

CONCLUSIONES

Nuestro estudio describe las características clínico-patológicas, tratamiento quirúrgico y pronóstico en una cohorte consecutiva de pacientes con cáncer de mama tratadas en nuestra institución.

Los resultados muestran que el CLI y el CDI son entidades diferentes, con diferente comportamiento clínico y diferente fenotipo biológico, pero sin diferencias en cuanto a sobrevida, por lo que el tipo histológico no debe-

ría considerarse un factor pronóstico o predictivo determinante al momento del diagnóstico en la actualidad.

El CLI es una enfermedad heterogénea. Por lo tanto, el adecuado manejo de estas pacientes continúa siendo un desafío, ya que aún hay muchas preguntas sin respuestas sobre esta entidad.

Un mejor conocimiento de las diferencias entre subtipos de cáncer de mama y un asesoramiento adecuado del perfil genómico del CLI son esenciales para dirigir e individualizar las decisiones sobre tratamiento en el futuro y así movernos hacia una medicina de precisión para las pacientes diagnosticadas con este tipo de cáncer.

REFERENCIAS

1. Pestalozzi BC, David Zahrieh, Elizabeth Mallon *et al.* Distinct clinical and prognostic features of infiltrating lobular carcinoma of the breast: combined results of 15 International Breast Cancer Study Group clinical trials. *J Clin Oncol* 2008; 26 (18): 3006-14.
2. Arpino G, Bardou VJ, Clark GM and Elledge RM. Infiltrating lobular carcinoma of the breast: tumor characteristics and clinical outcome. *Breast Cancer Res* 2004; 6: R149-R156.
3. Iorfida M, Maiorano E, Orvieto E *et al.* Invasive lobular breast cancer: Subtypes and outcome. *Breast Cancer Res Treat* 2012; 133: 713-723.
4. García-Fernández A, Lain JM, Chabrera C *et al.* Comparative Long-term Study of a Large Series of Patients with Invasive Ductal Carcinoma and Invasive Lobular Carcinoma. Loco-Regional Recurrence, Metastasis, and Survival. *The Breast Journal* 2015; 215 (5): 33-537.
5. Adachi Y, Ishiguro J, Kotani H *et al.* Comparison of clinical outcomes between luminal invasive ductal carcinoma and luminal invasive lobular carcinoma. *BMC Cancer* 2016; 16: 248.
6. Zengel B, Yararbas U, Duran A *et al.* Comparison of the clinicopathological features of invasive ductal, invasive lobular, and mixed (invasive ductal + invasive lobular) carcinoma of the breast. *Breast Cancer* 2015 Jul; 22 (4): 374-81.
7. Barroso-Sousa R, Metzger-Filho O. Differences between invasive lobular and invasive ductal carcinoma of the breast: results and therapeutic implications. *Ther Adv Med Oncol* 2016; 8 (4): 261-266.
8. Mathew A, Padma S. Rajagopa *et al.* Distinct Pattern of Metastases in Patients with Invasive Lobular Carcinoma of the Breast. *Geburtsh Frauenheilk* 2017; 77: 660-666.
9. Truine W, Rudi M, Roumen H *et al.* Estrogen and progesterone receptor expression levels do not differ between lobular and ductal carcinoma in patients with hormone receptor-positive tumors. *Breast Cancer Res Treat* 2017; 164: 133-138.
10. IliçIR, PetroviçA, ZivkoviçVV *et al.* Immunohistochemical features of multifocal and multicentric lobular breast carcinoma. *Adv Med Sci* 2017 Mar; 62 (1): 78-82.
11. Winchester DJ, Chang HR, Graves TA, Menck HR, Bland KI, Winchester DP. Comparative analysis of lobular and ductal carcinoma of the breast: presentation, treatment, and outcomes. *J Am Coll Surg* 1998 Apr; 186 (4): 416-22.
12. Liu YL, Choi C, Lee SM *et al.* Invasive Lobular Breast Carcinoma: Pleomorphic Versus Classical Subtype, Associations and Prognosis. *Clin Breast Cancer* 2017 Jun; 23: S1526-8209 (16).

