

11201



UNIVERSIDAD NACIONAL AUTONOMA DE MEXICO 46

DIVISION DE ESTUDIOS DE POSGRADO
FACULTAD DE MEDICINA
INSTITUTO MEXICANO DEL SEGURO SOCIAL
DELEGACION No. 3 DEL DISTRITO FEDERAL
HOSPITAL DE ESPECIALIDADES
CENTRO MEDICO NACIONAL SIGLO XXI

LESIONES LOBULILLARES PRECURSORAS Y CARCINOMA
LOBULILLAR INFILTRANTE. ESTUDIO CLINICO-PATOLOGICO
DE 61 CASOS

T E S I S

QUE PRESENTA:
DRA. MONICA VELASCO JIMENEZ
PARA OBTENER EL DIPLOMA EN LA
ESPECIALIDAD DE ANATOMIA PATOLOGICA



ASESOR DE TESIS: DRA. ISABEL ALVARADO CABRERO

MEXICO, D. F.

TESIS CON FALLA DE ORIGEN

2003

A



Universidad Nacional
Autónoma de México



UNAM – Dirección General de Bibliotecas
Tesis Digitales
Restricciones de uso

DERECHOS RESERVADOS ©
PROHIBIDA SU REPRODUCCIÓN TOTAL O PARCIAL

Todo el material contenido en esta tesis esta protegido por la Ley Federal del Derecho de Autor (LFDA) de los Estados Unidos Mexicanos (México).

El uso de imágenes, fragmentos de videos, y demás material que sea objeto de protección de los derechos de autor, será exclusivamente para fines educativos e informativos y deberá citar la fuente donde la obtuvo mencionando el autor o autores. Cualquier uso distinto como el lucro, reproducción, edición o modificación, será perseguido y sancionado por el respectivo titular de los Derechos de Autor.

**TESIS
CON
FALLA DE
ORIGEN**



DOCTOR

ANTONIO CASTELLANOS OLIVARES

JEFE DE LA DIVISION DE EDUCACION E INVESTIGACION EN SALUD

HOSPITAL DE ESPECIALIDADES , CMN SIGLO XXI



DOCTORA

MARIA DE LOURDES CABRERA MUÑOZ

PROFESOR TITULAR DEL CURSO DE ANATOMIA PATOLOGICA

HOSPITAL DE ESPECIALIDADES , CMN SIGLO XXI.

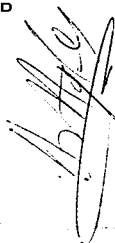


DOCTORA

ISABEL ALVARADO CABRERO

JEFE DEL SERVICIO DE ANATOMIA PATOLOGICA

HOSPITAL DE ONCOLOGIA , CMN SIGLO XXI.



TESIS CON
FALLA DE ORIGEN

OCT 2003

B

REGISTRO NACIONAL DE TESIS DE ESPECIALIDAD

Delegación No 1 Unidad de adscripción HOSPITAL DE ESPECIALIDADES
CMN SIGLO XXI.

Autor:

Apellido VELASCO Materno JIVENEZ Nombre MONICA

Matricula 11527854 Especialidad ANATOMIA Fecha Grad. 29 /02/ 2004
PATOLOGICA

Asesor:

Apellido ALVARADO Materno CABRERO Nombre ISABEL

Matricula 7861761 Especialidad ANATOMIA Registro 39 HO 02
PATOLOGICA

Título de la Tesis:

Lesiones lobulillares precursoras y carcinoma lobulillar infiltrante .

Resumen

ANTECEDENTES:

Las lesiones lobulillares precursoras son la hiperplasia lobulillar leve, moderada, acentuada y el carcinoma lobulillar in situ, dichas lesiones pueden dar origen a lesiones invasoras de tipo ductal o lobulillar. El carcinoma lobulillar infiltrante tiene diversos subtipos los cuales pueden ocasionar problemas de reconocimiento morfológico. MATERIAL Y METODOS: Se revisaron 90 casos con diagnóstico de carcinoma lobulillar infiltrante en el Servicio de Patología del CMN Siglo XXI. RESULTADOS: Se observó que 15 casos tuvieron diagnóstico erróneo, 8 se diagnosticaron como mixto, y 6 más como carcinoma híbrido. CONCLUSIONES: El carcinoma lobulillar infiltrante ocupó el 20% de los carcinomas mamarios, la edad promedio fue de 57 años. El subtipo más frecuente fue el tipo clásico. El pronóstico estuvo en relación con el estadio y subtipo histológico.

Palabras Clave

1) Lesiones 2) Lobulillares 3) Precursoras
 4) Carcinoma 5) Infiltrante Pags 25 Ilus 8

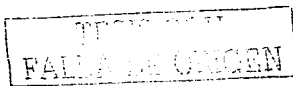
Indicar el Numero real de paginas en el rubro correspondiente sin las dedicatorias ni portada.)

Para ser llenado por el Jefe de Educacion e Investigacion Medica.

Tipo de Investigacion: C1

Tipo de Diseño: C17

Tipo de Estudio: TE 3a



C

DEDICO ESTA TESIS CON MUCHO CARIÑO AL MOTOR QUE ME IMPULSA CADA DÍA A
SUPERARME MIS HIJOS FERNANDO Y NOÉ

CON TODO MI CARIÑO Y GRATITUD A MIS PADRES , A JAVIER MI ESPOSO Y FIDE QUE ME
APOYARON INCONDICIONALMENTE EN ESTE SUEÑO QUE ESTA A PUNTO DE REALIZARSE.

TESIS CON
FALLA DE CALIFICACION

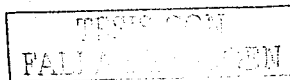
D

AGRADEZCO A DIOS QUE ME DIERA LA FORTUNA DE SER ESCOGIDA PARA REALIZAR LO QUE EN REALIDAD ME GUSTA

AGRADEZCO A TODAS LAS PERSONAS QUE HICIERON POSIBLE LA PRESENTE .

AGRADECIMIENTO A MIS MAESTROS Y A LA DRA. CABRERA QUE SIN SU TIEMPO, PACIENCIA Y DEDICACIÓN NO HUBIERA PODIDO SEGUIR ESTE CAMINO

AGRADECIMIENTO A MIS COMPAÑEROS POR ACOMPAÑARME Y BRINDARME SU AMISTAD



E

UN AGRADECIMIENTO ESPECIAL A LA DRA ISABEL ALVARADO YA QUE ELLA CONTAGIA EL DESEO DE LA INVESTIGACION Y POR PERMITIRME TRABAJAR A SU LADO.

