



UNIVERSIDAD NACIONAL AUTÓNOMA DE MÉXICO

**DIVISIÓN DE ESTUDIOS DE POSGRADO E INVESTIGACIÓN
FACULTAD DE MEDICINA**

**INSTITUTO MEXICANO DEL SEGURO SOCIAL
DELEGACION SUR DEL DISTRITO FEDERAL
UMAE HOSPITAL DE ESPECIALIDADES CMN SIGLO XXI**

**CARACTERÍSTICAS CLINICO-PATOLÓGICAS DEL CARCINOMA
LOBULILLAR INFILTRANTE DE MAMA.**

**Experiencia de cinco años del Hospital de Oncología
UMAE Centro Médico Nacional Siglo XXI**

TESIS QUE PRESENTA:

DRA. JEIMY CASTRO GARCIA

**PARA OBTENER EL DIPLOMA DE ESPECIALISTA EN
ANATOMIA PATOLOGICA**

ASESOR: DRA. ISABEL ALVARADO CABRERO



MÉXICO, D.F.

FEBRERO DE 2011



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.

DRA. DIANA G. MENEZ DÍAZ
JEFE DE LA DIVISIÓN DE EDUCACIÓN EN SALUD
UMAE HOSPITAL DE ESPECIALIDADES CMN SIGLO XXI

DRA. MARÍA DE LOURDES CABRERA MUÑOZ
PROFESOR TITULAR DEL CURSO DE ANATOMIA PATOLÓGICA
UMAE HOSPITAL DE ESPECIALIDADES CMN SIGLO XXI

ASESOR DE TESIS
DRA. ISABEL ALVARADO CABRERO
JEFE DEL SERVICIO DE ANATOMÍA PATOLÓGICA
UMAE HOSPITAL DE ONCOLOGIA CMN SIGLO XXI

AGRADECIMIENTOS

Solo hay una vida, busca tu misión, límitate a hacer lo que amas y en lo que crees, te darás cuenta que los relojes y las barreras no existen.

Doy GRACIAS a Dios, por todo su amor y las bendiciones recibidas.

GRACIAS a Ignacio, mi amor, por ser mi compañero, por apoyar y compartir conmigo esta etapa de mi vida profesional.

GRACIAS mis papas Lourdes y Joaquín por su apoyo incondicional en todos los aspectos, por echarme siempre porras y confiar en mí, por su buen ejemplo y su lucha constante de superación por brindarme la oportunidad de ser quien soy ahora.

A mis hermanos y hermanas, en especial a July y Anahí.

Al Centro Médico Nacional Siglo XXI, por ser mi casa de estudios.

GRACIAS a todos y cada uno de mis profesores del Hospital de Especialidades, Gabriel Mancera, de Cardiología, Pediatría, Ginecología y Oncología, por contribuir en mi formación profesional.

Con profunda admiración, respeto y cariño a mi maestra:

Dra. Isabel Alvarado Cabrero, por ser guía y luz en mi saber.

Con especial cariño para mis maestras:

Dra. Rocío Ramírez, Dra. Lucita Gómez, Dra. Rocío Arreola, Dra. Edith Vicente, Dra. Silvia Díaz, Dra. Sonia Tavares, Dra. Cande Córdova, Dra. Ale Mantilla, Dra. Barrón y sobre toda la maestra Blandy, por todo su cariño, consejos, enseñanza y paciencia hacia mí.

A los Dres. Imaní y Rodríguez por su apoyo incondicional.

A mis R3, Marissa y Toño, por sus enseñanzas y amistad.

A mis compañeros y amigos de la especialidad con especial afecto a Rafita, Naya, Harlen y Neyda.

A todos y cada una de las personas que contribuyeron de alguna forma a la realización de este trabajo.

INDICE

CONTENIDO	PÁG.
RESUMEN	I
ANTECEDENTES	
EPIDEMIOLOGÍA DEL CÁNCER DE MAMA	1
• SITUACIÓN A NIVEL MUNDIAL	1
• SITUACIÓN DEL CÁNCER DE MAMA EN MÉXICO	1
FACTORES DE RIESGO	1
CLASIFICACIÓN DEL CÁNCER DE MAMA	2
CARCINOMA LOBULILLAR INFILTRANTE	
• ANTECEDENTES HISTÓRICOS	3
• DEFINICIÓN	3
• INCIDENCIA	3
• GENÉTICA Y ALTERACIONES MOLECULARES	3
• CARACTERÍSTICAS CLÍNICAS	3
• CARACTERÍSTICAS MASTOGRÁFICAS	4
• CARACTERÍSTICAS HISTOLÓGICAS	5
• SUBTIPOS HISTOLÓGICOS	5
• GRADIFICACIÓN HISTOLÓGICA DEL CARCINOMA LOBULILLAR	12
• EXPRESIÓN DE RECEPTORES HORMONALES Y HER2-NEU	12
• METÁSTASIS	
VARIACIONES EN LA INCIDENCIA Y CARACTERÍSTICAS CLÍNICO-PATOLÓGICA DEL CARCINOMA LOBULILLAR INFILTRANTE EN VARIOS PAÍSES	13
PLANTEAMIENTO DEL PROBLEMA	17
JUSTIFICACIÓN	17
OBJETIVO GENERAL	17
HIPÓTESIS	17
MATERIAL Y MÉTODOS	18
RESULTADOS	21
• RESULTADOS EN GRÁFICOS	32
DISCUSIÓN	37
CONCLUSIONES	39
BIBLIOGRAFÍA	41
ANEXOS	44



REGISTRO NACIONAL DE TESIS DE ESPECIALIDAD

IMSS

Delegación: SUR DEL DISTRITO FEDERAL Unidad de adscripción: UMAE HOSPITAL DE ESPECIALIDADES CMN SIGLO XXI

Asesor: DRA. ISABEL ALVARADO CABRERO Matrícula: 7861761

Paterno: CASTRO Materno: GARCÍA Nombre: JEIMY

Matrícula: 99327798 Especialidad: ANATOMIA PATOLÓGICA Fecha Grad. 28/02/2011

Titulo de la tesis:

CARACTERÍSTICAS CLÍNICO-PATOLÓGICAS DEL CARCINOMA LOBULILLAR INFILTRANTE DE MAMA

Experiencia de cinco años del Hospital de Oncología UMAE Centro Médico Nacional Siglo XXI

RESUMEN:

INTRODUCCIÓN. El carcinoma lobulillar infiltrante (CLI) después del carcinoma ductal sin patrón específico, representa 5 a 15%, de todos los carcinomas mamarios, y muestra una conducta biológica distinta. El propósito principal de este estudio, es, analizar sus características morfológicas y clínicas compararlas con las del carcinoma ductal infiltrante sin patrón específico y lo reportado en la literatura.

MÉTODOS. En un período de 5 años (2004-2008) todos los casos de cáncer de mama invasores, se buscaron en los archivos clínicos y de patología del Hospital de Oncología del CMN Siglo XXI, con su análisis posterior.

Es un estudio descriptivo y transversal, el análisis estadístico se realizó con Chi Cuadrada.

RESULTADOS. De un total de 1510 casos de carcinoma infiltrante de mama, 227 casos correspondieron a CLI (15.03%). El promedio de edad fue de 56 años, histológicamente ochenta y dos por ciento (82 %) fueron grado II histológico. La expresión positiva de receptores de estrógenos, progesterona y Her-2- Neu se presentó en 93.8, 68.7 y 5.3 % de los casos respectivamente.

CONCLUSIONES.

El CLI tiene una incidencia del 15%, en nuestro hospital, afecta más a mujeres postmenopáusicas (72%), es de mayor tamaño, tiende a ser multicéntrico y da metástasis a distancia, con una sobrevida similar.

Palabras Clave:

- 1) Cáncer de mama 2) Carcinoma lobulillar infiltrante 3) Carcinoma ductal infiltrante
4) Incidencia 5) Sobrevida Págs. _____ Ilus. _____

Tipo de Investigación: _____

Tipo de Diseño: _____

Tipo de Estudio: _____

1. DATOS DEL ALUMNO	
Apellido Paterno:	CASTRO
Apellido Materno:	GARCIA
Nombre:	JEIMY
Teléfono:	55.32.53.30.48
Universidad:	UNIVERSIDAD AUTÓNOMA NACIONAL DE MÉXICO.
Facultad o escuela:	FACULTAD DE MEDICINA.
Carrera:	MEDICO CIRUJANO
Especialidad:	ESPECIALIDAD ANATOMÍA PATOLÓGICA.
No. de Cuenta:	092233371
2. DATOS DEL ASESOR	
Apellido Paterno	ALVARADO
Apellido Materno	CABRERO
Nombre	ISABEL
Cargo:	Jefe del Departamento de Anatomía Patológica Hospital de Oncología CMN Siglo XXI
3. DATOS DE LA TESIS	
Título:	CARACTERÍSTICAS CLINICO-PATOLÓGICAS DEL CARCINOMA LOBULILLAR INFILTRANTE DE MAMA.
Subtítulo:	Experiencia de cinco años del Hospital de Oncología de Centro Médico Nacional Siglo XXI
No. de páginas	54
Año:	2011

ANTECEDENTES:

EPIDEMIOLOGÍA DEL CÁNCER DE MAMA

- **SITUACIÓN A NIVEL MUNDIAL**

El cáncer de mama, es actualmente, a nivel mundial, un problema emergente de salud. ¹ Es una de las principales causas de muerte en mujeres, en los países industrializados y constituye una prioridad en salud.

En los países en desarrollo, por el contrario, se ha prestado poca atención a este problema sanitario.

- **SITUACIÓN DEL CÁNCER DE MAMA EN MÉXICO**

El cáncer de mama, es en México, a partir del 2006, la primera causa de muerte por cáncer entre las mujeres adultas de 30 a 54 años de edad. ^{1,2}

La Secretaría de Salud, en el año 2003, determinó la necesidad de una legislación al respecto, elaborándose la normatividad correspondiente, dándose así a conocer la Norma Oficial Mexicana NOM-041-SSA2-2002, *para la prevención, diagnóstico, tratamiento, control y vigilancia epidemiológica del cáncer de mama*, establece criterios más rigurosos para vigilar los servicios de salud públicos y privados en la prevención, diagnóstico, tratamiento, control y vigilancia de la enfermedad.