13. Chen Z, Yang J, Li S *et al.* Invasive lobular carcinoma of the breast: A special histological type compared with invasive ductal carcinoma. *PLOS ONE Journal* 2017 September 1. <<https://doi.org/10.1371/journal.pone.0181114>>
14. Reed A, Kutasovic R, Lakhani S, Simpson P. Invasive lobular carcinoma of the breast: morphology, biomarkers and 'omics. *Breast Cancer Research* 2015; 17: 12.
15. Jacobs C, Clemons M, Addison C, Robertson S, Arnaout A. Issues Affecting the Loco-regional and Systemic Management of Patients with Invasive Lobular Carcinoma of the Breast. *The Breast Journal* 2016; 22 (1): 45-53.
16. Fortunato L, Mascaro A, Poccia I *et al.* Lobular Breast Cancer: Same Survival and Local Control Compared with Ductal Cancer, but Should Both Be Treated the Same Way? Analysis of an Institutional Database over a 10-Year Period. *Ann Surg Oncol* 2012; 19: 1107-1114.
17. Inoue M, Nakagomi H, Nakada H *et al.* Specific sites of metastases in invasive lobular carcinoma: a retrospective cohort study of metastatic breast cancer. *Breast Cancer* 2017 Sep; 24 (5): 667-672.
18. Jung S, Jeong J, Shin J *et al.* The invasive lobular carcinoma as a prototype luminal A breast cancer: A retrospective cohort study. *BMC Cancer* 2010; 10: 664.
19. Cao Y, Huang L, Wu J *et al.* Tumor characteristics and the clinical outcome of invasive lobular carcinoma compared to infiltrating ductal carcinoma in a Chinese population. *World Journal of Surgical Oncology* 2012; 10: 152.
20. Zhu MZ, Feng W, Fan J *et al.* Clinicopathological features of invasive lobular carcinoma of the breast: A nationwide multicenter study in China. *J Can Res Ther* 2015; 11: C89-94.
21. Desmedt C, Zoppoli G, Gundem G *et al.* Genomic Characterization of Primary Invasive Lobular Breast Cancer. *J Clin Oncol* 2016 Jun 1; 34 (16): 1872-81.
22. Wasif N, Maggard MA, Ko CY, Giuliano AE *et al.* Invasive lobular vs. Ductal breast cancer: a stage-matched comparison of outcomes. *Ann Surg Oncol* 2010; 17 (7): 1862-69.
23. Li CI, Anderson BO, Daling JR. Trends in incidence rates of invasive lobular and ductal breast carcinoma. *JAMA* 2003 Mar 19; 289 (11): 1421-4.
24. Silverstein MJ, Lewinsky BS, Waisman JR *et al.* Infiltrating lobular carcinoma. Is it different from infiltrating duct carcinoma? *Cancer* 1994; 73: 1673-7.
25. Molland JG, Donnellan M, Janu NC, Carmalt HL, Kennedy CW, Gillett DJ. Infiltrating lobular carcinoma a comparison of diagnosis, management and outcome with infiltrating duct carcinoma. *Breast* 2004; 13: 389-96.
26. Biglia N, Mariani L, Sgro L, Mininanni P, Moggio G, Sismondi P. Increased incidence of lobular breast cancer in women treated with hormone replacement therapy: implications for diagnosis, surgical and medical treatment. *Endocrine-Related Cancer* 2007; 14: 549-567.
27. 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 (24): 3254-3263.
28. Rakha E, El-Sayed ME, Powe DG *et al.* Invasive lobular carcinoma of the breast: response to hormonal therapy and outcomes. *Eur J Cancer* 2008 Jan; 44 (1): 73-83.
29. Rakha E and Ellis I. Lobular breast carcinoma and its variants. *Semin Diagn Pathol* 2010 Feb; 27 (1): 49-61.
30. Lesser ML, Rosen PP, Kinne DW. Multicentricity and bilaterality in invasive breast carcinoma. *Surgery* 1982; 91 (2): 234-240.
31. Nesland JM, Holm R, Johannessen JV. Ultrastructural and immunohistochemical features of lobular carcinoma of the breast. *J Pathol* 1985; 145 (1): 39-52.
32. Reeves GK, Beral V, Green J, Gathani T, Bull D. Hormonal therapy for menopause and breast cancer risk by histological type: a cohort study and meta-analysis. *Lancet Oncol* 2006; 7(11): 910-918.
33. Li CI, Moe RE, Daling JR. Risk of mortality by histologic type of breast cancer among women aged 50-79 years. *Arch Intern Med* 2003; 163 (18): 2149-2153.

34. 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.
35. Yeatman TJ, Cantor AB, Smith TJ *et al.* Tumor biology of infiltrating lobular carcinoma. Implications for management. *Ann Surg* 1995 Oct; 222 (4): 549-559.
36. Li CI, Anderson BO, Porter P, Holt SK, Daling JR, Moe RE. Changing incidence rate of invasive lobular breast carcinoma among older women. *Cancer* 2000; 88: 2561-2569.
37. Fisher ER, Gregorio R, Redmond C, Vellios F, Sommers SC, Fisher B. Pathologic findings from the National Surgical Adjuvant Breast Project (protocol no. 4). I. Observations concerning the multicentricity of mammary cancer. *Cancer* 1975; 35: 247-254.
38. Mann RM, Hoogeveen YL, Blickman JG *et al.* MRI compared to conventional diagnostic work-up in the detection and evaluation of invasive lobular carcinoma of the breast: a review of existing literature. *Breast Cancer Res Treat* 2008; 107 (1): 1-14.
39. Houssami N, Ciatto S, Macaskill P *et al.* Accuracy and surgical impact of magnetic resonance imaging in breast cancer staging: systematic review and meta-analysis in detection of multifocal and multicentric cancer. *J Clin Oncol* 2008; 26: 3248-58.
40. Weiss MC, Fowble BL, Solin LJ, Yeh IT, Schultz DJ. Outcome of conservative therapy for invasive breast cancer by histologic subtype. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 1992; 23: 941-7.
41. Molland JG, Donnellan M, Janu NC *et al.* Infiltrating lobular carcinoma –a comparison of diagnosis, management and outcome with infiltrating duct carcinoma. *Breast* 2004; 13: 389-96.
42. Morrow M, Keeney K, Scholtens D, Wei J, Steel J, Khan SA. Selecting patients for breast-conserving therapy. The importance of lobular histology. *Cancer* 2006; 106: 2563-2568.
43. Tabares G, Benítez Gil L, Mignini L *et al.* Carcinoma lobular invasivo Versus carcinoma ductal invasivo Evaluación de resultados del tratamiento conservador: ¿es necesaria una nueva modalidad de evaluación preoperatoria? *Rev Arg Mastol* 2014; 33 (119): 138-146.