TRABAJO CON
FALLA DE CALIDAD

F

INDICE :	PAGINA
1.-ANTECEDENTES	1
2 -PLANTEAMIENTO DEL PROBLEMA	5
3 -HIPOTESIS	5
5.-OBJETIVOS	6
6 - MATERIAL Y METODOS	6
6 -RESULTADOS	8
7 TABLAS	12
8 -DISCUSION	20
9 -CONCLUSIONES	21
10 -BIBLIOGRAFIA	23
11 -FOTOGRAFIAS	26

TRABAJO CON
FALLA EN EL TIEMPO

G

ANTECEDENTES :

Las lesiones lobulillares precursoras se clasifican de la siguiente manera : Hiperplasia lobulillar y carcinoma lobulillar in situ

HIPERPLASIA LOBULILLAR LEVE (HL 1) : Se caracteriza por un parcial o completo reemplazo de células epiteliales normales de los acinos por células neoplásicas en uno o mas lóbulos con una apariencia uniforme y sin distender la luz acinar.

HIPERPLASIA LOBULILLAR MODERADA (HL2) : Esta es una proliferación más abundante similar a HL1 pero distiende algunas porciones del acino y estas proliferaciones están separadas unas de otras por la persistencia del estroma lobular

HIPERPLASIA LOBULILLAR ACENTUADA (HL3) : Se subdivide a su vez en dos tipos

Tipo 1: Esta proliferación de células epiteliales es similar a la encontrada en HL1 y HL2 pero las células epiteliales son atípicas. La importancia reside en la distensión acinar y el punto es que el acino tiene una apariencia confluyente. El estroma acinar no es aparente

Tipo 2 Esta variante muestra células en anillo de sello. Esta variante no muestra distensión acinar. (1)

CARCINOMA LOBULILLAR IN SITU (CLIS) : Fue descrito en 1941 por Foote y Stewart como una proliferación en una o mas terminaciones ductolobulares caracterizada por una población uniforme de pequeñas células cohesivas distribuidas en un patrón sólido mostrando oclusión con o sin distensión que afecta los acinos. Esta lesión fue descrita en dos series de 300 pacientes tratadas con mastectomía. Se observó en estas series que el carcinoma lobulillar in situ es regularmente un hallazgo morfológico sin un aspecto clínico característico. (2)

La frecuencia de neoplasia lobular o CLIS es de 0.3 a 3.8% de todas las biopsias de mama o hasta en un 1.5% de todas las lesiones realizadas con un diagnóstico de sospecha de benignidad. (3)(4)

Wheeler y Entertine notaron que la hiperplasia lobulillar atípica se observó en 0.4 % de biopsias de pacientes y el CLIS se encontró en 0.8% de un 100% (5)

La edad de aparición de la neoplasia lobular vario de 15 a 90 años con una edad promedio de 43.9 años a 50.2 años



La edad promedio de CLIS fue de 44-46 años que es 10 años más jóvenes que la edad promedio de pacientes con carcinoma ductal infiltrante y 15 años más jóvenes que mujeres con carcinoma lobulillar infiltrante (6,7,8). La mayoría de las pacientes son premenopausicas en un 80(9) a 89% (10), de las lesiones que se presentan en mujeres menores de 54 años. Estas lesiones son generalmente focales o multicéntricas y frecuentemente son bilaterales (11,12). Urban observó la bilateralidad en 10 de 22 pacientes quienes presentaron CLIS en mama; el 90% correspondió a CLIS (13). Se observó que en un periodo de 20 años según hallazgos de autopsia, un tercio de las lesiones progresaron a carcinoma invasor de tipo lobulillar u otro tipo histológico (14).

Por lo general es una lesión que hasta el momento no se ha indicado tratamiento inmediato pese a los hallazgos ya descritos pero por muchos años se ha considerado al Carcinoma Lobulillar in situ un factor de riesgo para el desarrollo de cancer invasor de mama (15) con morfología ductal o lobulillar. Se han realizado diversos estudios para demostrar esta teoría uno de los más sobresalientes es un estudio realizados en las Fuerzas Armadas en el Departamento de patología Ginecológica y de mama. Se estudiaron 775 casos de Hiperplasia lobulillar (HL) separandose en 3 grupos usando la gradificación de HL 1, 2 y 3 de 775 casos, 90% calificaron para HL2 con el otro 20% una mezcla de HL1 y 3. De estos 163 casos fueron únicamente HL y 140 tuvieron carcinoma invasor asociado. El resto 472 se asociaron a diferentes grados de Neoplasia intraepitelial ductal (DIN). La frecuencia de asociación con carcinomas invasores (lobulillares y ductales) se incremento de 14% en HL1 a 23% en el HL 3. La asociación entre el carcinoma lobulillar invasor se incremento dramáticamente de 11% en HL1 a 86% en el HL3 (16).

CARCINOMA LOBULLILLAR INFILTRANTE

El carcinoma lobulillar infiltrante fue reconocido por Cornil y Waldeyer en 1860(17, 18). El carcinoma lobulillar infiltrante ocurre en un 0,7% a 15% de todos los carcinomas invasores de mama (19). Las pacientes tienen un rango de edad de 26 a 86 años con una media de 45-57 años (20,21, 22). Clínicamente son tumores con patrón sólido con una masa bien definida aunque en un 36-65% (23) las lesiones fueron no palpables. Mastográficamente se observan lesiones sólidas bien definidas pero en ocasiones el patrón de crecimiento difuso de la neoplasia no da lugar a una imagen mastográfica característica.



SUBTIPOOS MORFOLOGICOS DE CARCINOMAS LOBULILLARES :

Clásico

Sólido

Alveolar

Pleomórfico

Con células en anillo de sello

Tubulobular

Histiocitoide

Apocrino

Mixto (24)

La gradificación de estas lesiones se realiza con el uso de la escala de Scarff Bloom and Richardson basado en el grado nuclear y formación de tubulos . se describe a continuación(25)

	1	2	3
Diferenciación	Tubulos abundantes	Intermedio	Sin tubulos.
Anisonucleosis	Leve o ausente	Intermedio	Intenso
Mitosis (objetivo 40 x)	Menos de 1 por campo	2 por campo	Más de 2 por campo

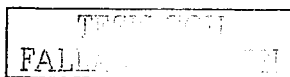
Según esta gradificación 13% de las lesiones se clasifican en grado 1, 75% en grado 2 y 12% en grado 3 (26)

Dada la importancia de distinguir entre una y otra lesión ya sea de tipo ductal o lobulillar y que en ocasiones es difícil hacer el diagnóstico diferencial en bases morfológicas se ha descubierto que una herramienta valiosa es la inmunohistoquímica con la realización de las E cadherinas. Las E cadherinas son receptores de adhesión célula-célula que tienen un rol importante durante el desarrollo embrionario en el adulto en mantener la arquitectura del tejido (27) Diversos tipos de E cadherinas se han identificado

Se ha observado que la disminución en la expresión de E cadherinas en el carcinoma lobulillar in situ es un factor pronostico para carcinoma infiltrante .