FACTORES DE RIESGO

Hasta el momento, no hay un solo factor de riesgo, que explique la alta incidencia del cáncer de mama; existen diversas hipótesis, tratando de argumentar, el porqué de la situación, se conoce que la herencia, los cambios en el estilo de vida, la menarquía temprana, la nuliparidad o paridad a edades tardías, menopausia tardía, cambios en los hábitos alimenticios, reducción en la práctica de la lactancia, uso de terapia de

reemplazo hormonal, anticonceptivos, tabaquismo e inclusive el alcoholismo entre otros, se han propuesto como factores de riesgo. ^{1,3}

Estudios recientes, han reportado que el carcinoma ductal infiltrante (80% de los carcinomas en mama), se mantiene con una incidencia estable, caso contrario, es el carcinoma lobulillar infiltrante, cuya incidencia va en aumento, sobre todo en mujeres postmenopáusicas, fenómeno que puede ser atribuible en buena parte al uso de terapia de reemplazo hormonal. ^{3, 4-8}

CLASIFICACIÓN DEL CANCER DE MAMA

En términos generales, los carcinomas invasivos de mama, se clasifican en dos grandes grupos:

- a) carcinoma infiltrante de tipo no especial (carcinoma ductal infiltrante)
- b) carcinoma infiltrante de tipo especial. ⁴

Perteneciendo al último grupo el carcinoma lobulillar infiltrante (CLI).

CARCINOMA LOBULILLAR INFILTRANTE

- **ANTECEDENTES HISTORICOS**

Los criterios diagnósticos de carcinoma lobulillar infiltrante (CLI) de tipo clásico fueron establecidos por Wheeler y Enterline en 1976, a partir de ese momento distintos subtipos han sido descritos.⁹

- **DEFINICIÓN**

El carcinoma lobulillar infiltrante clásico (CLI), es un carcinoma invasivo formado por células poco cohesivas, E-caderina negativas.

Las células neoplásicas son pequeñas, uniformes, con leve a moderada atipia nuclear, que invaden el estroma organizadas en forma lineal o patrón de fila india (en la mayoría de los casos).^{2, 5}

- **INCIDENCIA**

Es el segundo tipo más común del cáncer invasor de mama, representa alrededor del 5 al 15 % de todos los casos de cáncer de mama.^{3,4-8}

- **GÉNÉTICA Y ALTERACIONES MOLECULARES**

A nivel molecular, presenta pérdida de la expresión de E-caderina, ganancia del cromosoma 1q, y pérdida de 16q.^{3,9}

- **CARACTERÍSTICAS CLÍNICAS**

Se presenta en un rango de edad de 26 a 68 años, con un pico de incidencia alrededor de los 50 años de edad.^{2,9}

Otras series publicadas comentan que la edad media de presentación es de 57 años, 1-3 más años con respecto al carcinoma ductal clásico. ^{10,11}

Clínicamente se detecta una masa en 55 % de los casos y el 10% de los casos como pequeños nódulos palpables. En una minoría de pacientes, un crecimiento unilateral sólido, es el principal síntoma.

- **CARACTERÍSTICAS MASTOGRÁFICAS**

La mastografía tiene una baja sensibilidad en la detección del CLI, el rango de falsos negativos es del ocho a veinticuatro por ciento (8-24%), a diferencia del CDI, en donde su sensibilidad es mayor al 80%.

El tamaño es difícil de medir, y tiende a ser subestimado en mastografía, clínicamente e inclusive macroscópicamente en el espécimen quirúrgico que se recibe en patología, esto se explica por el patrón infiltrante de crecimiento de las células y la naturaleza del componente estromal del tumor. ^{12, 13}

Cuadro 1. Principales características radiológicas del carcinoma lobulillar y ductal Infiltrante.	
HALLAZGOS	MASTOGRÁFICOS
CARCINOMA LOBULILLAR	CARCINOMA DUCTAL INFILTRANTE
Masa hipoeoica heterógena	Masa espiculada
Bordes mal definidos, angulados	Calcificaciones
Opacidades focales , sin un tumor bien definido	Tamaño bien delimitado

- **CARACTERÍSTICAS HISTOLÓGICAS DEL CARCINOMA LOBULILLAR INFILTRANTE**

La neoplasia lobulillar se origina en la unidad ducto-lobular, tiende a ser lobulocéntrico y muestra distribución pagetoide en el 75% de los casos.^{3, 9, 11}

Macroscópicamente:

Se encuentra un nódulo de bordes irregulares en el 50% de los casos, su tamaño varía entre 0.5 a 5cm (en promedio 1.5 cm).

Las lesiones micronodulares descritas como granos de arandano, pueden observarse pero son infrecuentes.

En el 34% de las mamas analizadas, se observa un parénquima aparentemente normal, separado por un estroma fibroso.¹³⁻¹⁵

- **SUBTIPOS HISTOLÓGICOS DEL CARCINOMA LOBULILLAR INFILTRANTE**

Se han descrito varios subtipos histológicos del carcinoma lobulillar infiltrante de mama,^{2,5} entre los cuales encontramos:

- Clásico o puro
- Alveolar
- Trabecular
- Tubulo-lobular
- Sólido
- Con células en anillo de sello
- Pleomórfico o con patrón histiocitoide
- Mixtos

A continuación se describen las características microscópicas de cada uno.

PATRÓN CLASICO O PURO

La variante clásica o pura, consta de células pequeñas, uniformes, poco cohesivas, con leve a moderada atipia nuclear, con núcleo redondo y nucléolo no evidente, dispersas en un estroma fibroso, organizadas de forma lineal o patrón en fila india.

Representan alrededor del 76.5 % de los casos de carcinoma lobulillar invasivo.

En ocasiones, las células pueden presentar sialomucinas, demostrables con las tinciones de azul alciano y mucincarmín.

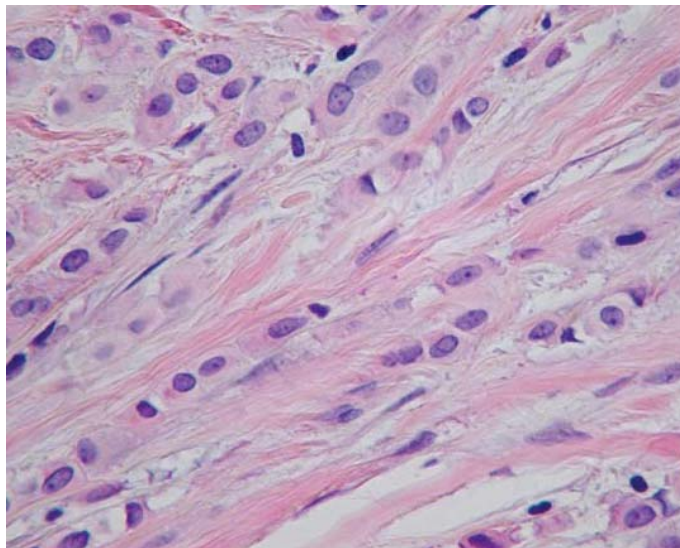


Fig. 1 Carcinoma lobulillar infiltrante patrón clásico o puro. Nótese la disposición en fila india.

PATRON ALVEOLAR

La variante alveolar junto con la variante trabecular, fueron descritas en 1979.¹⁶

La forma alveolar muestra nidos de más de 20 células, separadas por finos septos fibrosos, en general las células, tienen un aspecto monótono, muy similar al tipo clásica, con elementos de escaso citoplasma y núcleos ovales o redondos. En otras ocasiones el grado nuclear puede ser alto.

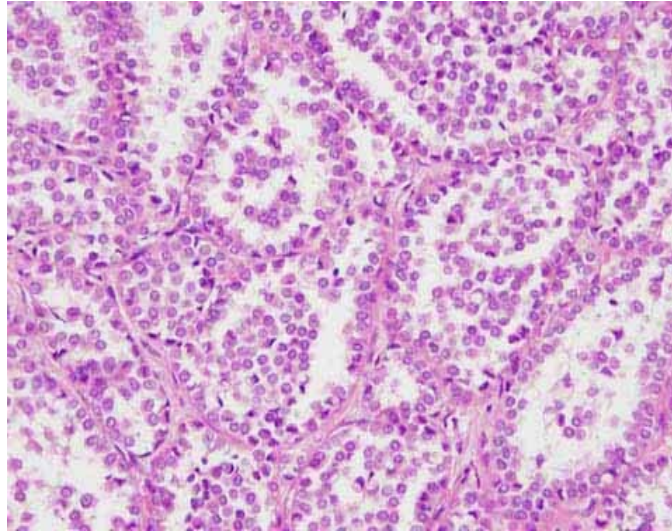


Figura 2. Patrón alveolar, son nidos de células, separado por finos septos fibrosos, con grado nuclear bajo.

PATRÓN TRABECULAR

La organización de las células es en bandas, de dos ó más células de ancho, de características citológicas similares al carcinoma clásico.

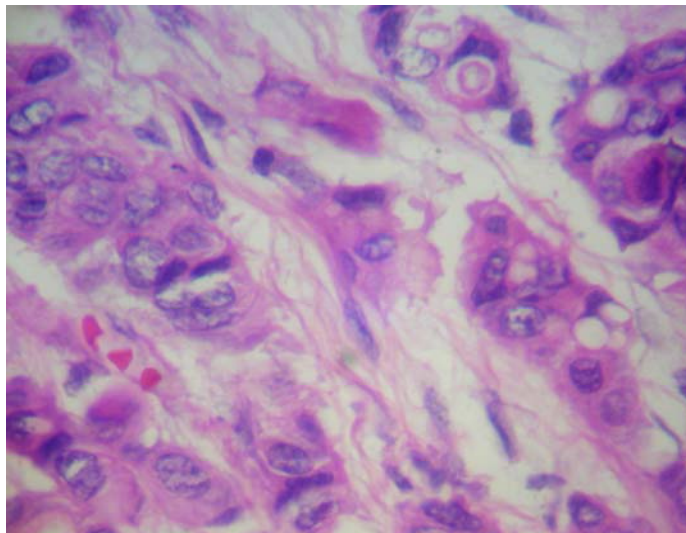


Fig. 3 Las células se encuentran organizadas en trabecular, observe que algunas poseen una vacuola de moco intra-citoplasmática.

PATRON TUBULO-LOBULAR

El subtipo histológico túbulo-lobular, se define, como una mezcla de células pequeñas y uniformes, sin atipia, dispuesta en un patrón lineal, con organización de glándulas tubulares. Es una variante rara con un índice de presentación menor al 1.4%.

Este subtipo lobular de bajo grado comparte características histológicas y moleculares, con el carcinoma tubular y carcinoma lobulillar clásico, tiene un pronóstico excelente.¹⁷⁻¹⁸

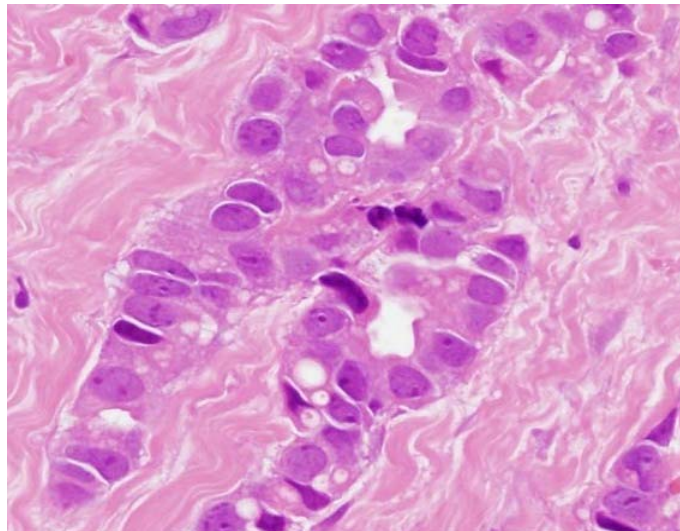


Fig. 4 Patrón tubulo-lobular, túbulos, revestidos por una sola capa de células, observe que algunas tienen una vacuola de moco intra-citoplasmática, y las características citológicas son blandas.