APÉNDICE. DISCUSIÓN

I. Biomarcadores en Carcinoma Lobulillar y Ductal. Expresión de RE y RP

Author (year)	No of patients		ER positive		P value	PgR positive		P value
	ILC	IDC	ILC (%)	IDC (%)		ILC (%)	IDC (%)	
Korhonen <i>et al.</i> (2004)	295	295	244 (92)	213 (77)	<0.001	189 (72)	164 (60)	0.004
Molland <i>et al.</i> (2004)	182	1612	144 (92)	975 (75)	<0.0001	101 (82)	694 (75)	<0.0001
Mathieu <i>et al.</i> (2004)	38	419	29 (91)	234 (68)	0.008	24 (71)	212 (61)	NS
Arpino <i>et al.</i> (2004)	4140	45 169	92.7% ^a	81.2%	<0.0001	67.4%	60.2%	<0.0001
Cocquyt <i>et al.</i> (2003)	26	101	19 (79)	42 (44)	0.0039	10 (42)	23 (25)	NS
Mersin <i>et al.</i> (2003)	65	445	26 (43.3)	129 (50.3)	NS	NA	NA	NA
Coradini <i>et al.</i> (2002)	67	190	64 (96)	152 (80)	<0.01	51 (76)	127 (67)	<0.01

ILC, invasive lobular carcinoma; IDC, invasive ductal carcinoma; NS, not significant; NA, information not available.

^aThese values are expressed by the authors exclusively in percentage.

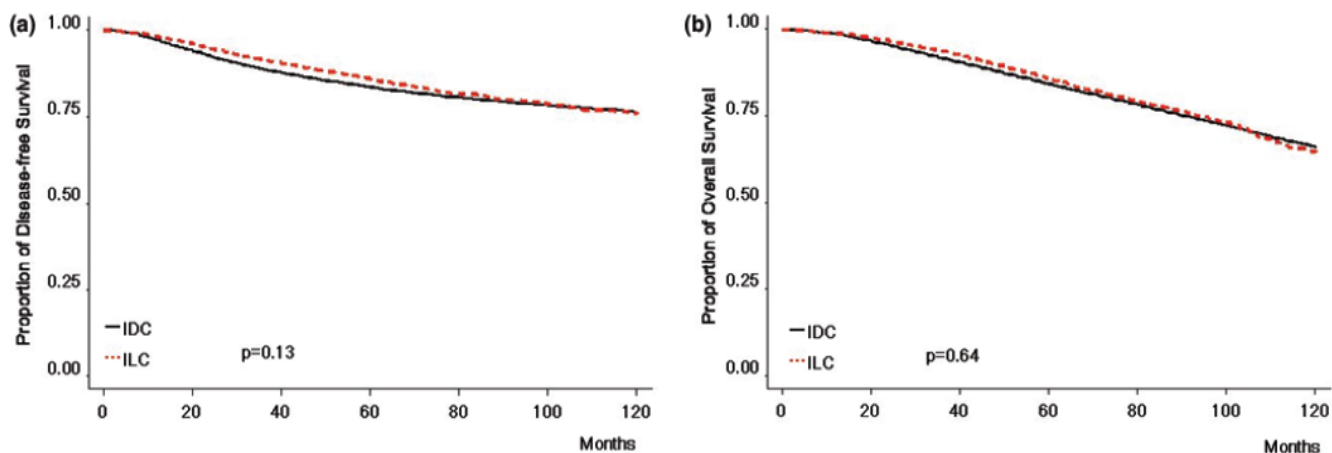
Fuente: Biglia *et al.* In: *Endocrine-Related Cancer* 2007; 14: 549-567.

II. Carcinoma Lobulillar Invasivo de mama. Bases demográficas y características clínico-patológicas en estudio de 796.335 pacientes. Cheng *et al.*

Characteristic	ILC% (n = 85,048)	IDC % (n = 711,287)	P
positive	94.8	76.6	
negative	5.0	23.1	
Borderline	0.2	0.3	
PR status			<0.0001 ^c
positive	78.1	65.7	
negative	21.2	33.6	
Borderline	0.7	0.6	
ER/PR status^b			<0.0001
ER+/PR+	77.8	64.5	
ER+/PR-	17.2	12.3	
ER-/PR+	0.9	1.8	
ER-/PR-	4.1	21.5	
HER2 status^a			<0.0001
positive	4.8	16.4	
negative	93.5	81.1	
Borderline	1.7	2.4	

Fuente: Chen Z, Yang J, Li S *et al.* Invasive lobular carcinoma of the breast: A special histological type compared with invasive ductal carcinoma. *PLOS ONE Journal* 2017 September 1. <https://doi.org/10.1371/journal>.

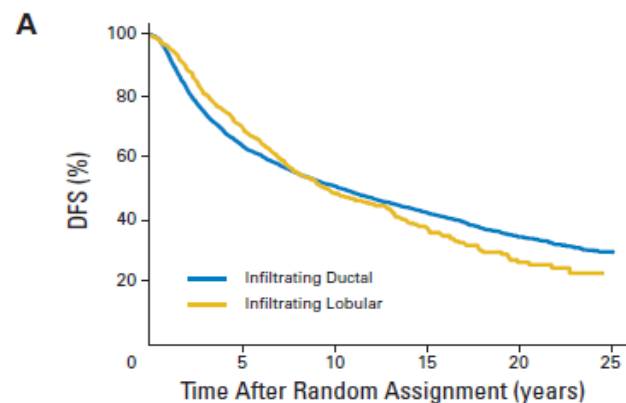
III. Carcinoma Lobulillar Infiltrante de mama: características y resultados clínicos. Arpino *et al.*



(a) The 5-year disease-free survival (DFS) was 85.7% (95% confidence interval [CI] 84.4–87.1%) for invasive lobular carcinoma (ILC) versus 83.5% (95% CI 83.1–84.0%) for invasive ductal carcinoma (IDC; $P = 0.13$). (b) The 5-year overall survival (OS) was 85.6% (95% CI 84.2–87.0%) for ILC and 84.1% (95% CI 83.7–84.6%) for IDC ($P = 0.64$).