En un estudio realizado par observar la diferencia entre la expresión de carcinomas ductales y lobulillares se observó tres patrones diferente de inmunorreacción 1 .- Falta completa de tinción de la membrana observado en los carcinomas lobulillar 2 expresión uniforme de la membrana observado en los carcinomas Ductales y 3 focal cuando la lesión tuvo componentes mixtos (28)



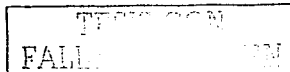
PLANTEAMIENTO DEL PROBLEMA

La neoplasia lobulillar preinvasora funge como un marcador biológico que puede predecir la presencia de una futura neoplasia invasora. En nuestro medio no se ha hecho un análisis morfológico que investigue las lesiones asociadas a las neoplasias lobulillares preinvasoras que pudieran en un momento dado ayudar a comprender mejor la naturaleza biológica de estas lesiones.

El carcinoma lobulillar infiltrante puede tener características epidemiológicas propias. En nuestra población de pacientes sin embargo este aspecto no ha sido estudiado. Existen varios casos de pacientes jóvenes (menores de 40 años) con carcinoma lobulillar y una evolución muy agresiva de la enfermedad. Por un lado sabemos que en México la tendencia del carcinoma mamario es a presentarse en mujeres una década más jóvenes que lo reportado en la literatura Inglesa y por el otro no sabemos la frecuencia del carcinoma lobulillar infiltrante en este grupo etareo.

HIPÓTESIS

- Las neoplasias lobulillares precursoras se asocian con otro tipo de lesiones precursoras de tipo ductal así como lesiones invasoras ductales.
- Los carcinomas lobulillares infiltrantes representan tal vez un tipo de carcinoma más agresivo cuando se presentan en pacientes menores de 40 años.
- Los subtipos de carcinoma lobulillar invasor más agresivos son el carcinoma lobulillar con células en anillo de sello y pleomórfico.
- El Carcinoma lobulillar de los subtipos sólido, pleomórfico e histiocitoide representan un resto diagnóstico.
- Existe un grupo de neoplasias híbridas en el que la morfología observada no basta para un diagnóstico correcto, es necesario el uso de inmunohistoquímica con E-cadherinas.



OBJETIVOS

- A) Analizar la morfología de neoplasias lobulillares preinvasoras y su asociación con otras lesiones precursoras
- B) Investigar la frecuencia, características clínicas, epidemiológicas y morfológicas del carcinoma lobulillar infiltrante en nuestro medio.

MATERIAL Y METODOS :

Diseño del estudio : El presente es un estudio de tipo retrospectivo, transversal, descriptivo observacional

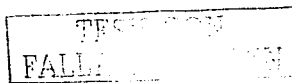
Universo de trabajo : Se buscaron todos los casos con diagnóstico histopatológico de HIPERPLASIA LOBULILLAR, CARCINOMA LOBULILLAR in situ o invasor de mama emitidos entre el 2000-2002 en el servicio de Anatomía Patológica en el Hospital de Oncología de CMN SXXI, IMSS

Variables :

- a) Variable independiente: Diagnóstico histopatológico de CARCINOMA LOBULILLAR de glándula mamaria
- b) Variables dependientes: Edad, número de biopsias o piezas quirúrgicas recibidas en el Servicio de Anatomía Patológica, tamaño del tumor, localización del tumor, diagnóstico morfológico inicial, metástasis a ganglios, lesión precursora, tratamiento, diagnóstico morfológico final.
- c) Variables de confusión: Diagnóstico morfológico inicial de CARCINOMA LOBULILLAR de mama, diagnóstico morfológico de CARCINOMA MIXTO carcinoma ductal y lobulillar

Selección de la muestra

- a) Tamaño de la muestra : 90 casos con diagnóstico morfológico de CARCINOMA LOBULILLAR realizado en el servicio de Anatomía Patológica entre el 2000-2002, en el Hospital de Oncología de CMN SXXI, IMSS.
- b) Criterios de inclusión: Casos con diagnóstico morfológico de CARCINOMA LOBULILLAR de mama in situ o invasor

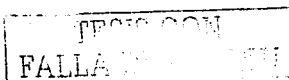


c) Criterios de exclusión : Casos que en la revisión por los investigadores! la lesión morfológica no correspondiera a CARCINOMA LOBULILLAR de mama y se clasificó como otra lesión.

d) Criterios de no inclusión : Casos de carcinoma de mama que presentaron diagnóstico morfológico inicial de otra lesión diferente a CARCINOMA LOBULILLAR.

Procedimientos : Revisamos el archivo del servicio de Anatomía Patológica del departamento de Patología quirúrgica del Hospital de Oncología de CMN SXXI y seleccionamos los casos con diagnóstico morfológico de CARCINOMA LOBULILLAR de mama emitidos entre el 2000-2002, se recuperaron las laminillas y bloques de parafina correspondientes. Registramos el nombre, la afiliación, edad, número de biopsias o piezas quirúrgicas recibidas en el Servicio de Anatomía Patológica, tamaño del tumor, localización del tumor, diagnóstico morfológico inicial, metástasis a ganglios, lesión precursora, tratamiento, diagnóstico morfológico final. Las laminillas se revisaron por una Patóloga del Servicio (ACI) y el residente de tercer año (VJM)

CONSIDERACIONES ETICAS : Al tratarse de un estudio observacional que se realizó en el material de patología quirúrgica de archivo, no es necesario el consentimiento del paciente.