PATRÓN SÓLIDO

La forma sólida se caracteriza por grandes mantos de células neoplásicas, pequeñas, uniformes, que recuerdan la morfología lobular, que infiltran de forma

difusa el tejido adyacente con escaso estroma entre ellas, tienen un mayor número de mitosis.

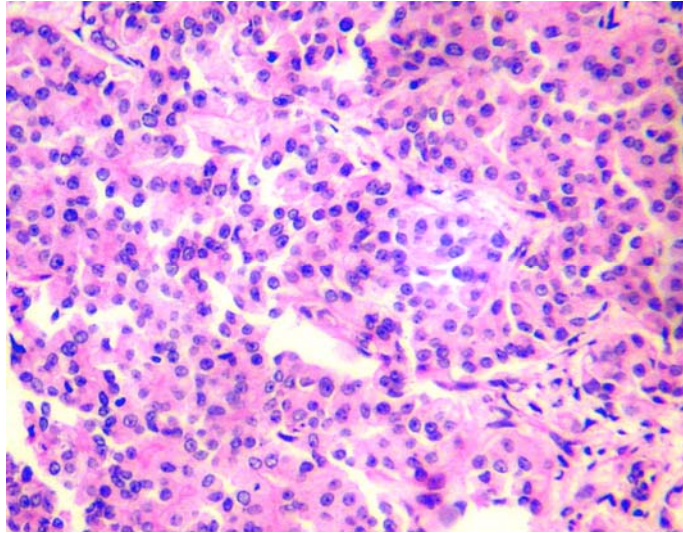


Fig. 5 Variante sólida, mantos de células monótonas, poco cohesivas.

SUBTIPO PLEOMÓRFICO

El subtipo pleomorfico, tiene un crecimiento similar a la variante sólida, con mayor atipia celular, pleomorfismo y mayor número de mitosis.

Esta variante puede mostrar células de aspecto plasmocitoide, histiocitoides, con diferenciación apocrina, a menudo se asocia con carcinoma lobulillar pleomorfico in situ, pero comparte las mismas características moleculares que otros tipos de carcinoma lobulillar invasor.¹⁹

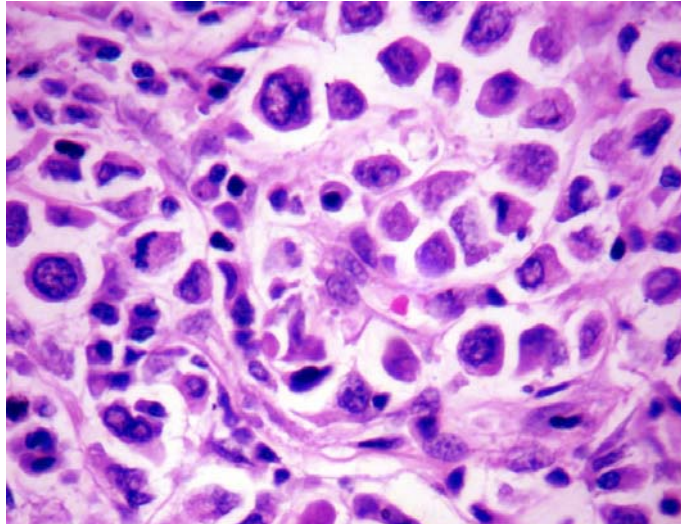


Figura 6. Variante pleomórfica, con marcada atipia celular, con células son poco cohesivas.

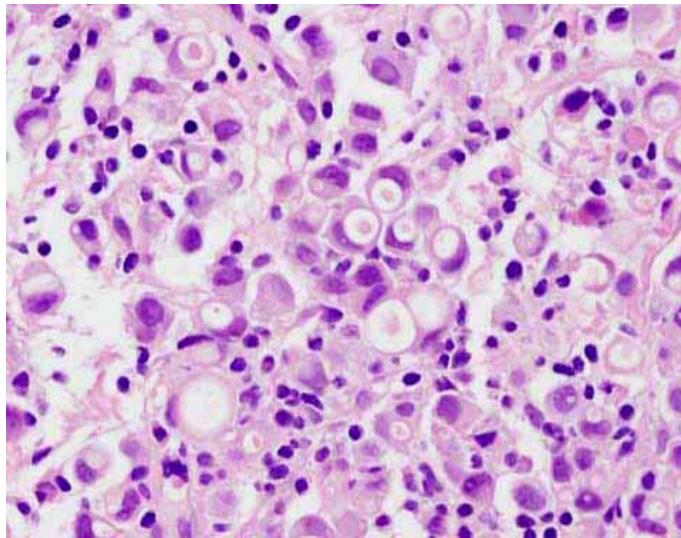


Figura 7. Otro ejemplo de la variante pleomórfica, con células en anillo de sello.

Se considera el tipo histológico más agresivo, debido a que se asocia con metástasis. Las variantes sólidas y pleomórficas, muestran un comportamiento más clínico más agresivo, con respecto al resto de los otros subtipos histológicos.¹⁹⁻²⁰

PATRÓN MIXTO

Son aquellos tumores que en el que coexisten dos o más patrones de carcinoma lobulillar infiltrante, por ejemplo la variante clásica con áreas de carcinoma lobulillar infiltrante sólido.³

- **GRADIFICACIÓN HISTOLÓGICA DEL CARCINOMA LOBULILLAR**

La Escala de Scarff Bloom Richardson (Nottingham modificada) para gradificar el Carcinoma Lobulillar Infiltrante de mama, es una de las escalas más útiles, y considera los siguientes criterios:

- Arquitectura (formación de túbulos, glándulas o papilas)
- Atipia nuclear
- Número de mitosis

Es importante mencionar, que esta escala, no es bien aceptada por algunos autores, pues se argumenta, que la principal característica de esta neoplasia, es que en general no forma ductos, sin embargo, tiene significado pronóstico y debe ser usada en todos los tipos de carcinoma invasor. ¹²⁻¹⁴

Cuadro 2. Escala de Scarff Bloom Richardson				
ARQUITECTURA	Formación tubular, glandular o papilar (>75%)	1	Grado I (bien diferenciados 3-5 puntos)	
	Moderada formación de túbulos, glándulas o papilas (10-75%)	2		
	Escasa o nula diferenciación (<10%)	3		
GRADO NUCLEAR	Núcleos uniformes en forma y tamaño, nucleolo pequeño	1		Grado II (moderadamente diferenciado 6-7 puntos)
	Variación moderada	2		
	Pleomorfismo severo	3		
MITOSIS Número de mitosis (10 campos de 40X)	0-5	1	Grado III (poco diferenciado 8-9 puntos)	
	6-10	2		
	> 11	3		

- EXPRESION DE RECEPTORES HORMONALES Y HER-2 Neu**

La expresión positiva de receptores de estrógenos se presenta en el 70-95% de los casos, la progesterona se manifiesta en el 60-70% de los casos. En este tipo de tumor la expresión de receptores es mayor, comparada con el carcinoma ductal infiltrante. El índice de proliferación es muy bajo, con excepción de la variante pleomórfica.^{3, 9-11}

- **METÁSTASIS**

Las metástasis se presentan en un 3-10 % de los casos.^{2, 21}

Los sitios donde se ha encontrado datos de metástasis son:

- a) Hueso
- b) Tracto digestivo
- c) Útero
- d) Hígado
- e) Meninges y cerebro
- f) Ovarios
- g) Membranas serosas

La extensión hacia pulmón se observa más frecuentemente en el carcinoma ductal infiltrante.^{3,21-25}

VARIACIONES EN LA INCIDENCIA Y CARACTERÍSTICAS CLÍNICO-PATOLÓGICAS DEL CARCINOMA LOBULILLAR EN VARIOS PAÍSES

Si bien es cierto el carcinoma lobulillar infiltrante es la segunda neoplasia más común de mama, llama la atención que existen pocos estudios de grandes series al respecto, y es claro, al consultar la literatura, encontramos variantes importantes como la incidencia por mencionar un ejemplo, y algunas constantes importantes como la sobrevida.

Como se ilustra en el siguiente cuadro.

PAIS	INCIDENCIA
ITALIA	3-5%
REINO UNIDO	15%
ESTADOS UNIDOS	15%
JAPON	1-4%

Referencias ^{4,6,11-12}

Como se observa, esta incidencia es variable de país a país, por ejemplo: en una serie publicada en Japón en el 2009, en el Segundo Departamento de Cirugía, de la Universidad Ocupacional y de Salud Ambiental de Kitayushu, en un periodo de 24 años (1981 a 2005), se analizaron 413 casos de carcinoma de mama, 13 (3%) correspondió a carcinoma lobulillar de mama. La edad de las pacientes oscilo entre 36 a 77 años, 5 se detectaron en estadio clínico I (38%), 8 en estadio clínico II, la sobrevida fue similar al carcinoma ductal de mama (alrededor del 76%) , por último se menciona que dos pacientes desarrollaron carcinoma bilateral, la multicentricidad fue una de las características, encontradas como constante.⁷

Otro estudio, una de las series más grandes, realizado por el Departamento de Histopatología Universidad de Nottingham en el Reino Unido, documentó, en un periodo de 24 años (1975 a 1999), 517 (15%) casos de Carcinoma Lobulillar Infiltrante, de un total de 4,987 casos, solo en mujeres menores de 70 años con carcinoma invasivo de mama (<5 cm de diámetro operables), la mayoría de los tumores (89%) correspondió a Carcinoma lobulillar infiltrante de tipo clásico, un 76% correspondió a grado II, el resto fueron grado I y III, alrededor de 12% cada uno. Las

características adversas al pronóstico correspondieron al tamaño del tumor, es decir a mayor volumen peor pronóstico, positividad de metástasis a nódulos linfáticos, invasión vascular, negatividad a la expresión de receptores hormonales así como sobreexpresión de p53, se dio seguimiento a los casos durante 102 meses. Se excluyeron casos de pacientes con estadios avanzados de enfermedad, por dos razones, la primera, porque en esta institución se ofrece un tratamiento diferente y la segunda, razón por otras causas de muerte, en este grupo de pacientes, que podrían sesgar el estudio.¹⁰