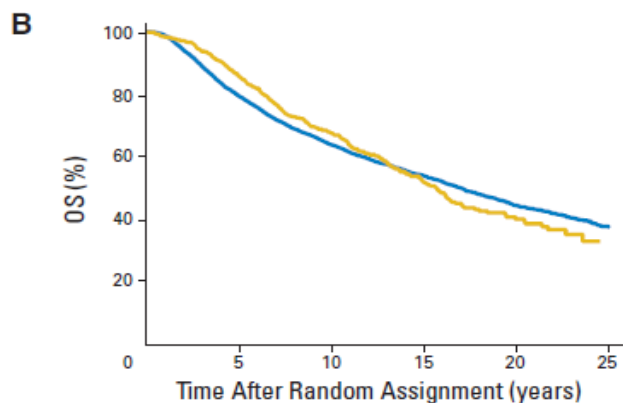
Fuente: Arpino G, Bardou VJ, Clark GM and Elledge RM. Infiltrating lobular carcinoma of the breast: tumor characteristics and clinical outcome. *Breast Cancer Res* 2004; 6: R149–R156.

IV. Características clínicas y factores pronósticos del Carcinoma Lobulillar Infiltrante de mama. Pestalozzi *et al.*



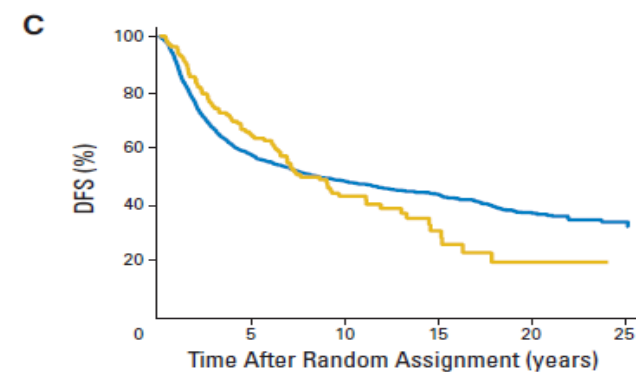
No. at Risk - All patients

Lobular	767	517	255	110	37	4
Ductal	8,607	5,307	2,866	1,254	537	86



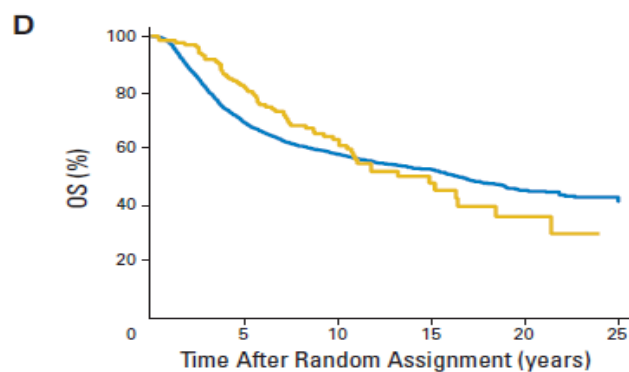
No. at Risk - All patients

Lobular	767	640	360	152	56	8
Ductal	8,607	6,599	3,647	1,670	730	122



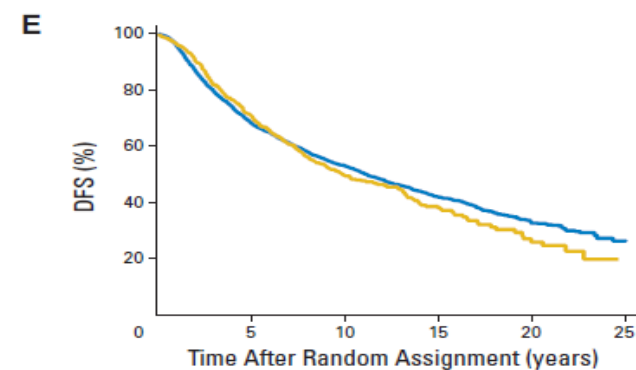
No. at Risk - ER-Negative

Lobular	133	85	38	13	4	0
Ductal	2,719	1,524	862	387	170	19



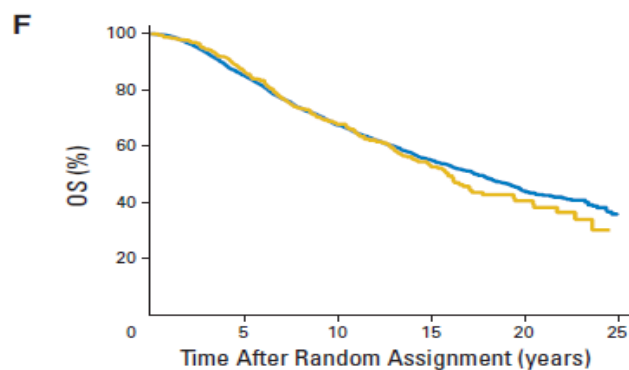
No. at Risk - ER-Negative

Lobular	133	108	56	19	6	1
Ductal	2,719	1,830	1,043	486	216	28



No. at Risk - ER-Positive