RESULTADOS:

Se revisaron un total de 90 casos con diagnóstico inicial de carcinoma lobulillar infiltrante, no se identificaron casos con diagnóstico de hiperplasia lobulillar o carcinoma lobulillar in situ como diagnóstico único. Identificándose diagnósticos erróneos en un total de 15 casos (16.6%) Los cuales se excluyeron del estudio. (TABLA 1)

En 8 casos la lesión compartió características morfológicas con carcinoma ductal infiltrante. Y en 6 casos la lesión fue de características híbridas (TABLA 2)

EDAD:

La edad vario según el componente histológico mostrado, observándose que el carcinoma lobulillar infiltrante se presentó en mujeres más jóvenes que en el carcinoma mixto y el carcinoma híbrido. (TABLA 3)

SUBTIPO HISTOLOGICO

Los carcinomas lobulillares puros encontrados fueron un total de 61 casos, de los cuales 44 casos mostraron

un solo patrón morfológico observándose que el subtipo más frecuente fue el carcinoma clásico con 19 casos

seguido por el subtipo clásico con 15 casos, 17 mostraron dos o más subtipos morfológicos (TABLA 4)

La combinación observada más frecuentemente fue de clásico asociado a sólido y sólido con células en anillo

sello (TABLA 5)

HISTORIA FAMILIAR:

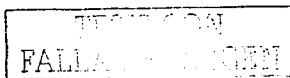
Se identificó historia familiar en 10 pacientes con edad promedio de aparición de 47 años (TABLA 6)

TAMAÑO DEL TUMOR:

Las características del tumor en cuanto a tamaño variaron de 1 a 14 cm, con una media de 3.7 cm. En 9 pacientes no se consignó en el expediente debido a solo toma de biopsia. La localización más frecuente fue en

la mama izquierda con predilección del cuadrante superior izquierdo. Se observó bilateralidad en dos pacientes

y multifocalidad en 7 pacientes. (TABLA 7) La mayoría de los casos se presentaron con un patrón de crecimiento en masa en un total de 52 casos.



GRADO HISTOLOGICO:

En cuanto al grado histológico según la escala de Scarff Bloom and Richardson se observó que cinco pacientes

presentaron un grado I , 54 un grado nuclear II y 2 pacientes un grado III

LESIONES PRECURSORAS

Las lesiones precursoras que se pusieron de manifiesto en las pacientes con carcinoma lobulillar se catalogaron como mixtas en 3 casos , Hiperplasia lobulillar leve(HL I) 5 casos, hiperplasia lobulillar moderada

(HL II) 6 casos, hiperplasia lobulillar acentuada(HL III) en 1 caso, Carcinoma lobulillar in situ en 3 casos , (FIGURAS 1 Y 2)

Hiperplasia ductal leve 3 casos , hiperplasia ductal moderada 2 casos. El hallazgo mastográfico más frecuente

fue clase IV según BIRADS

TRATAMIENTO:

El tratamiento efectuado fue en la mayoría de las pacientes de mastectomía radical modificada, en un número

de 5 pacientes como único tratamiento se acompañó de radioterapia en 20 pacientes, en 10 se ofreció además

quimioterapia dos pacientes abandonaron el tratamiento. En un total de 18 pacientes no fue practicada la

mastectomía dado el estadio y la no aceptación del procedimiento, en un total de 8 pacientes se combinaron

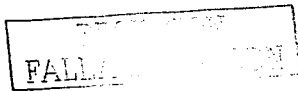
los tres procedimientos (TABLA 8)

DISTRIBUCIÓN POR ESTADIOS:

El estadio I se encontró en 4 casos, el IIA en 9 casos , IIB 15 casos , III A 6 casos, III B 2 casos , y el estadio IV se observó en 11 casos. En 14 casos no se consignó.

SEGUIMIENTO:

En el seguimiento que fue a dos años en las paciente se observó que 20 pacientes (43 %) murieron por la enfermedad , con metástasis en cerebro en 4 pacientes ,4 con metástasis a hueso , 2 con metástasis hepáticas y 1 paciente con metástasis a órbita , libres de enfermedad se encuentran 18 pacientes (19%) ,



en 18 pacientes (19%) no se llevo a cabo el control en el Hospital. (TABLA 8)

PROBLEMAS DIAGNOSTICOS:

El diagnóstico fue confundido entre el lobulillar y ductal debido a que de las 8 pacientes tenían radioterapia previa . factor que desencadenaba la fibrosis alrededor de los conductos y formaba artificios creciendo una morfología en filas indias

En 20 casos se presentaron diferentes problemas de diagnóstico . En 6 pacientes la mama estaba endurecida en su totalidad y en la mastografía se apreció una proliferación de tejido fibroso con muy escasas células sospechosas pero no concluyentes de malignidad (Figuras 3) La mastectomía de estos casos mostro grupos multicentricos de células neoplásicas pequeñas, plasmocitoides. . inmersos en un estroma fibroso de toda la mama

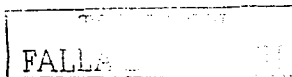
CAUSAS DE PROBLEMAS DIAGNÓSTICOS

- Bccsía no representativa
- Escaso material
- Paciente joven con parenquima denso
- Neoplasia solida
- Crecimiento rapido de la tumoración

En un caso se realizó el diagnóstico erróneo de carcinoma poco diferenciado . En la re-evaluación se diagnóstico carcinoma lobulillar infiltrante del subtipo pleomorfo (FIGURAS 4 Y 5) En 3 casos de neoplasias sólidas el diagnóstico diferencial fue de CARCINOMA VS LINFOMA . Posterior a la realización de inmunohistoquímica se realizó el diagnóstico de CARCINOMA LOBULILLAR SOLIDO (FIGURA 6)

En 5 casos el ganglio centinela en el estudio transoperatorio se diagnóstico como negativo debido a células poco perceptibles . pequeñas y subcapsulares que remedaban macrófagos, en el estudio definitivo se corroboró enfermedad metastásica

El carcinoma lobulillar infiltrante del subtipo de células en anillo de sello puede confundirse con metástasis de carcinoma poco diferenciado del tracto gastrointestinal . (FIGURA 7)



La variante histiocitoide presenta células con un citoplasma espumoso, histiocitoide y/o rico en lípidos .
Las células malignas recuerdan histiocitos espumosos , pueden remedar un proceso inflamatorio crónico
(FIGURA 8)

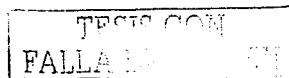


TABLA 1 CASOS CON DIAGNOSTICO ERRÓNEO INICIAL DE CARCINOMA LOBULILLAR.