Un estudio muy interesante del Instituto Europeo de Oncología de Milan, evaluó alrededor de 645 casos, con diagnóstico de Carcinoma Lobulillar Infiltrante, en un periodo de 7 años, comprendido entre 1991 a 2001, los cortes histológicos fueron analizados por dos patólogos independientes de los autores, de los cuales finalmente se concluyó que solo 530 llenaban los criterios de Carcinomas Lobulillares Infiltrantes, con o sin componente in situ, cada caso fue reclasificado acorde con los criterios de la Organización Mundial de la Salud. Los resultados presentaron una prevalencia del 59% para el carcinoma de tipo clásico, 19% del tipo alveolar, 11% de tipo sólido y el resto 13%, correspondió a las variantes pleomórficas, con células en anillo de sello, entre otras. Los datos clínicos-patológicos incluyeron la edad, estado menopáusico, tamaño, grado, multifocalidad y multicentricidad, invasión vascular, estado de los ganglios, metástasis a distancia, y periodo libre de enfermedad. Donde finalmente se concluye que los factores adversos al igual que otras series, son el tamaño, el grado histológico, metástasis a ganglios linfáticos axilares y la expresión de receptores hormonales y p53. El mejor pronóstico se relaciona con el carcinoma lobulillar infiltrante de tipo clásico.⁹

En el estudio realizado por el grupo internacional de cáncer de mama, se encontró que un periodo comprendido entre 1978 y 2002, doce mil seiscientos seis (12,606) pacientes con cáncer de mama fueron documentados, de estos 777 tumores (6.21%) correspondieron a CLI, 8,607 casos (70.5%) fueron CDI, y el resto 2,832 (23.2%) otros subtipos histológicos. El análisis se limitó al carcinoma lobulillar infiltrante (CLI) y al carcinoma ductal infiltrante (CDI), el seguimiento fue de 13 años. Los resultados obtenidos, muestran que el CLI, se asoció a pacientes de mayor edad, con tumores de mayor tamaño, con mayor positividad a la expresión de receptores hormonales, con mayor cantidad de metástasis óseas, menor afección ganglionar local y a pulmón. Aunque con sobrevida similar respecto al carcinoma ductal infiltrante.¹¹

Estos hallazgos son muy parecidos a los encontrados en el estudio que realizó el Dr. Arpino, en el centro de mama, del Colegio Médico de Baylor en Texas, donde el objeto de estudio se limitó a la comparación de las características del CLI respecto al CDI, la incidencia del CLI fue alrededor del 8.2% (4,140 casos) y CDI con 89.6% (45,169 casos), donde la sobrevida a 5 años, fue alrededor del 83%, y las características clínico-patológicas similares a lo reportado en otras series.²²

La única serie conocida, en México, fue realizada en el Hospital Luis Castelazo Ayala, UMAE de Ginecología No. 4 dependiente del IMSS, en el periodo de 2003 a 2004, donde se evaluó la etapa clínica, así como las características radiológicas e histológicas, en este estudio se identificaron 68 casos de carcinoma lobulillar infiltrante de los cuales 12 fueron descartados por no contar con expediente clínico, 5 más por no corroborarse el estudio definitivo, a su vez de estos 20 correspondieron a carcinoma lobulillar puro y 31 a carcinoma mixto, la expresión de receptores se manifestó más en el carcinoma puro alrededor del 85% y la etapa

clínica correspondió a un estadio IIIA. En este estudio se concluye que las manifestaciones clínicas son poco evidentes y se relacionan con un diagnóstico más tardío.²⁷

PLANTEAMIENTO DEL PROBLEMA

El Carcinoma Lobulillar Infiltrante (CLI) representa alrededor del 5-15% de los casos de cáncer infiltrante de acuerdo con lo reportado en la literatura mundial.

En nuestro medio probablemente la frecuencia sea mayor que lo reportado y sus características clínico-patológicas pueden ser diferentes.

JUSTIFICACION

En nuestro hospital, desconocemos la frecuencia real del Carcinoma Lobulillar Infiltrante, y sus subtipos histopatológicos, grado histológico, estadio de la enfermedad, así como su pronóstico en relación con el Carcinoma Ductal Infiltrante.

OBJETIVO GENERAL

Conocer la frecuencia, características clínicas y patológicas del carcinoma lobulillar infiltrante en la población mexicana derecho-habiente ingresadas para tratamiento de cáncer de mama en el Hospital de Oncología de CMN Siglo XXI y comparar los resultados con los hallazgos reportados a nivel mundial.

Objetivos Específicos:

- a) Evaluar su relación respecto al uso de terapia hormonal de reemplazo.

- b) Conocer la etapa clínica en que se ingresan estas pacientes a tratamiento.
- c) Comparar la sobrevida global y la sobrevida libre de enfermedad entre las pacientes portadoras de Carcinoma Lobulillar Infiltrante (CLI) respecto a las pacientes con Carcinoma Ductal Infiltrante (CDI) sin patrón específico.
- d) Conocer el grado histológico y subtipos morfológicos más comunes en nuestro hospital.
- e) Evaluar la expresión de receptores hormonales y Her 2-Neu en el carcinoma lobulillar infiltrante y comparar esta expresión con el carcinoma ductal infiltrante.
- f) Establecer en que porcentaje se asocia a factores como la herencia, el tabaquismo, alcoholismo.

3. HIPÓTESIS

Es un estudio transversal y descriptivo.

MATERIALES Y METODOS

Población estudiada: Todas las mujeres derechohabientes que ingresaron a tratamiento de cáncer de mama en el Hospital de Oncología UMAE CMN Siglo XXI.

Período: 5 años (2004-2008)

CRITERIOS DE INCLUSIÓN.

- Todas las pacientes con registro de biopsias y piezas quirúrgicas de mama, de cualquier edad, con diagnóstico histopatológico de carcinoma ductal infiltrante, lobulillar y mixto, registrados en los archivos del servicio de Anatomía

Patológica entre 2004 y 2008 en el Hospital de Oncología del Centro Médico Nacional Siglo XXI del Instituto Mexicano del Seguro Social.

CRITERIOS DE EXCLUSIÓN.

- Todas las biopsias o piezas quirúrgicas de mama, que no cuenten con diagnóstico histopatológico de carcinoma infiltrante.
- Todos aquellos casos que no cuenten con laminillas o que la muestra no sea representativa.
- Todas aquellas pacientes, que tengan diagnóstico de recurrencia del tumor al momento de la evaluación clínica.
- Aquellos casos que no cuenten con expediente clínico.

Fuentes: Expedientes clínicos

Registros de patología quirúrgica

Archivo de patología (Laminillas y bloques de parafina)

Variables de interés primario y escala de medición: (ANEXO 1)

1. Edad (nominal)
2. Ingesta de terapia hormonal (anticonceptivos y/o terapia hormonal de reemplazo)
3. Estadio clínico (ordinal)
4. Sobrevida (ordinal)
5. Clasificación y grado histológico del carcinoma lobulillar de mama (ordinal)
6. Expresión de receptores hormonales y Her-2 Neu (nominal)

VARIABLES AUXILIARES

1. Antecedentes heredo-familiares de cáncer de mama (nominal)
2. Tabaquismo (nominal)
3. Alcoholismo (nominal)
4. Estado hormonal de la paciente al momento del diagnóstico (pre o postmenopausia)

Método:

En una hoja de recolección de datos, para cada caso, se registraron los siguientes datos, folio, nombre de la paciente, edad, tipo de biopsia, estadio clínico, antecedentes heredo-familiares, gineco-obstetras, toxicomanías, uso de terapia de reemplazo hormonal, así como la clasificación histológica del carcinoma lobulillar de mama según los criterios de Nottingham modificado, expresión de receptores y comportamiento clínico (ver anexo 2).

Bajo la experiencia de dos patólogos expertos en mama, las laminillas seleccionadas y diagnosticadas previamente con carcinoma infiltrante mama, se sometieron a una nueva evaluación, el dictamen final se considero definitivo.

La información obtenida, se concentró, cuantificó, codificó y analizó a partir una hoja de cálculo. Aplicando el método estadístico de Chi-Cuadrada. Los casos con biopsia y pieza del mismo paciente pero en distinta fecha, se registraron como un solo diagnóstico.

RESULTADOS

En un periodo de 5 años de 2004 a 2008, se encontraron en nuestra Institución un total de 1522 casos de cáncer infiltrante de mama, documentados con estudios de mastografía y/o ultrasonografía, así como biopsia de mama insicional, arpón, excisional y por aguja de corte (trucut), los cuales se corroboraron finalmente en el espécimen de mastectomía simple y/o modificada, 1192 casos correspondieron a carcinoma ductal infiltrante es decir el setenta y ocho punto treinta y dos por ciento (78.32 %) del total de las neoplasias de mama, 103 casos (6.77%), se evaluaron como tumores mixtos (con componente ductal y lobulillar).

El carcinoma lobulillar infiltrante de mama, inicialmente contaba con 243 casos, después de la reclasificación 16 fueron excluidos, por lo que la cantidad total fue 227 casos (14.91%). Ver tabla y Grafico 1.

Tabla 1. Número de casos de Cáncer de mama de acuerdo a tipo histológico.

TIPO DE HISTOLÓGICO DE CARCINOMA	NO. DE CASOS	%
CARCINOMA DUCTAL INFILTRANTE	1192	78.32
CARCINOMA LOBULILLAR INFILTRANTE	227	14.91
CARCINOMA MIXTO	103	6.77
TOTAL DE CASOS	1522	100

FUENTE: Archivo clínico y de patología de H. de Oncología

El tipo de espécimen inicial evaluado más frecuentemente, fue la biopsia incisional con un porcentaje de 41 %, cabe mencionar, que el diagnóstico final fue corroborado en el espécimen de mastectomía. Ver Tabla y Gráfico 2.

Tabla. 2 Tipo de muestra donde se realizó el diagnóstico de carcinoma lobulillar de mama				
TIPO DE BIOPSIA	Frecuencia	Porcentaje	Porcentaje válido	Porcentaje acumulado
TRUCUT	33	14.5	14.5	14.5
INCISIONAL	93	41	41	55.5
MASTECTOMIA	79	34.8	34.8	90.3
ARPON	9	4	4	94.3
CUADRANTECTOMIA/ LUMPECTOMIA	9	4	4	98.2
ESCISIONAL	4	1.8	1.8	100
Total	227	100	100	

FUENTE: Archivo de Patología H. Oncología

EDAD

El carcinoma lobulillar infiltrante, se presentó entre las edades de 27 a 84 años con un promedio de edad de las pacientes: 56 años, comparado el carcinoma ductal infiltrante, cuyo promedio de edad fue de 55 años, con un rango de 32 a 85 años.

En la siguiente gráfica, encontramos que los grupos de edad más afectados, en el carcinoma ductal de mama se encuentran en el rango de edad de 50-59 años, y en contraparte el grupo de edad con mayor número de casos afectados por el carcinoma lobulillar, se encuentra en rango de edad de 70-79 años, dos décadas más, con respecto al primero, y todas las pacientes son postmenopaúsicas.