Lobular	586	397	193	80	23	0
Ductal	5,123	3,346	1,684	642	213	20



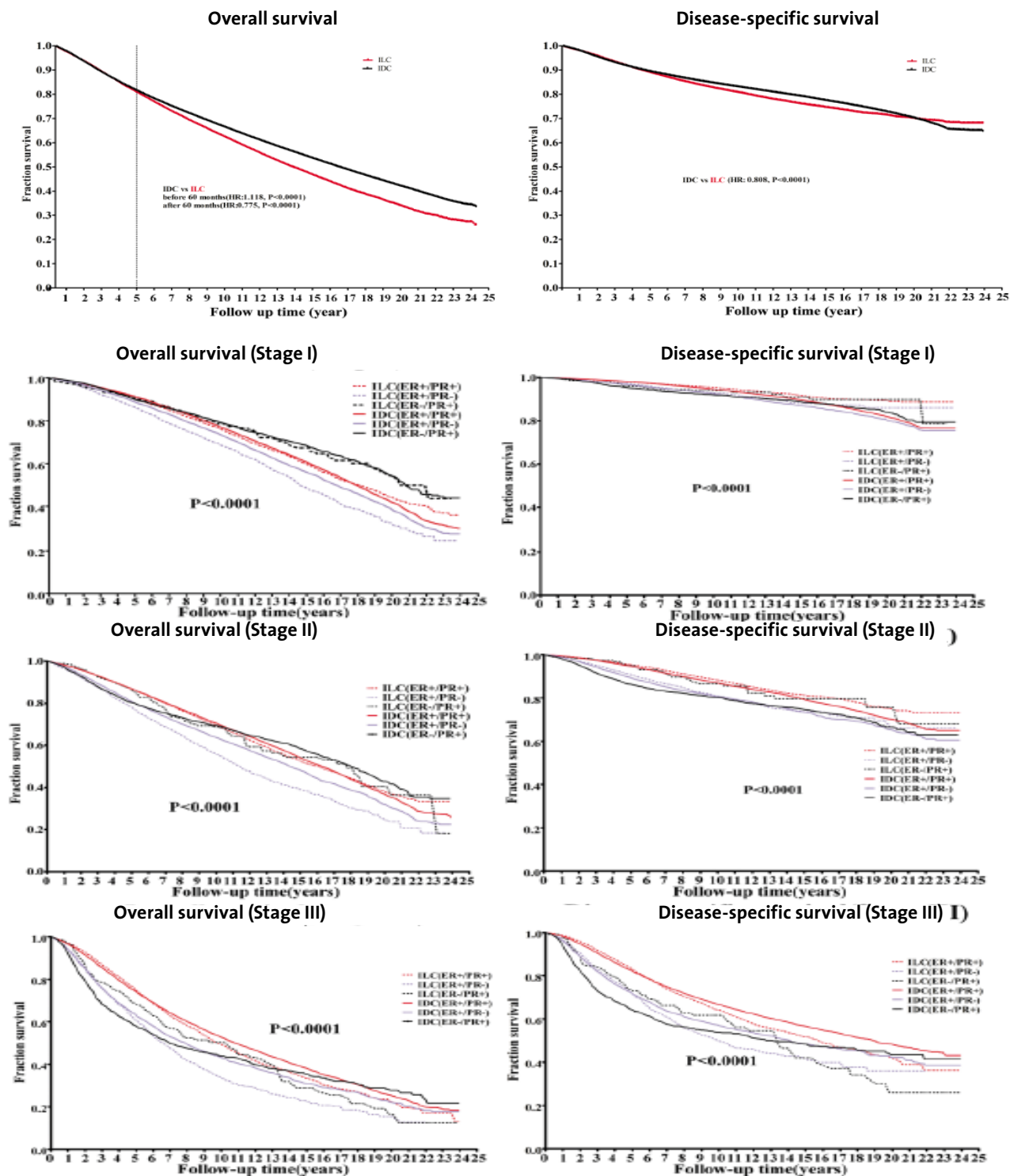
No. at Risk - ER-Positive

Lobular	586	493	271	112	37	2
Ductal	5,123	4,200	2,192	893	313	36

Nota: Resultado combinado de 15 ensayos internacionales de grupos de estudio clínico de cáncer de mama.

Fuente: Pestalozzi BC, David Zahrieh, Elizabeth Mallon *et al.* Distinct clinical and prognostic features of infiltrating lobular carcinoma of the breast: combined results of 15 International Breast Cancer Study Group clinical trials. *J Clin Oncol* 2008; 26 (18): 3006-14.

V. Carcinoma Lobulillar Invasivo de mama. Sobrevida global y específica. Cheng *et al.*



Fuente: Chen Z, Yang J, Li S *et al.* Invasive lobular carcinoma of the breast: A special histological type compared with invasive ductal carcinoma. *PLOS ONE Journal* 2017 September 1. <<https://doi.org/10.1371/journal.pone.0182888>>