DUCTALES	12
ADENOSIS	1
CARCINOMA PAPILAR	1
PRODUCTOR DE MATRIZ	1
TOTAL	15 CASOS

TESIS CON
FALLA DE DIAGNÓSTICO

TESIS CON
FALLA DE ORIGEN

TABLA 2 CARCINOMAS MIXTOS E HÍBRIDOS

NUM CASO/F	EDAD AÑOS	+ TAMANO CM	LOCALIZACION	BILAT	MU	ESTADIO	LESION PRECURSORA	SEGUIMIENTO	TRATA.
1	45	M 3 Y 1	IZO	NO	SI	IIB	NO	LE	MAST RT
2	73	H 0 4 Y 0 7	INFEXT DER	NO	SI	IIIB	CISD CRIB	LE	MAST/QX
3 F	50	H 4 Y 2	DER	SI	NO	IIIB	NO	DEF	RT
4	55	M 3 7	CSE	NO	NO	IIB	HDII, CISD.	LE	MAST/QX
5	57	M 3 5	CII	NO	NO	III A	NO	SC	MAST/QX
6	52	H 2 8	RETROAR DER	NO	NO	IIIA	NO	SC	MAST
7	53	H 1	RETROARIZO	NO	NO	IIA	NO	LE	MAST
8	46	H 2 3	RETROARIZO	NO	NO	IV	CLIS	DEF METS O	RT
9	73	H 2	RETROARIZO	NO	NO	I	NO	LE	MAST
10	71	M 4	DER	NO	NO	IIIA	NO	SC	MAST
1	58	M 3 5	CIE IZO	NO	NO	IIB	HID III	LE	MAST/RT
2	75	M 2	CSI DER	NO	NO	IA	CISD	LE	MAST
3 F	47	M 2 9 Y 2 5	DER /IZQ	SI	SI	IV	HID II	DEF	MAST
4	55	M 1 7 Y 1 2	DER	NO	NO	IIB	CISD	LE	MAST

F ANTECEDENTES FAMILIARES

CIE CUADRANTE INFERIOR EXTERNO
H HÍBRIDOS
CSI CUADRANTE SUPERIOR INTERNO
M MIXTOS
LE LIBRE DE ENFERMEDAD
INF EXT INFERO EXTERNO
SC SIN CONTINUIDAD
DER DERECHO
DEF DEFUNCION
IZO IZQUIERDO
METS O METASTASIS OSEAS
CRIB : CRIBIFORME

CSE CUADRANTE SUPERIOR EXTERNO
MAST MASTECTOMIA
CII CUADRANTE INFERIOR INTERNO
RT RADIOTERAPIA
RETROAR RETROAREOLAR
QX QUIMIOTERAPIA
MU MULTIFOCALIDAD
HD HIPERPLASIA DUCTAL
CLIS : CARCINOMA LOBULLILLAR IN SITU
CISD : CARCINOMA IN SITU DUCTAL

TABLA 3 : EDAD DE PACIENTES SEGÚN GRUPO DE DIAGNOSTICO :

TIPO DE CARCINOMA	EDAD (AÑOS)	EDAD (AÑOS)	MEDIANA(AÑOS)
LOBULILLAR PURO	27	84	57
MIXTOS	46	76	61
HÍBRIDOS	45	73	56

TABLA 4 : SUBTIPOS MORFOLÓGICOS DE CARCINOMA LOBULILLAR CON UN SOLO PATRON MORFOLÓGICO

CLÁSICO	19
SÓLIDO	15
ALVEOLAR	4
CELULAS EN ANILLO DE SELLO	3
PLEOMORFICO	1
HISTIOCITOIDE	1
TUBULOBULAR	1
2 O MAS SUBTIPOS	17

FALLA EN EL ANÁLISIS

TABLA 5 : SUBTIPOS DE CARCINOMA LOBULILLAR PURO CON 2 O MÁS PATRONES

SUBTIPOS	NÚMERO DE PACIENTES	HISTOLOGICOS
CLÁSICO / PLEOMORFICO	1	
CLÁSICO / CELULAS EN ANILLO DE SELLO	2	
CLÁSICO / ALVEOLAR	2	
SÓLIDO / PLEOMORFICO	2	
CLÁSICO / SÓLIDO / TUBULOBULAR	1	
CLÁSICO / SÓLIDO	4	
SÓLIDO / CELULAS EN ANILLO DE SELLO	3	
SÓLIDO ALVEOLAR	1	
SÓLIDO TUBULOBULAR	1	
PLEOMORFICO / CELULAS EN ANILLO	1	

TABLA 6 EDAD DE APARICION DE CARCINOMA MAMARIO EN MUJERES CON HISTORIA FAMILIAR.

NÚMERO DE PACIENTES	EDAD (AÑOS)	EDAD (AÑOS)	MEDIANA (AÑOS)
10	27	82	47

TEC
FALLA DE

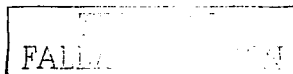
TABLA 7 CARACTERISTICAS DE TAMAÑO , LOCALIZACIÓN , BILATERALIDAD Y MULTIFOCALIDAD.

NUM PACIENTE	TAMAÑO cm	LOCALIZACION	BILATERALIDAD	MULTIFOCALIDAD
1	4	ILCS IZQ	NO	NO
2	3	CSE IZQ	NO	NO
3	3	CSE IZQ	NO	NO
4	*	NSC	NSC	NSC
5	*	CSE IZQ	NSC	NSC
6	3	SUBAREOLAR	NO	NO
7	NSC	IZQ	NO	NO
8	4	CSE DER	NO	NO
9	4 5	CSE IZQ	NO	NO
10	3	SUBAREOLAR	NO	NO
11	2	DER	NO	NO
12	4 2.5 Y 1.5	DER	NO	SI
13	5	DER	NO	NO
14	6	DER	NO	NO
15	9	DER	NO	NO
16	2	DER	NO	NO
17	1.9	DER	NO	NO
18	1.1	IZQ	NO	SI
19	2.9	DER	NO	NO
20	2.5	SUAREOLAR	NO	NO
21	1.5 1.2 Y 1	IZQ	NO	SI
22	5	IZQ	NO	NO
23	2.5	CSI IZQ	NO	NO
24	1 Y 1.4	IZQ	NO	SI
25	1.9	IZQ	NO	NO
26	1	DER IZQ	SI	SI
27	NSC	NSC	NSC	NSC
28	3	ILS IZQ	SI	NO
29	4.5	RETROAREOLAR	NO	NO
30	2	CSE DER	NO	NO