Como resultados globales encontramos que alrededor del 78.8% de las pacientes afectadas por carcinoma lobulillar de mama, son mayores de 50 años en contraste con el carcinoma ductal, existe una diferencia considerable, ya que la incidencia en este grupo de edad, se calcula en un 68.54 %. Tabla y Gráfico 3

Tabla 3. Distribución del cáncer de mama de acuerdo a edad y tipo histológico

GRUPO DE EDAD (años)	CARCINOMA DUCTAL		CARCINOMA LOBULILLAR		CARCINOMA MIXTO	
20-29	6		2		1	
30-39	73		10		2	
40-49	296		36		29	
50-59	368		56		26	
60-69	279		42		27	
70-79	115		73		16	
80-89	45		7		0	
90-99	10		1		2	
TOTAL	1192		227		103	
EN TERMINOS GENERALES						
	No.	%	No.	%	No.	%
< 50 AÑOS	375	31.46	48	21.15	32	31.06
>50 AÑOS	817	68.54	179	78.85	91	88.34
TOTAL	1192	100	227	100	103	100

FUENTE: Archivo clínico y de patología H. de Oncología

ESTADIO CLINICO

El estadio clínico más frecuente fue grado III (a-b), respectivamente.

Tabla y gráfico 4.

En otras palabras, se encontró que el CLI presenta en un 64 % neoplasias de tamaño mayores de 2 cm pero menores de 5 cm, al momento de su ingreso, los tumores mayores de 5 cm de presentaron en 18 % de los casos, lo cual pone de manifiesto que el CLI tiende a ser de mayor tamaño que el CDI.

Tabla 4. Estadío clínico de las pacientes con carcinoma infiltrante de mama al momento de su ingreso al Hospital de Oncología

FACTOR	CLI		CDI	
	No. casos	%	No. casos	%
TAMAÑO				
T1	13	18	262	22
T2	145	64	883	74
T3	69	18	47	4
GANGLIOS (+)				
0	88	39	452	38
>/ 1	139	61	740	62
Estadio clínico				
I	13	5.7	262	21.9
IIA	36	15.9	143	11.9
IIB	44	19.4	234	19.6
IIIA	66	29.1	506	42,4
IIIB	37	16.3	31	2.6
IIIC	31	13.7	16	1.3
	227	100	1192	100
<i>FUENTE: Archivo clínico y de patología de H.Oncología</i>				

GRADO HISTOLÓGICO

El ochenta y dos punto treinta y siete por ciento (82.37 %) de los casos analizados de carcinoma lobulillar infiltrante de mama, fue grado histológico II de acuerdo a los parámetros aplicados de la escala de Scarff Bloom Richardson, el 11.01% correspondió a un grado histológico I y el resto 6.60 % a un grado III, al compararlo con el carcinoma ductal infiltrante, se observa que en éste tumor el grado

histológico alto es predominante (grado III) con un porcentaje del 51.09%, y afecta sobre todo a pacientes jóvenes. Ver tablas y gráfico 5 y 6.

Tabla 5. Frecuencia del grado histológico en carcinoma de ductal y lobulillar infiltrante

GRADO HISTOLOGICO	No. De CDI	%	No. de CLI	%	Valor p
I	95	7.96	25	11.01	
II	488	40.93	187	82.37	<0.0013
III	609	51.09	15	6.60	
TOTAL	1192	100	227	100	

FUENTE: Archivo de patología H. Oncología

Frecuencia de presentación de las variantes histológicas de acuerdo a grado histológico del CLI de mama

SUBTIPOS HISTOLOGICOS	GRADO I	GRADO II	GRADO III	NO. TOTAL DE CASOS	%
CLASICO	23	125	0	148	65.20
SOLIDO	0	35	0	35	15.42
ALVEOLAR	0	19	1	20	7.05
TRABECULAR	0	8	0	8	3.52
PLEOMORFICO	0	0	14	14	7.93
TUBULO-LOBULAR	2	0	0	2	0.88
TOTAL	25	187	15	227	100

FUENTE: Archivo de patología H. Oncología

EXPRESION DE RECEPTORES HORMONALES

La expresión positiva a receptores de estrógenos y progesterona en el CLI de mama, se observó en un 93.8% y 68.7 %. En cambio en el carcinoma ductal infiltrante, la expresión de estos mismos anticuerpos fue de 65.8% y 58.9% respectivamente.

La expresión positiva de Her-2 Neu, se observó con mayor frecuencia en el CDI con un porcentaje del 67.7%, en contraste con 5.3% de positividad del CLI.

(Los carcinomas lobulillares infiltrantes con positividad al Her2-Neu fueron de tipo pleomórfico) Ver tablas 6 -7 y Gráfico 7.

Tabla 6. Expresión de receptores de estrógeno en las muestras de carcinoma lobulillar y ductal infiltrante

CASOS		Frecuencia	Porcentaje	Porcentaje acumulado	Valor p
CARCINOMA LOBULILLAR INFILTRANTE	POSITIVOS	213	93.8	93.8	<0.001
	NEGATIVOS	14	6.2	100	
CARCINOMA DUCTAL INFILTRANTE	POSITIVOS	785	65.8	65.8	
	NEGATIVOS	407	34.2	100	

FUENTE: Archivo de patología H. Oncología

Tabla 7. Expresión de receptores de progesterona en las muestras de carcinoma ductal y lobulillar infiltrante

CASOS		Frecuencia	Porcentaje	Porcentaje acumulado	Valor p
CARCINOMA DUCTAL INFILTRANTE	POSITIVOS	703	58.9	58.9	<0.001
	NEGATIVOS	489	41.1	100.0	
CARCINOMA LOBULILLAR INFILTRANTE	POSITIVOS	156	68.7	68.7	
	NEGATIVOS	71	31.3	100.0	

FUENTE: Archivo de patología H. Oncología

Tabla 8. Expresión de Her2- Neu en las muestras de carcinoma de mama

CASOS		Frecuencia	Porcentaje	Porcentaje acumulado	Valor p
CARCINOMA DUCTAL INFILTRANTE	POSITIVOS	807	67.7	67.7	<0.0001
	NEGATIVOS	385	32.3	100.0	
CARCINOMA LOBULILLAR INFILTRANTE	POSITIVOS	12	5.3	5.3	
	NEGATIVOS	215	94.7	100.0	

FUENTE: Archivo de patología H. Oncología

FACTORES DE RIESGO ASOCIADOS

Se evaluó de manera indirecta la relación familiar del cáncer de mama (se consideró positivo el antecedente de algún familiar de primer o segundo grado portador de cáncer de mama), los datos obtenidos nos informan que el caso del carcinoma lobulillar infiltrante, se presenta asociado en un 62.5%, comparado con el carcinoma ductal, donde la entidad se relaciona hasta en un 49.96%.

El tabaquismo y alcoholismo, en el CLI, se presentan asociados en un 63% y 33% respectivamente, comparado con el carcinoma ductal infiltrante no se encuentra gran variabilidad. Ver tablas 9-11.

Tabla. 9 Antecedente de ingesta de terapia hormonal de reemplazo en las pacientes portadoras de cáncer

	NO. DE CASOS POSITIVOS	%	Valor p
CDI	572	47.98	<0.0039
CLI	121	53.3	

FUENTE: Archivo de clínico H. Oncología

Tabla 10. Antecedentes heredo-familiares con cáncer de mama en la pacientes con carcinoma infiltrante de mama

Casos evaluados		Frecuencia	Porcentaje	Porcentaje válido	Porcentaje acumulado
CDI	Positivos	536	44.96	44.96	44.96
	Negativos	656	55.03	55.03	100.0
CLI	Positivos	142	62.55	62.55	62.55
	Negativos	85	37.45	37.45	100.0

FUENTE: Archivo de clinico H. Oncología

Tabla 11. Antecedente de tabaquismo en la paciente con carcinoma infiltrante de mama

Casos evaluados		Frecuencia	Porcentaje	Porcentaje válido	Porcentaje acumulado
CDI	POSITIVOS	729	61.15	61.15	61.15
	NEGATIVOS	463	38.8	38.8	100.0
CLI	POSITIVOS	143	63.0	63.0	63.0
	NEGATIVOS	84	37.0	37.0	100.0

FUENTE: Archivo de clinico H. Oncología

Tabla 12. Antecedente de alcoholismo en la paciente con carcinoma infiltrante de mama

Casos evaluados		Frecuencia	Porcentaje	Porcentaje válido	Porcentaje acumulado
CDI	POSITIVOS	429	35.98	35.98	35.98
	NEGATIVOS	723	64.0	64.0	100.0
CLI	POSITIVOS	75	33.03	33.03	33.03
	NEGATIVOS	152	66.9	66.9	100.0

Fuente: Archivo Clínico H. Oncología

METÁSTASIS

Se presentaron en 24 casos, que corresponde a un 10.5%, comparado con el carcinoma ductal las pacientes afectadas revelaron una frecuencia del 15 % (179 pacientes).

El sitio más frecuente encontrado de metástasis de carcinoma lobulillar infiltrante fue el hueso, seguido de ovario, de manera contraria el CDI dio metástasis a pulmón en un 38.5% de los casos. Ver Tabla 13

La recurrencia local se presentó en 45 pacientes con CLI, que corresponde a un 19.8% de los casos.

Tabla 13. Sitios afectados de metástasis en carcinoma infiltrante

Sitios afectados	CLI (n:24)	CDI (n:179)	Valor p
Hueso	7 (29.1%)	34 (18.9%)	0.0018
Pulmón	1 (4.2%)	69(38.55%)	0.0001
Hígado	4 (16.6%)	43 (24.2%)	0.0019
Sistema nervioso central	2 (8.3%)	19 (10.6%)	0.008
Ovario	6 (25.0%)	2 (1.12%)	0.0004
Sistema Digestivo	4 (16.6%)	12(6.70%)	0.0001

LESIONES ASOCIADAS A CARCINOMA LOBULILLAR DE MAMA

En el análisis histológico, se encontró que alrededor del 35% de los casos Estudiados, estuvieron asociados a lesiones precursoras de mama, la más frecuente fue adenosis nodular. Ver tabla 14.