VI. Cáncer Lobulillar Invasivo versus Cancer Ductal Invasivo. Comparación de resultados por Estadios. Wasif *et al.*

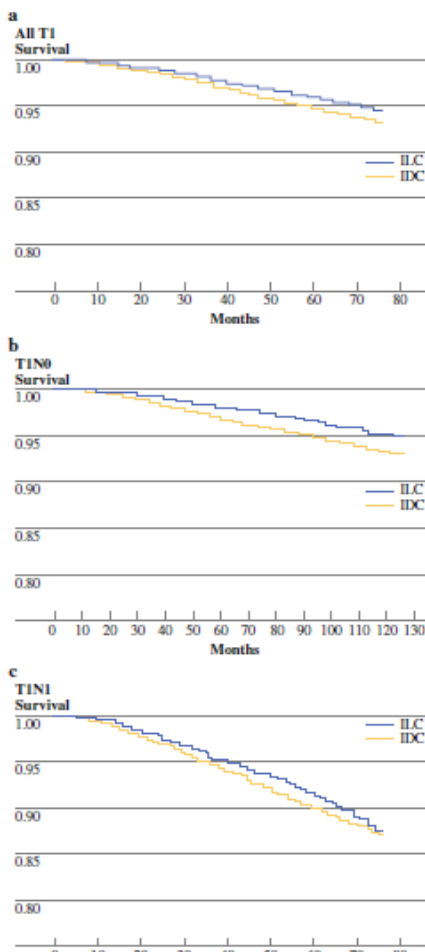


FIG. 1 Kaplan-Meier survival curves matched by T1 and N stage. a All T1 (IDC = 134,124; ILC = 12,763), b T1N0 (IDC = 91,671; ILC = 8873), c T1N1 (IDC = 28,769; ILC = 2450)

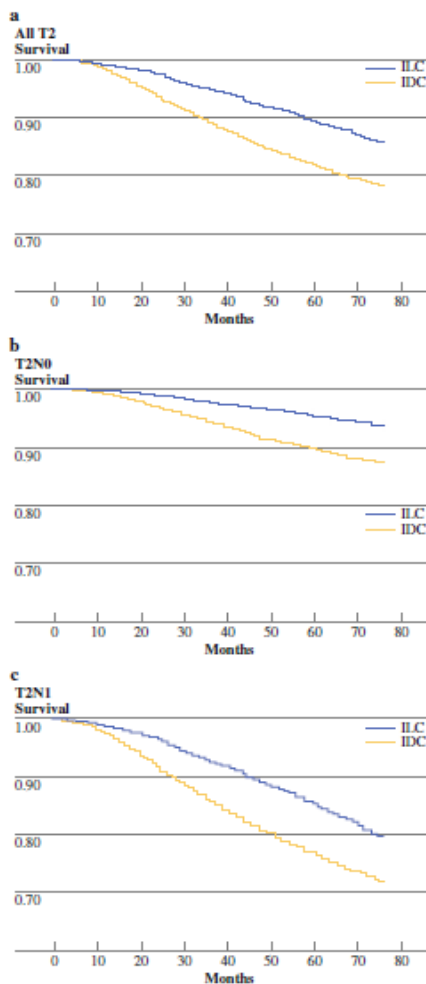


FIG. 2 Kaplan-Meier survival curves matched by T2 and N stage. a All T2 (IDC = 55,969; ILC = 7398), b T2N0 (IDC = 24,206; ILC = 3401), c T2N1 (IDC = 27,839; ILC = 3408)