TECNOLOGIA
FALLA D. O. 1981

TABLA 8 CARACTERISTICAS DE GRADO. LESION PRECURSORA . ESTADIO Y SEGUIMIENTO

NUM PACIENTE	SUBTIPO	GRADO DE SBR	LESION PRECURSORA	METS A GANGLIOS	ESTADIO	SEGUIMIENTO
1	PLEOMORFICO / CLASICO	II	CLIS	10/20	II B	SC
2	HISTIOCITOIDE	II	HL II	-	II A	SC
3	SOLIDO	II	SL	0/11	I	LE
4	CLASICO	II	SL	-	IV	DEF METS O
5	CELULAS EN ANILLO DE SELLO	II	HL I	-	NSC	DEF ENF
6	CLASICO/ ANILLO DE SELLO	II	SL	13/16	II B	LE
7	CLASICO/ ALVEOLAR	II	SL	1/21	NSC	LE
8	SOLIDO/ PLEOMORFICO	II	HL II CLIS CDIS	4/16	II B	LE
9	CLASICO	II	SL	8/12	IV	DEF METS O
10	CLASICO /SOLIDO /TUBULO	II	HL II	0/14	II A	LE
11	CLASICO /ANILLO DE SELLO	II	HL I	14/31	IIIA	SC
12	CLASICO	I	HD I	8/21	III A	SC
13	CLASICO	II	SL	-	IV	DEF METS ORBITA
14	CELULAS EN ANILLO DE SELLO	II	SL	-	IV	SC METS O
15	SOLIDO /CLASICO	II	SL	10/24	II B	LE
16	SOLIDO	II	HD	6/21	III B	SC PIEL
17	SOLIDO	II	SL	0/17	IIA	LE
18	CLASICO /SOLIDO	I	SL	0/24	I	SC
19	SOLIDO	II	HL II Y III	0/33	IIA	LE
20	SOLIDO	II	HL II	5/17	IV	DEF METS CE
21	SOLIDO	II	SL	11/33	IIIA	DEF
22	SOLIDO/CELS /PLEOMORFICO	II	SL	7/9	IV	DEF METS CE
23	ALVEOLAR	II	SL	2/12	II B	LE
24	CLASICO	II	SL	-	NSC	SC
25	SOLIDO	II	CLIS	0/10	I	SC
26	CLASICO	II	SL	-	IV	DEF ENF
27	CLASICO	II	HL II	0/16	-	LE
28	CELS ANILLO	II	SL	-	-	DEF ENF
29	SOLIDO /PLEOM	II	HL II	6/11	II B	LE
30	SOLIDO/ANILLO	II	HL II, CLIS	4/16	II B	LE



CONTINUACION TABLA 8: CARACTERISTICAS DE GRADO, LESION PRECURSORA, ESTADIO Y SEGUIMIENTO

NUM PACIENTE	SUBTIPO	GRADO DE SBR	LESION PRECURSORA	METS A GANGLIOS	ESTADIO	SEGUIMIENTO
31	SOLIDO	II	SL	-	III B	SC
32	CLASICO	II	HD II	-	NSC	SC
33	TUBULOLULAR	I	HL I	0/21	II A	SC
34	SOLIDO	II	SL	2/29	II B	SC
35	SOLIDO	II	SL	7/27	II B	LE
36	CLASICO	II	SL	0/17	IV	DEF METS CE
37	CLASICO/ SOLIDO	II	SL	8/17	IIIA	SC
38	CLASICO /ALVEOLAR	II	CDIS	13/32	IV	DEF METS HEP
39	CLASICO	II	SL	4/21	II B	SC
40	CLASICO	II	HL I	0/17	IIA	SC
41	SOLIDO /ALVEOLAR	II	CLIS	8/10	II B	LE
42	CLASICO	II	SL	-	-	SC
43	CLASICO	II	SL	0/22	II B	LE
44	SOLIDO	II	SL	-	IV	DEF PIEL
45	SOLIDO/ TUBULOBULAR	I	SL	17/17	IIIA	SC
46	ALVEOLAR	II	SL	-	NSC	LE
47	SOLIDO	II	HL I	4/17	II B	SC
48	ALVEOLAR	II	SL	0/20	IIA	LE
49	CLASICO	II	SL	0/22	IIA	LE
50	SOLIDO	II	SL	0/17	IIA	LE
51	CLASICO	I	SL	11/21	NSC	DEF ENF
52	CLASICO /SOLIDO	II	SL	5/24	II B	DEF ENF
53	SOLIDO /ANILLO	II	SL	-	NSC	DEF METS O
54	CLASICO	II	SL	-	NSC	DEF ENF
55	SOLIDO	II	SL	5/15	NSC	DEF ENF
56	SOLIDO	III	HD II	-	NSC	DEF ENF
57	PLEOMORFICO	III	SL	-	NSC	DEF
58	CLASICO	II	HL II	9/20	IIIA	SC
59	ALVEOLAR	II	SL	0/20	I	LE
60	CLASICO	II	SL	-	IV	DEF METS HEP
61	PLEOMORFICO/ ANILLO DE S	II	SL	0/15	II B	DEF METS CE

Abreviaturas

SL sin lesion

NSC No se consigno

DEF ENF Defuncion por enfermedad

METS HEP Metástasis hepáticas

SC Sin continuidad

LE Libre de enfermedad

METS CE Metástasis cerebral

METS OS Metástasis óseas

FALLA

DISCUSIÓN:

El carcinoma lobulillar infiltrante representa el 20% de los carcinomas mamarios, en nuestro medio representó el 20% de todos los carcinomas

La edad de presentacion se reporta similar a la del carcinoma ductal infiltrante , en nuestra serie los pacientes tendieron a ser más jóvenes pero la diferencia no fue significativa

Tavassoli y cols reportaron una frecuente asociacion entre lesiones precursoras y carcinomas ductales y lobulillares La frecuencia de asociacion con carcinomas invasores (lobulillares y ductales) se incremento de 14% en HL1 a 23% en el HL 3 La asociacion entre el carcinoma lobulillar invasor se incrementó dramáticamente de 11% en HL1 a 86% en el HL3 (15)

En nuestra serie solo encontramos lesion precursora en 23 casos (37%) es probable que los carcinomas se detectan en estadios avanzados en nuestro medio aunado a que nuestro Hospital es de referencia; Por lo que las lesiones incipientes no se observan con frecuencia

Un grupo poco estudiado de carcinomas son los de tipo mixto (lobulillar y ductal) en nuestra serie encontramos 12 casos que se diagnosticaron inicialmente como carcinomas lobulillares puros, ello nos habla que un solo tipo de celula precursora puede dar lugar al crecimiento de diversos tipos morfológicos de cancer mamario

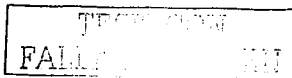
Se han descrito varios subtipos morfológicos para el carcinoma lobulillar infiltrante siendo el más agresivo el carcinoma con células en anillo de sello y el pleomórfico (29)

En nuestra casuística las pacientes con carcinoma con células en anillo de sello mostraron grandes masas tumorales con metastasis en hueso y cerebrales la mayoría murieron de enfermedad.

El estudio mastográfico de los carcinoma lobulillares invasores es variable en ocasiones pueden observarse masas con características francas de malignidad o pueden ser lesiones inadvertidas. En nuestra serie la mayor parte de los pacientes tenían mastografías clasificadas como BIRADS IV.