Tabla 14. Lesiones asociadas a Carcinoma Lobulillar Infiltrante

Lesiones asociadas	CLI de mama
Adenosis nodular	68 (29.9%)
Focos múltiples de carcinoma lobulillar in situ (CLIS "extenso")	9 (3.9%)
Focos múltiples de carcinoma lobulillar in situ con necrosis	4 (1.7%)
Total	81 (35.68%)

TRATAMIENTO Y SOBREVIDA

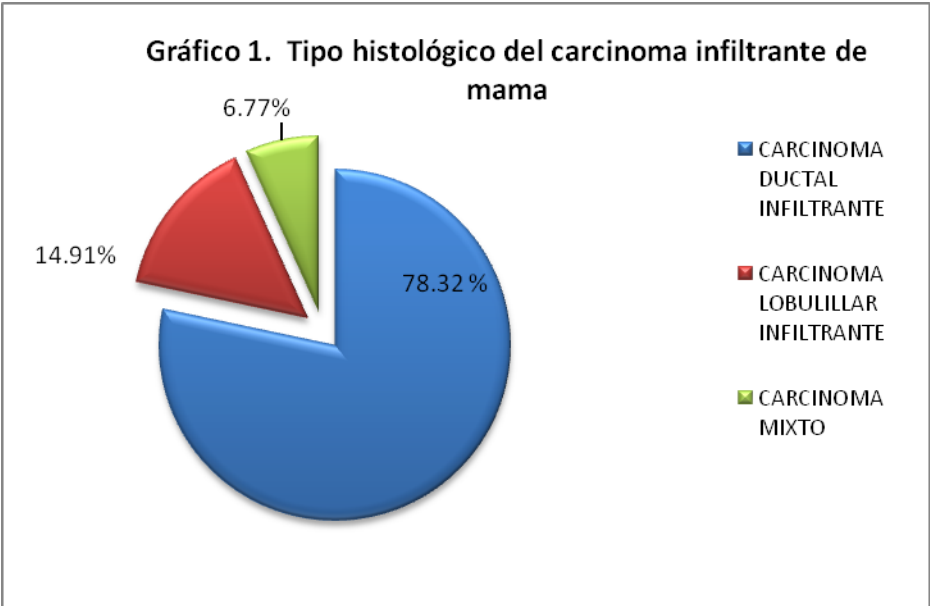
El tratamiento de elección en las pacientes con carcinoma lobulillar de mama, consistió en la realización de mastectomía radical modificada con disección axilar, la cual se realizó en el 100% de los casos, un 68.3% (154) de las pacientes recibió quimioterapia adicional , a 22.3% (50) se le administró también radioterapia, y en 46 casos se administro terapia neoadyuvante por presentar tumores de gran tamaño.

El periodo libre de enfermedad de las pacientes fue en promedio de 35 meses, antes de la primera recurrencia, este es similar al CDI de mama que fue de 36 meses.

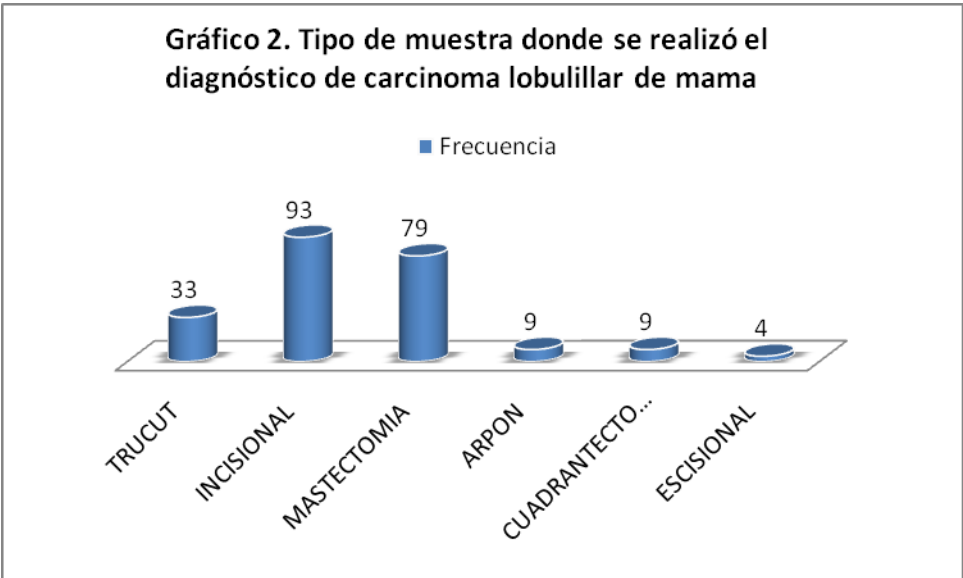
Las pacientes con grado histológico alto, presentaron recurrencia antes de los 22 meses.

La sobrevida a 5 años se calculo alrededor del 74.5 % de los casos, comparada con el carcinoma ductal infiltrante que presento una sobrevida del 76.2%.

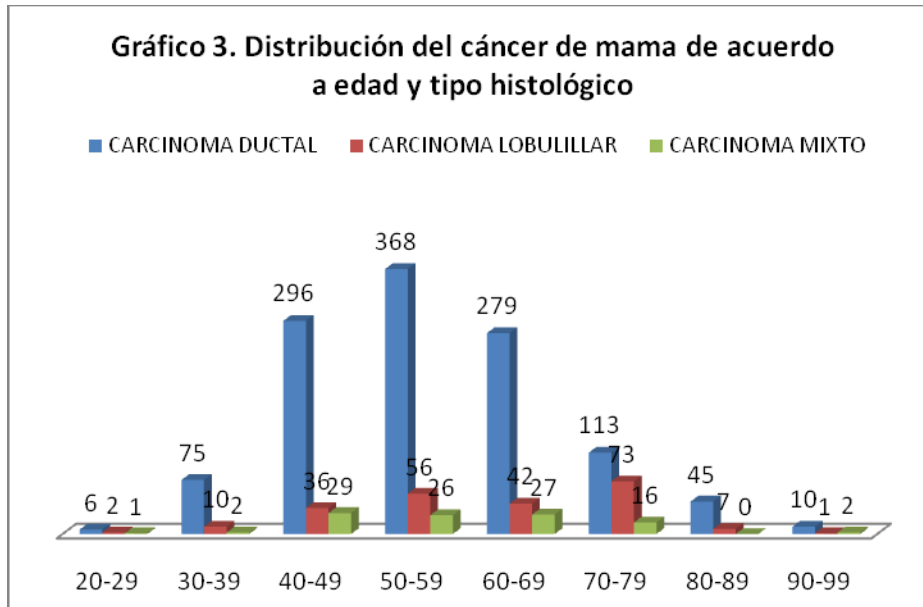
RESULTADOS EN GRÁFICOS



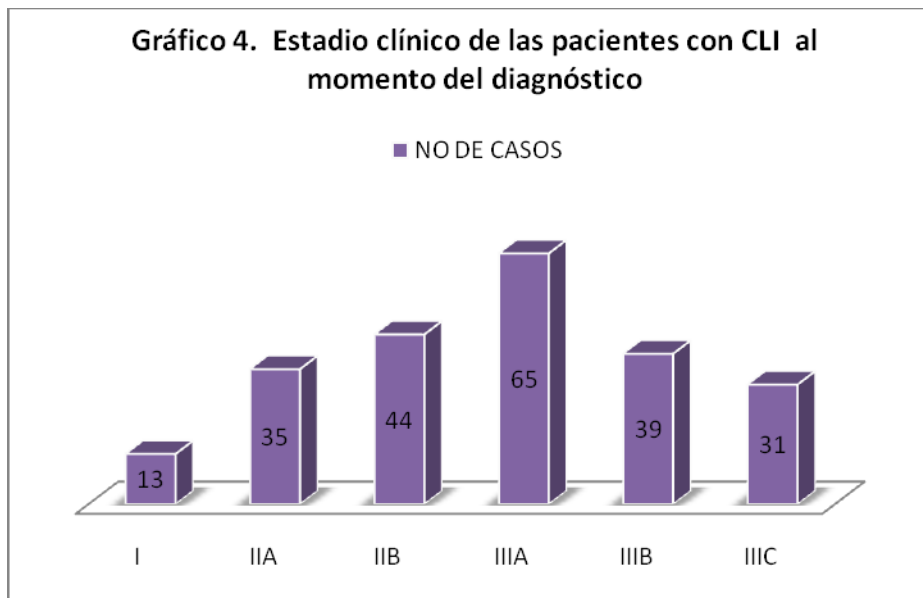
Fuente: Tabla 1



Fuente: Tabla 2



Fuente: Tabla 3.



Fuente: Tabla 4

Gráfico 5 . Distribución del grado histológico en el carcinoma lobulillar de mama

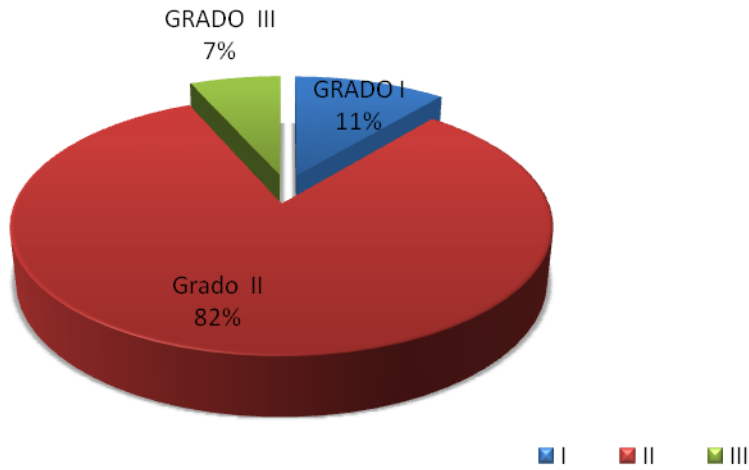
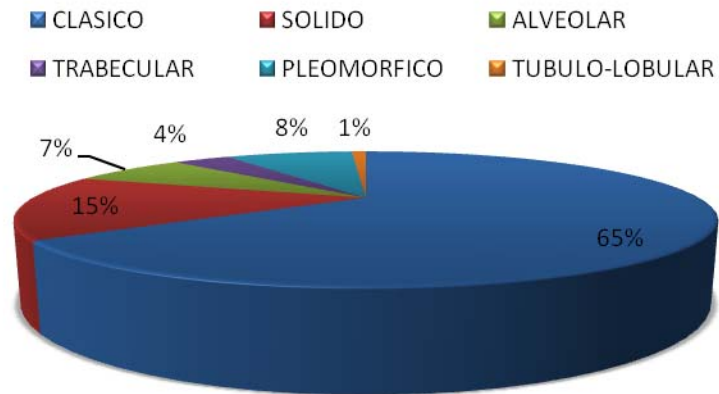
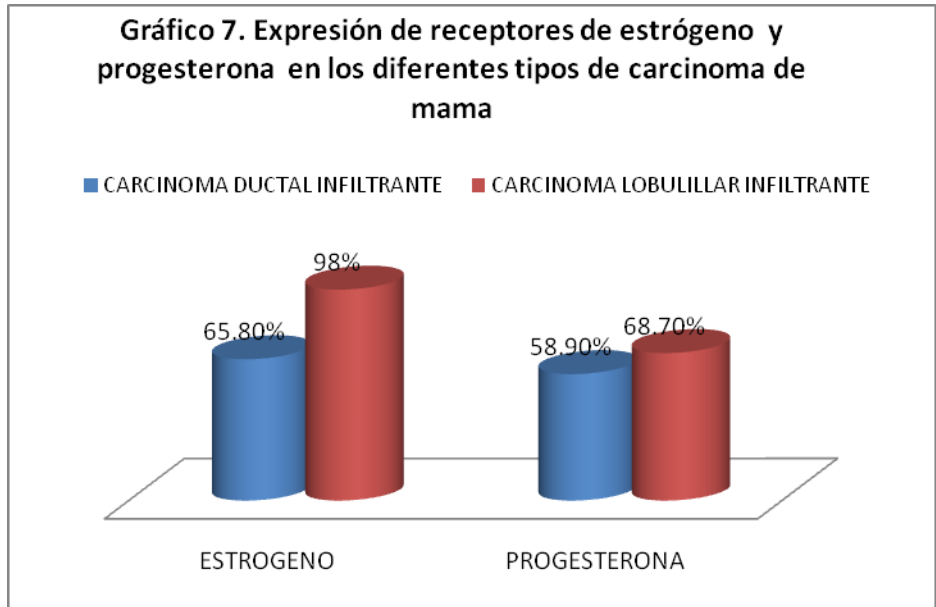