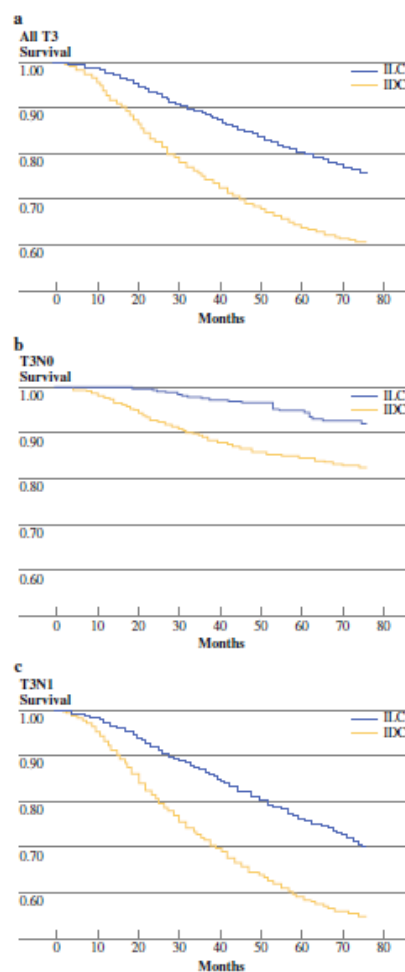
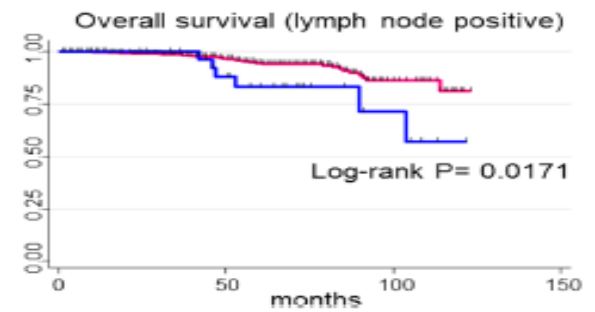
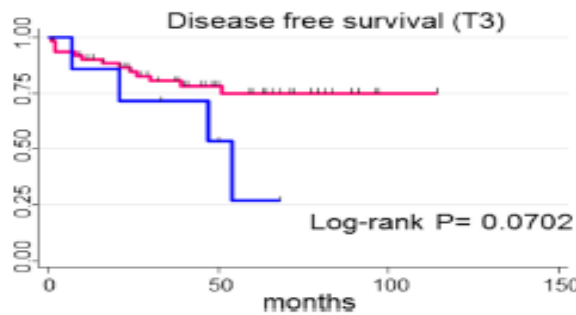
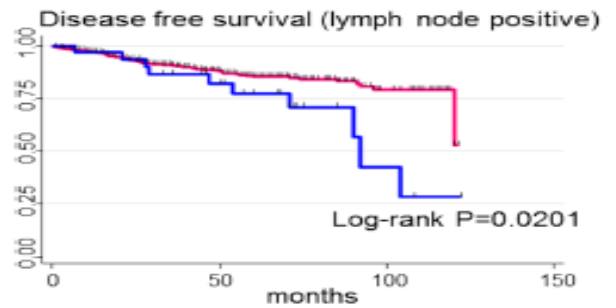
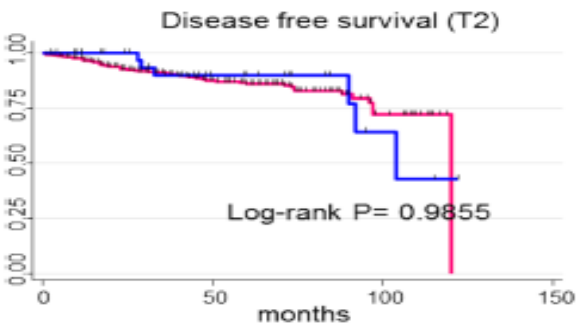
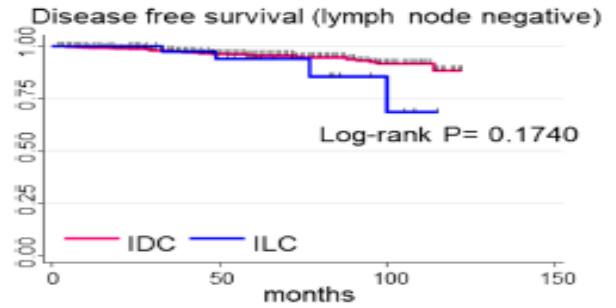
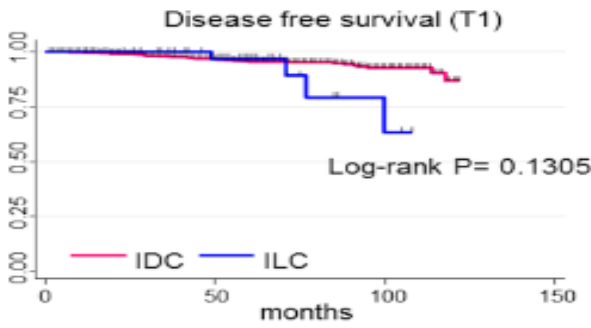
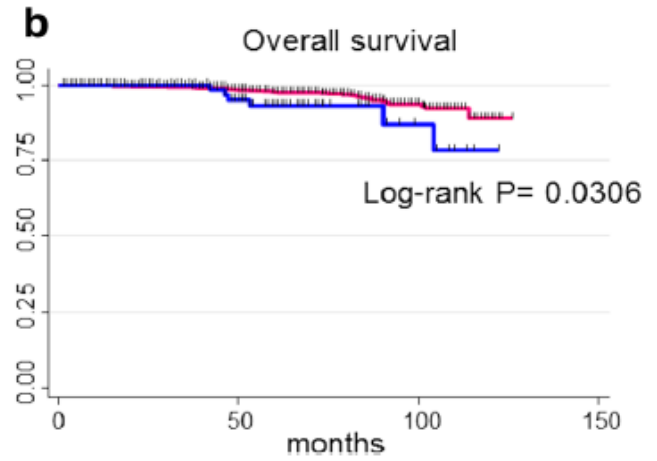
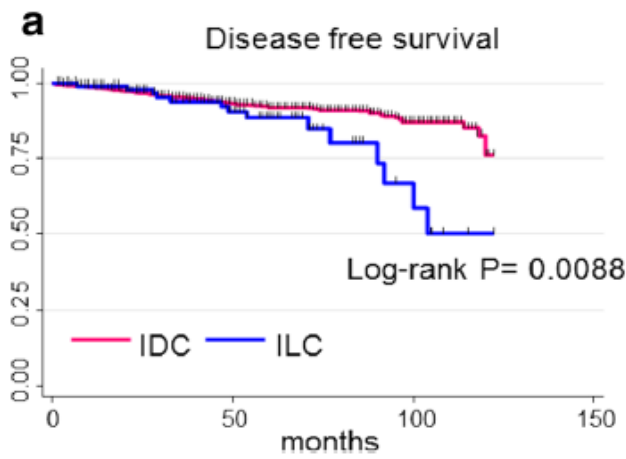


FIG. 3 Kaplan-Meier survival curves matched by T3 and N stage. a All T3 (IDC = 7936; ILC = 2,134), b T3N0 (IDC = 1836; ILC = 516), c T3N1 (IDC = 5119; ILC = 1461)