El carcinoma mamario familiar se presentó en pacientes más jóvenes que el grupo promedio, tuvimos 10 casos de enfermedad familiar con un promedio de edad de 47 años y la enfermedad se mostró más agresiva alcanzando estadios IV de enfermedad.

El carcinoma lobulillar puede representar problemas de diagnóstico, la variante sólida puede confundirse con linfomas. La variante pleomórfica puede confundirse con otro tipo de lesiones poco diferenciadas,



inclusive con metastasis de carcinomas. En otros casos se pueden observar una población paucicelular. En nuestra serie 3 casos se interpretaron inicialmente como linfoma ya que dos pacientes tenían el antecedente, solo después de realizar inmunohistoquímica se pudo resolver el problema diagnóstico. Diez pacientes recibieron quimioterapia neoadyuvante luego de lo cual fueron sometidas a mastectomía, en varios especímenes se presentaron problemas de diagnóstico ya que la neoplasia residual mostraba focos pequeños de enfermedad y las células mostraban cambios secundarios al tratamiento. Existe un grupo de carcinomas con características híbridas es decir aquellas neoplasias en las que resulta difícil el diagnóstico diferencial entre carcinoma ductal y carcinoma lobulillar. En nuestra serie 6 casos fueron de este grupo característico. El uso de E-cadherinas permite resolver esta disyuntiva de diagnóstico ya que en el carcinoma ductal las E-cadherinas son positivas.

CONCLUSIONES:

En nuestro medio el carcinoma lobulillar infiltrante representó el 20 % de los carcinomas mamarios, este dato es igual al reportado en la literatura.

La edad promedio de presentación fue 57 años, con un rango 27 a 84 años, ambas cifras similares a lo descrito en la literatura.

El subtipo más frecuente fue el carcinoma lobulillar de tipo clásico con 19 casos (31.1%). Cifra similar a lo reportado. En el polo opuesto los subtipos histiocitoide y tubulobulbar ocuparon únicamente el 16% cifra similar a lo ya descrito.

El carcinoma lobulillar se confundió con mayor frecuencia con carcinoma ductal en 12 casos.

El pronóstico estuvo en relación con el estadio, con el tipo de carcinoma principalmente con el componente de carcinoma de células en anillo de sello y/o pleomórfico, corroborándose la agresividad de ambos subtipos según lo informado en otras series.

Los carcinomas lobulillares infiltrantes con lesión precursora de tipo lobulillar leve representaron un 8.1%, moderada 9.8% y acentuada en 1.6% de los casos y 4.9% para el carcinoma lobulillar in situ, estas cifras fueron significativamente menores a lo reportado en la literatura, debido al estadio en el que se le realizó el diagnóstico a nuestras pacientes.



Para la lesión precursora de tipo ductal 4 9% para la hiperplasia ductal leve y 3 2 % para la moderada, siendo similar a lo que encontramos para la neoplasia lobulillar precursora

En el caso de los carcinomas de tipo mixto el 50% de las lesiones precursoras correspondió a lesión precursora de tipo ductal, y solo 8 3 % a lesión precursora de tipo lobulillar.

BIBLIOGRAFIA

1 - Fattaneh A Tavassoli

Pathology of the Breast second edition , edit. Mc Graw Hill. 1999

2 - Froote FW Stewart FW Lobular carcinoma in situ : A rare form of mammary cancer : Am J pathol 1941. 17 491-495

3 -Wheeler JE. Enterline HT Roseman JM . Lobular carcinoma in situ : Long -term follow -up Cancer 1974 34 554-563

4 -Andersen JA Lobular carcinoma in situ. A long -term follow -up in 52 cases. Acta Pathol Microbiol Scand (A) 1974 82 519-533

5 -Wheeler JE Enterline HT Lobular carcinoma of the breast in situ and infiltrating. Pathol Annu 1976; 11(2) 161-168

6 -Page DL Kidd TE Dupont WD Lobular neoplasia of the breast : High risk for subsequent invasive cancer predicted by more extensive disease. Hum Pathol 1991. 22 1232-1239

7 -Rosen PP Lobular carcinoma in situ Recent clinicopathologic studies at Memorial Hospital . Pathol Res Pract 1980 166 430-455

8 -Rosen PP. Lieberman PH Braun DW Jr et al Lobular carcinoma in situ of the breast Detail analysis of 99 patients with average follow -up of 24 year Am J surg Pathol 1978. 2 225-251

9 - Rosner D Bedwanin RN Vanba J et al Non invasive breast carcinoma Results of a national survey by the American College of Surgeons Ann Surg 1980. 192 139-147

10 -Haagensen CD Lane N Bodian C Coexisting lobular neoplasia and carcinoma of the breast Cancer 1983 51 1468-1482

11 -Lewison EF Finney GG Jr Lobular carcinoma in situ of the breast Surg Gynecol Obst 1968. 126: 1280-86

12.- Mc Divit RW Hutter RVP Foote FW Jr In situ lobular carcinoma : A prospective follow -up study indicating cumulative patient risks JAMA 1967 201. 82-86

13 - Urban JA Bilaterality of cancer of the breast- Biopsy of the opposite breast . cancer 1967; 20: 1867-1870

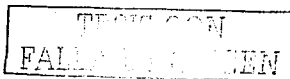


- 14 - Nielsen M, Jensen J, Andersen J. Precancerous and cancerous breast lesions during lifetime and autopsy. A study of 83 women. *Cancer* 1984; 54: 612-615
- 15 - Page L, David K, Kidd E, Travis. Lobular Neoplasia of the Breast: Higher Risk for subsequent Invasive Cancer Predicted by More Extensive Disease. *Hum Pathol* 1991; 12: 1232-1239
- 16 - Gary L, Bratthauer F, Fattaneh A, Tavassoli. Lobular intraepithelial neoplasia: previously unexplored aspects assessed in 775 cases and their clinical implication. *Virchows Arch* (2002) 440: 134-138
- 17 - Cornil A-V. Contributions a l'histoire du developpement histologique des tumeurs epitheliales (Squirrhe, encephaloide, etc). *J Anat Physiol* 1855; 2: 226-273
- 18 - Waldeyer W. Die Entwicklung der Carcinome. *Arch Pathol Anat Phys Klin Med* 1867; 4: 470-523
- 19 - Miller HW, Jr, Kay S. Infiltrating lobular carcinoma of the female mammary gland. *Gynecol Obst* 1956; 102: 661-667
- 20 - Fechner RE. Histologic variants of infiltrating lobular carcinoma of the breast. *Hum Pathol* 1975; 6: 373-378
- 21 - Fechner RE. Infiltrating lobular carcinoma without lobular carcinoma in situ. *Cancer* 1972; 29: 1539-1545
- 22 - Ashikari R, Huvos AG, Urban JA. Infiltrating lobular carcinoma of the breast. *Cancer* 1973; 31: 110-116
- 23 - Silverstein MJ, Lewinsky BS, Waisman JR. Infiltrating lobular carcinoma: Is it different from infiltrating duct carcinoma? *Cancer* 1994; 73: 1673-1677
- 24 - Gamallo Carlos, Palacios José. Correlation of E-Cadherin Expression with Differentiation Grade and Histological Type in Breast Carcinoma. *Am J of Pathology*; 1993; 142: 4: 987-993
- 25 - Frost Andra, Shintaro Ternata. The significance of Signet Ring Cell in Infiltrating Lobular Carcinoma of the Breast. *Arch Pathol Lab - Med* 1995; 119: 64-68
- 26 - Dixon JM, Anderson TJ, Page DL. Infiltrating lobular carcinoma of the breast. *Histopathology* 1982; 6: 149-161
- 27 - Papadavid Evangelia, Katsambas Andreas. The interactions and role of epithelial cadherin and catenins in tumorigenicity. *Int J of Dermatology* 2001; 40: pag 254-256