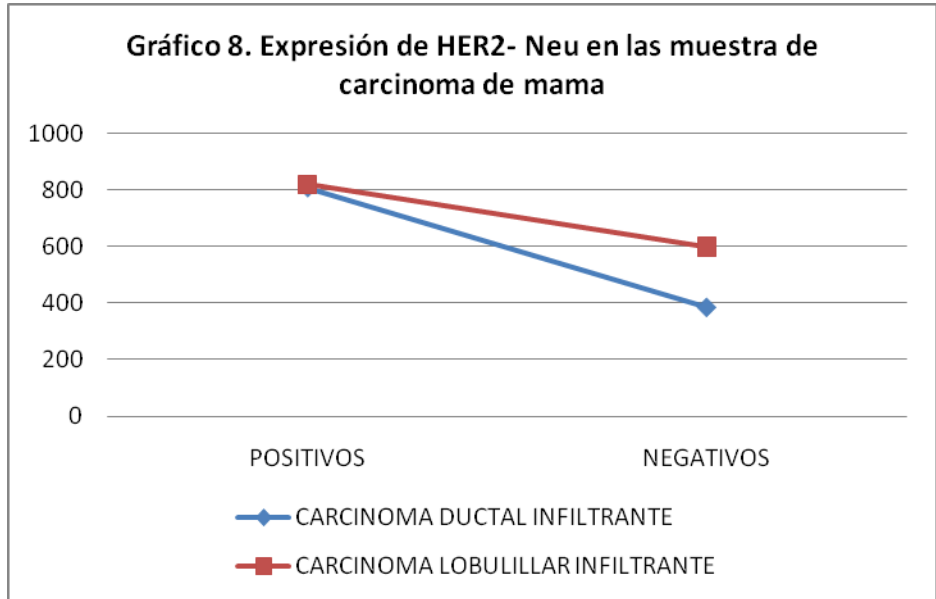
Gráfico 6. Frecuencia de presentación de las variantes histológicas del CLI de mama



Fuente: Tabla 5

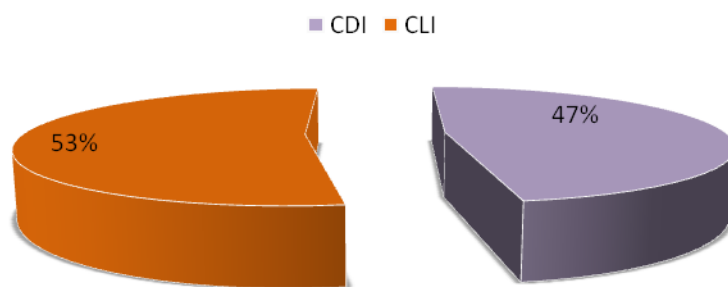


Fuente: Tablas 6 y 7



Fuente: Tabla 8

Gráfico 9. Antecedente de ingesta de terapia de reemplazo hormonal en las pacientes portadoras de cáncer



Fuente: Tabla 9

DISCUSIÓN

La incidencia del Carcinoma Lobulillar, encontrada en nuestra institución es del 15%, similar a lo reportado en los Estados Unidos de América, esto puede deberse a la diversidad de razas que habitan ese territorio.

En nuestro estudio, encontramos que el grupo de mujeres posmenopáusicas fue, el más afectado por el Carcinoma Lobulillar Infiltrante de mama, todas ellas entre la 6ª y 7ª década de la vida, datos similares, son encontrados en la serie del grupo de Milán, Nottingham, Texas y Japón.^{7, 10, 11, 22}

En otro punto, varios estudios señalan que la escala de Scarff Bloom Richardson, no debe utilizarse en la evaluación de los carcinomas lobulillares infiltrantes, sin embargo, nosotros encontramos en nuestro estudio, que la gradificación de los tumores de mama bajo estos parámetros, es reproducible, la mayor parte de nuestros casos correspondió a carcinomas moderadamente diferenciados (grado II), encontramos que de manera importante carcinomas con grado histológico alto son asociados a una conducta más agresiva (variante pleomórfica), hallazgos similares son reportados en la literatura.^{3, 10, 22}

El CLI, tiene mayor afinidad por la expresión positiva a receptores hormonales,^{3, 7, 10-13}. En nuestra evaluación, esta expresión a receptores esteroideos, se presentó de manera más elevada en el Carcinoma Lobulillar Infiltrante comparado con el Carcinoma Ductal Infiltrante.

Si bien los factores de riesgo como herencia, tabaquismo, alcoholismo y terapia de reemplazo hormonal, muestran una fuerte asociación con la manifestación del cáncer de mama, nosotros no encontramos una diferencia significativa importante al evaluar estos factores de forma indirecta y compararlos con el carcinoma ductal infiltrante, en

los estudios revisados existe poca información al respecto, de hecho solo se hace mención de estos en algunos estudios.^{3,4}

Las metástasis, en nuestro estudio, observamos que no existe una variabilidad importante entre el porcentaje de casos que presentaron metástasis en ambos carcinomas infiltrantes, pero si encontramos que hay una gran diferencia en el patrón de las metástasis; el carcinoma lobulillar presenta mayor afección a sitios con presencia de membranas serosas (pleura y ovario), en comparación con el carcinoma ductal que cuyo principal sitio de afección es el pulmón.^{3,7-13}

En el tamaño, observamos que el carcinoma lobulillar infiltrante se asocia en con un mayor tamaño al momento del diagnóstico (tumores mayores de 5 cm) , con un mayor porcentaje con bilateralidad y multicentricidad, respecto al Carcinoma Ductal Infiltrante, hallazgos muy parecidos son reportados en la serie de estudio de casos del Dr. Orvieto y su equipo en el Instituto Europeo de Oncología de Milán, Italia y en los estudios realizados por Tsuchiya y Matsuyama, en Japón.^{6,10}

En la sobrevida de las pacientes portadoras de carcinoma lobulillar y ductal infiltrante, en nuestro análisis no encontramos una diferencia significativa, en la sobrevida global a cinco años, esta se sitúa alrededor del 76%, en ambos tipos de tumores. Nuestro trabajo en comparación los estudios de las series de Nottingham , de la Universidad de Texas y el Instituto Europeo Oncológico de Italia, demuestran que las sobrevida a 5 años es parecida, tomando en consideración que ambos tipos de carcinoma mamario se tratan de manera similar.^{3,10,11,22}

CONCLUSIONES

- El presente estudio, demuestra, que el Carcinoma Lobulillar Infiltrante de mama, es una entidad neoplasica, con características clínicas y biológicas distintas al compararlo con el Carcinoma Ductal Infiltrante.
- La incidencia en nuestra Institución fue del 15%.
- Se presenta con mayor frecuencia en mujeres postmenopáusicas, entre la 6ª y 8ª década de la vida.
- Al momento de la detección el Carcinoma Lobulillar Infiltrante es de mayor tamaño que el Carcinoma Ductal Infiltrante.
- El Carcinoma Lobulillar Infiltrante de tipo clásico, es el más frecuente.
- El grado histológico II es el más común de acuerdo a los criterios establecidos en Escala de Scarff Bloom y Richardson. Y de manera directamente proporcional a mayor grado, conducta clínica más agresiva.
- La positividad a receptores esteroideos es mayor, en este tipo de neoplasia, comparada con el Carcinoma Ductal Infiltrante.
- Los factores herencia, tabaquismo, alcoholismo y terapia de reemplazo hormonal, demostraron una fuerte asociación con la manifestación de esta neoplasia, sin embargo con poca variabilidad con respecto al carcinoma ductal infiltrante.
- No hay diferencia el tratamiento que se ofrece a las pacientes con carcinoma lobulillar y ductal infiltrante.
- La sobrevida global en ambos tumores (CLI y CDI) es muy similar.
- La variante pleomórfica se asocia a una conducta más agresiva.

- Finalmente, como hallazgo adicional, es que se encuentre una incidencia alrededor del 7% del carcinoma de tipo mixto (con componente ductal y lobulillar), esto llama la atención, pues en la literatura mundial, su frecuencia se ubica entre un 3 a 5%. Valdría, la pena, realizar otros estudios a futuro, basados en aspectos genéticos y moleculares, que nos orienten a entender mejor la génesis de esta enfermedad.

BIBLIOGRAFIA

1. Knaul FM, Nigenda G. Cáncer de mama en México: una prioridad apremiante. *Salud Pública de México* 2009, 51:335-344
2. Secretaría de Salud. Defunciones: 1979-2007. Sistema Nacional de Información en Salud. Dirección General de Información en Salud. Secretaría de Salud. México, D.F. [Consultado en mayo 30, 2010]. Disponible en: <http://sinais.salud.gob.mx/basesdedatos/index.html>
3. Rakha EA, Ellis IO. Lobular breast carcinoma and its variants. *Seminars in Diagnostic Pathology* 2010; 27, 49-61
4. Page DL. Special types of invasive breast cancer, with clinical implications. *Am J Surg Pathol* 2003; 27: 832–835.
5. Li CI, Anderson BO, Daling JR, et al: Trends in incidence rates of invasive lobular and ductal breast carcinoma. *JAMA* 2003; 289:1421-1424
6. Fu L, Tsuchiya S, Matsuyama I, et al. Clinicopathologic features and incidence of invasive lobular carcinoma in Japanese women. *Pathol Int* 1998; 48: 348–54.
7. Hanagiri T. Nozoe T. Clinicopathological Characteristic of Lobular Carcinoma of the Breast. *Asian J Surg* 2009;32(2):76–80
8. Wheeler JE, Enterline HT: Lobular carcinoma of the breast in situ and infiltrating. *Pathol Annu* 1976, 11:161-188.
9. Tavassoli FA, Devilee P. Pathology and Genetics of Tumours of the Breast and Female Genital Organs. World Health Organisation of Classification of Tumours. IARC Press: Lyon, 2003; pp
10. Orvieto, E. Maiorano E, et al. Clinicopathologic Characteristic of Invasive Lobular Carcinoma of the Breast. *Cancer* 2008, 113; 1511-19.
11. Pestalozzi, B.C. 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. *Journal of Clin Oncology* 2008; 26; 3006-14.