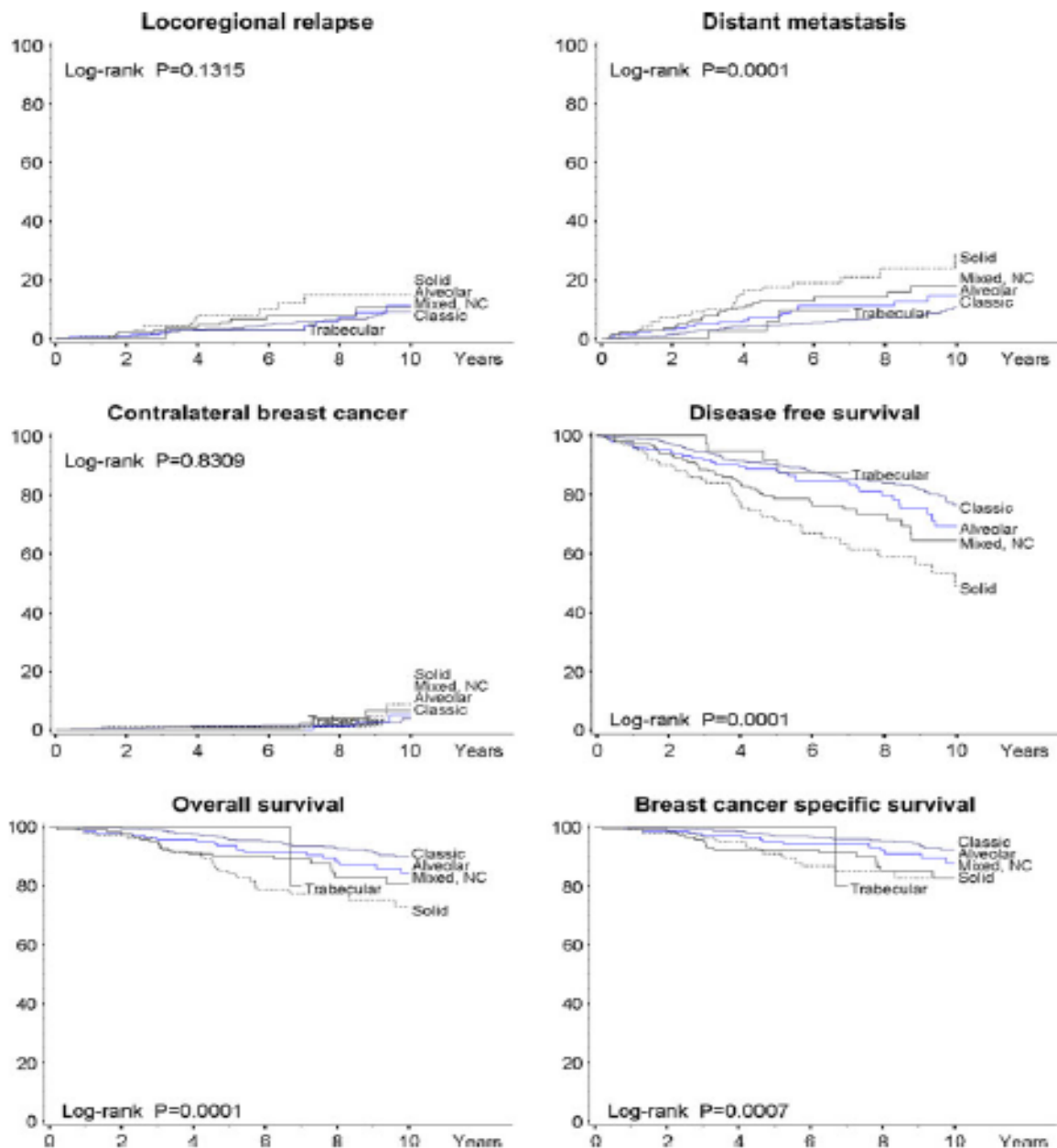
Nota: La SLE a 5 años fue de 90% para las pacientes con CLI vs 88% CDI (p<0,001).

A mayor tamaño tumoral las diferencias fueron más pronunciadas.

Fuente: Wasif N, Maggard MA, Ko CY, Giuliano AE *et al.* Invasive lobular vs. Ductal breast cancer: a stage-matched comparison of outcomes. *Ann Surg Oncol* 2010; 17 (7): 1862-69.



Fuente: Adachi Y, Ishiguro J, Kotani H *et al.* Comparison of clinical outcomes between luminal invasive ductal carcinoma and luminal invasive lobular carcinoma. *BMC Cancer* 2016; 16: 248.



Notas:

981 pacientes con CLI.

pT1-3, pN1-3 M0.

Seguimiento 7,4 años.

Diferentes resultados según subtipo histológico.

Peor pronóstico en variantes sólidas y mixtas.

Fuente: Iorfida M, Maiorano E, Orvieto E *et al.* Invasive lobular breast cancer: Subtypes and outcome. *Breast Cancer Res Treat* 2012; 133: 713-723.

DEBATE

Dr. Billinghamurst: ¿Discriminan en algún momento los pleomórficos de los lobulillares?

Dra. Echegaray: Sí, no estaba presentado el gráfico; excluimos los pleomórficos y no hubo diferencias tampoco en sobrevida. De todas maneras, fue solo un 15% del total. De ese 11%, un 15% fue solo pleomórfico; los excluimos pero no hubo diferencias tampoco.

Dra. Frahm: Vos dijiste que había varios que no se habían clasificado o categorizado. Supongo que esos habrán sido de la primera época.

Dra. Echegaray: Exactamente, todos antes del año 2000.

Dra. Frahm: Creo que hoy un tumor no puede salir en el informe sin la graduación.

Dra. Echegaray: La mayoría fue de los de 1990 a 2000, de los que no estaban graduados y no eran patólogos que se dedicaran a patología mamaria.

Dra. Frahm: Sean patólogos mamarios o no mamarios, el carcinoma debe tener una graduación; eso lo tienen que exigir ustedes siempre que se haga en el informe.

Dra. Echegaray: Eso es de la primera etapa del estudio.

Dra. Frahm: ¿No todos fueron vistos por los mismos patólogos?

Dra. Echegaray: En la primera etapa no. Desde 2010 hasta ahora, son solo 2 patólogas las que están haciendo el estudio en nuestra unidad.

Dra. Frahm: Porque en el tema de categorizarlo como lobulillar o ductal a veces la reproducibilidad interobservadora entre los patólogos no es tan fiel. El lobulillar es un tumor desafiante; vale la pena seguir viendo cómo se lo puede encarar.