28 -Acs G , Lawton TJ, Rebbeck TR, LiVolsi VA , Zhang PJ Differential expression of E-cadherin in lobular and ductal neoplasms of the breast and its biologic and diagnostic implications Am J Clin Pathol 2001 Jan 115(1) 85-98

29 -Di Costanzo Damian , Rosen PP , Prognosis in Infiltrating Lobular Carcinoma An Analysis of "classical" and Variant Tumors The Am J Surg Pathol: 199014 (1) 12-23



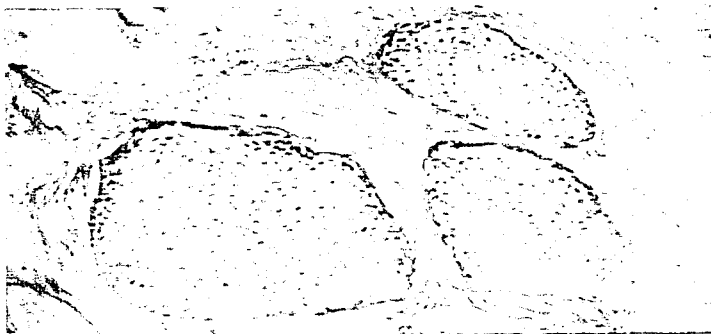


FIGURA 1 : CARCINOMA LOBULILLAR IN SITU



FIGURA 2 : CARCINOMA LOBULILLAR IN SITU

26





FIGURA 3 CARCINOMA LOBULILLAR INFILTRANTE PAUCICELULAR

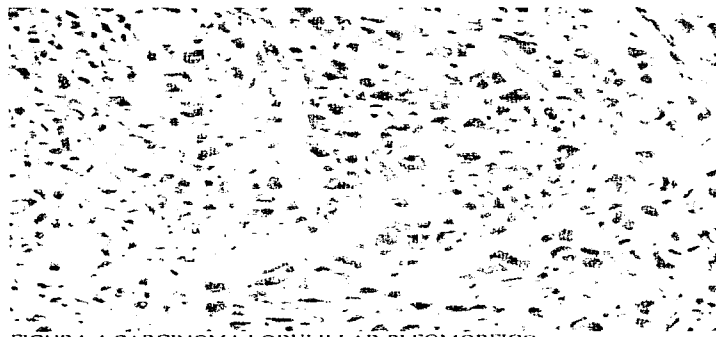


FIGURA 4 CARCINOMA LOBULILLAR PLEOMORFICO

27



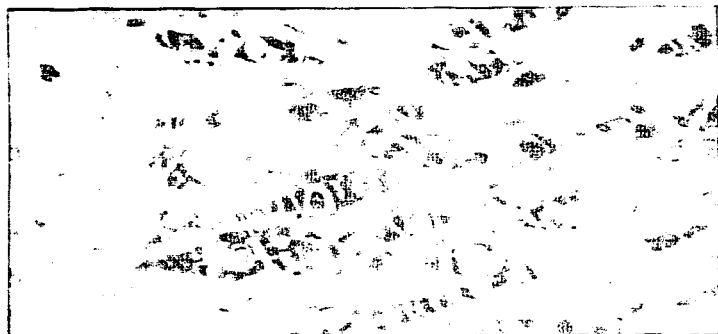


FIGURA 5 CARCINOMA LOBULILLAR PLEOMORFICO

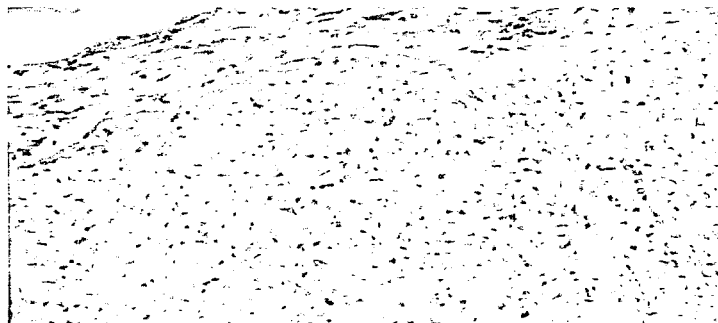
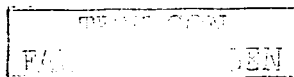


FIGURA 6 CARCINOMA LOBULILLAR SOLIDO

28



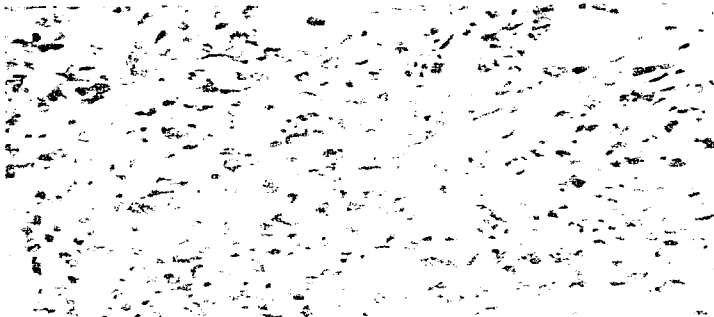


FIGURA 7 CARCINOMA LOBULILAR INFILTRANTE CON CELULAS EN ANILLO DE SELLO



FIGURA 8 CARCINOMA LOBULILAR INFILTRANTE HISTIOCITOIDE

29