12. Rakha EA, El-Sayed ME, et al, Histologic grading is an independent prognostic factor in invasive lobular carcinoma of the breast. *Breast Cancer Res Treat* 2008, 111; 121-127
13. Bane AL, Tjan S, Parkes RK, et al: Invasive lobular carcinoma: To grade or not to grade. *Mod Pathol* 18:621-628, 2005.
14. Molles, MT et al. Invasive lobular breast cancer. Prognostic significance of histological malignancy grading. *Acta Oncológica*, 2007; 46: 803-809
15. Bloom H, Richardson W. Histological grading and prognosis in breast cancer. *Br J Cancer* 1957; 11: 359–377
16. Martínez V, Azzopardi JG, Invasive lobular carcinoma of the breast incidence and variants. *Histopathology*, 1979;3:467-88
17. Tavassoli, F. Eusebi V. Tumors of the mammary Gland. *AFIP Atlas of Tumor Pathology Series 4*, 2009, 156-68
18. Fisher ER, Gregorio RM, Redmond C, et al: Tubulolobular invasive breast cancer: A variant of lobular invasive cancer. *Hum Pathol* 1977, 8:679-683
19. Middleton LP, Palacios DM, Bryant BR, et al: Pleomorphic lobular carcinoma: Morphology, immunohistochemistry, and molecular analysis. *Am J Surg Pathol* 2000, 24:1650-1656.
20. L Eusebi V, Magalhaes F, and Azzopardi JG: Pleomorphic lobular carcinoma of the breast: An aggressive tumor showing apocrine differentiation. *Hum Pathol* 1992, 23:655-662.
21. Sastre-Garau X, Jouve M, Asselain B, et al: Infiltrating lobular carcinoma of the breast. Clinicopathologic analysis of 975 cases with reference to data on conservative therapy and metastatic patterns. *Cancer* 1996, 77:113-120.
22. Arpino G, Bardou VJ, Clark GM, et al: Infiltrating lobular carcinoma of the breast: Tumor characteristics and clinical outcome. *BreastCancer Res* 2004; 6: 154-56
23. Toikkanen S, Pylkkanen L, Joensuu H: Invasive lobular carcinoma of the breast has better short- and long-term survival than invasive ductal carcinoma. *Br J Cancer* 1997 76:1234-1240
24. Bane AL, Tjan S, Parkes RK, et al: Invasive lobular carcinoma: To grade or not to grade. *Mod Pathol* 2005, 18:621-628
25. Dixon JM, Anderson TJ, Page DL, et al: Infiltrating lobular carcinoma of the breast. *Histopathology* 1982, 6:149-161.

26. Sinn HP, Kellerhoff NM, Kellerhoff R, et al: Subtyping and prognostic assessment of invasive lobular breast carcinoma. *Pathology* 1997,18:37-44

27. Lopez VM.Aguilar GU. Carcinoma lobulillar infiltrante de mama: etapa clínica, características radiológicas e histológicas. *Ginecol Obstet Mex* 2005; 73:629-36

ANEXO 1

VARIABLE	DEFINICION CONCEPTUAL	MEDICION
Edad	Años cumplidos referidos en el expediente al momento del diagnostico	Años
Terapia Hormonal	Ingesta y/o administración de hormonales como terapia hormonal de reemplazo y /o metodo de planificación	Si, No/ tiempo en años
Estadio clínico	Etapa clínica en la que se encuentra el tumor al momento del diagnostico según los criterios TNM	I, II, III, IV
Estado hormonal de la paciente	Al momento del diagnóstico por historia clínica establecer el estado hormonal de la paciente (notas del expediente) Premenopausia: Es el periodo reproductivo anterior a la menopausia. (OMS). Postmenopausia: Es el periodo que se extiende desde la última menstruación en adelante, independiente si la menopausia fue inducido o espontáneo	premenopausia / postmenopausia
Subtipo histológico	Patrón histológico acorde a los criterios de la OMS Clásico: Células poco cohesivas, en fila india Alveolar: Células poco cohesivas, en nidos de al menos 20 células Sólido: Mantos de células, no cohesivas, monotonas. Túbulo-lobular: Túbulos bien formados, discretamente angulados, revestidos por células monotonas, no cohesivas. Otros: Células en anillo de sello, pleomorfica.	Clásico, alveolar, sólido, con células en anillo de sello, pleomórfica

grado histológico	<p>Escala de Scarff Bloom Richardson (Nottingham modificada) Grado Histológico</p> <p>Criterios: -</p> <ul style="list-style-type: none"> - Arquitectura (formación de túbulos, glándulas o papilas) - Atíпия nuclear - Número de mitosis <p>a) Arquitectura:</p> <p>1 punto .- Formación tubular, glandular o papilar (>75%)</p> <p>2 punto .- Moderada formación de túbulos, glándulas o papilas (10-75%)</p> <p>3 punto .- Escasa o nula diferenciación (<10%)</p> <p>b) Grado nuclear:</p> <p>1 punto .- Núcleos uniformes en forma y tamaño, nucleolo pequeño</p> <p>2 punto .- Variación moderada</p> <p>3 punto .- Pleomorfismo severo</p> <p>c) Índice mitótico:</p> <p>Número de mitosis (10 campos de 40X)</p> <p>1 punto .- 0-5</p> <p>2 puntos .- 6-10</p> <p>3 puntos .- >11</p>	<p>Grado I (bien diferenciados 3-5 puntos)</p> <p>Grado II (moderadamente diferenciado 6-7 puntos)</p> <p>Grado III (poco diferenciado 8-9 puntos)</p>
Expresión de receptores hormonales y Her 2 Neu	Evaluar la expresión de receptores de estrogenos, progesterona y Her2_Neu, en los casos de carcinoma lobulillar infiltrante.	Positiva/Negativa
Sobrevida	tiempo libre de enfermedad	meses
Antecedentes heredo-familiares	Historia de familiares de cáncer de mama	Si, No
Tabaquismo	Ingesta de tabaco en forma activa /pasiva	Si, No/tiempo (años)
Alcoholismo	Ingesta de alcohol en la paciente	Si, No/tiempo (años)

ANEXO 2.

HOJA DE RECOLECCIÓN DE DATOS				NO. DE ESTUDIO PATOLÓGICO				
TIPO DE BIOPSIA	TRUCUT		INSICIONAL		ESCICIONAL		MASTECTOMIA	
PACIENTE	(INICIALES)		CEDULA:					
EDAD:			ESTADIO CLINICO DE INGRESO					
PERIODO LIBRE DE ENFERMEDAD						AÑOS	MESES	
ANTECEDENTES FAMILIARES DE CANCER DE MAMA	SI	NO	TABAQUISMO:	SI	NO	TIEMPO:		
ALCOHOLISMO:	SI	NO	TIEMPO E INGESTA:					
MENARCA:		AÑOS	MENOPAUSIA:				AÑOS	
INGESTA DE ANTICONCEPTIVOS HORMONALES	SI	NO	TIEMPO:	AÑOS			MESES	
INGESTA DE TERAPIA HORMONAL DE REEMPLAZO	SI	NO	TIEMPO:	AUTODETECCION:		SI	NO	
DIAGNOSTICO HISTOPATOLOGICO:						GRADO		
SUBTIPO HISTOLOGICO (SOLO LOBULILLAR)								
EXPRESION DE RECEPTORES HORMONALES	ESTROGENOS		PROGESTERONA		HER 2 Neu			
	SI	NO	SI	NO	SI	NO		

ANEXO 3.

Estadificación TNM para el Cáncer de Mama de la American Joint Committee	
Estadio	Descripción
Tumor	
TX	Tumor Primario no valorable
T0	No evidencia de tumor primario
Tis	Carcinoma in situ
T1	Tumor hasta 2 cm en su diámetro mayor
T1a	Tumor hasta 0.5 cm en su diámetro mayor
T1b	Tumor >0.5 cm pero no > 1 cm
T1c	Tumor >1 cm pero no >2 cm
T2	Tumor >2 cm pero <5 cm en su diámetro mayor
T3	Tumor >5 cm en su diámetro mayor
T4	Tumor de cualquier tamaño con extensión directa a la pared torácica o piel
T4a	Extensión a la pared torácica (costillas, intercostales o serrato anterior)
T4b	Peau d'orange, ulceración, or nodulos cutaneos satelites
T4c	T4a + T4b
T4d	Cáncer inflamatorio de la mama
Nódulos linfáticos regionales	
NX	Nódulos linfáticos regionales no valorables
N0	No Nódulos linfáticos regionales involucrados
N1	Metástasis a ganglios axilares ipsilaterales móviles
N2	Metástasis a ganglios axilares ipsilaterales fijos unos a otros o a otras estructuras
N3	Metástasis a ganglios linfáticos mamarios internos ipsilaterales
Metástasis Distantes	

MX No presencia accesible de metástasis distantes

M0 No metástasis distantes

M1 Existencia de metástasis distantes (incluyendo ganglios supraclaviculares ipsilaterales)

Clasificación del Cáncer de Mama basado en criterios TNM de la American Joint Committee on Cancer classification

Estadio	Tumor	Nodulos	Metástasis
0			
Tis, N0, M0			
I			
T1, N0, M0			
IIA			
T0, T1, N1, M0			
T2, N0, M0			
IIB			
T2, N1, M0			
T3, N0, M0			
IIIA			
T0, 1, 2, N2, M0			
T3 N1, 2, M0			
IIIB			
T4, cualquier N, M0			
Cualquier T, N3, M0			
IV			
Cualquier T, Cualquier N, M1			

ANEXO 4.

CRONOGRAMA DE ACTIVIDADES	
<i>ACTIVIDADES</i>	<i>PERIODO</i>
RECOPIACION BIBLIOGRAFICA	NOVIEMBRE DE 2009 A DICIEMBRE DE 2010
ELABORACION DEL PROTOCOLO	ENERO DE 2010
ADQUISICION DEL MATERIAL PARA REVISION	MARZO A ABRIL DE 2010
DISEÑO DE LOS INSTRUMENTOS	ABRIL DE 2010
CAPTURA DE DATOS	MAYO DE 2010
CODIFICACION	JUNIO DE 2010
ANÁLISIS ESTADÍSTICO	JUNIO DE 2010
REDACCIÓN Y PUBLICACIÓN	JULIO-AGOSTO DE 2010