

AUTORES:

Dr. José María González Ortega (1)
Dr. Mario Michel Gómez Hernández (2)
Dr. Mario Miguel Morales Wong (2)
Dra. Zoraida Caridad López Cuevas (3)
Dr. Rolando González Folch (1)
Dr. René Luis Escaig Olivares (3)

(1) Especialista de 2do Grado en Cirugía General. Profesor Asistente.
(2) Especialista de 1er Grado en Cirugía General.
(3) Especialista de 1er Grado en Cirugía General. Profesora Instructor.

RESUMEN

La denominación de Cáncer Lobular in Situ es un término engañoso, siendo más apropiado llamarle "neoplasia lobular". Hasta 1993 se reportaban cerca de 1000 casos. Esta entidad identifica a mujeres que corren riesgo de desarrollar un cáncer invasor mamario. Realizamos un estudio lineal y retrospectivo de las pacientes ingresadas y operadas en el servicio de cirugía general del Hospital Universitario "Dr. Mario Muñoz" de Colón, Matanzas, con el diagnóstico de carcinoma mamario. De 495 pacientes operadas en el período entre enero/1976 a diciembre/2004, encontramos a 22 con un Carcinoma In Situ de la mama, de ellas 18 tenían un carcinoma ductal in situ y 4 un Carcinoma Lobular In Situ, constituyendo estas últimas nuestra muestra. La incidencia general del carcinoma in situ fue del 4,4% (22/495) mientras la del Carcinoma Lobulillar In Situ fue del 0,81% (4/495), la edad promedio fue de 56 años, un caso resultó bilateral metacrónico, el 75% de la serie fue intervenida por presentar una tumoración mamaria, siéndoles realizada una cirugía radical al ser la biopsia por congelación positiva sin especificar tipo histológico "in situ", el cual fue demostrado en el ulterior estudio biopsico por parafina, al 25% restante sin lesión palpable, se diagnosticó calcificaciones patológicas en estudios mamográficos, realizándose cirugía conservadora. El índice de supervivencia hasta la actualidad es del 100%. Solo el diagnóstico precoz del carcinoma mamario, específicamente refiriéndonos a los "in situ", traerá como resultados un aumento global de la sobrevida y mejor pronóstico a las pacientes portadoras de esta devastadora patología.

DESCRIPTORES(DeCS):

CARCINOMA LOBULAR/epidemiología
CARCINOMA LOBULAR/cirugía
CARCINOMA LOBULAR/patología
CARCINOMA LOBULAR/diagnóstico
HUMANO
ADULTO

INTRODUCCIÓN

El Carcinoma In Situ de la mama (CIS) es una entidad que se considera controvertida desde el punto de vista biológico y terapéutico, su incidencia se ha incrementado con la generalización de los programas de pesquiasaje mamográfico (1). En 1932 Broders estableció el término de CIS para los cánceres epiteliales que

no sobrepasan la membrana basal, concepto este de tumor preinvasivo (2). Stephan Gallager y Martin en 1971 plantean que el proceso de malignización en la mama se inicia con la conversión del epitelio normal al hiperplásico, el cual después de un período latente se convierte en C.I.S y eventualmente en cáncer invasivo. (3) Gallager y Martin definen el Cáncer Mínimo de la Mama (CMM), como una forma altamente curable del cáncer de mama e incluyen en dicho término: el Carcinoma Lobular In Situ (CLIS), el Carcinoma Ductal In Situ (CDIS) y los Carcinomas Invasivos que no rebasen los 0,5 cm en su diámetro mayor. Marcelo Alvarenga considera igualmente como C.M.M el Invasivo de hasta 0,5 cm (4) . Hutter extiende a 10 mm el tamaño para los cánceres infiltrantes de los cuadrantes externos(5). En 1984 Hartman incluye dentro del CM M a todos los invasores de hasta 1 cm de diámetro. (6) Los CIS según el Instituto Nacional de Oncología y Radiobiología (INOR) constituyen del 5 al 10% de todos los cánceres mamarios (Tabla No.1) y reporta que las modalidades terapéuticas siguen siendo muy conservadoras. La denominación de CLIS es un término engañoso. Es más apropiado llamarle a esta lesión “Neoplasia Lobular” tal y como fue propuesto por Haagensen y cols (7) en 1972. Estrictamente no se conoce como una lesión premaligna sino más bien como un marcador que identifica a las mujeres que corren mayor riesgo de desarrollar posteriormente un cáncer invasor de la mama, este riesgo permanece elevado aún después de dos decenios y la mayoría de los cánceres que aparecen después son ductales en vez de lobulares. El CLIS se origina en el epitelio de los lóbulos mamarios (FotoNo.1). Es generalmente asintomático, casi nunca se acompaña de lesiones palpables y es descubierto generalmente por la biopsia de una lesión benigna clínicamente detectable o en el estudio de microcalcificaciones patológicas durante el examen mamográfico.



Foto No 1 . Imagen histológica que corresponde a Carcinoma Lobular In Situ. Se caracteriza por acinos distendidos y completamente ocupados por células uniformes, redondeadas y de tamaño relativamente pequeño. El desarrollo de un programa de detección precoz y preclínico del cáncer de mama traerá como resultados el diagnóstico de esta afección en etapas más tempranas, por lo que consideramos necesario y es nuestro objetivo hacer una revisión del comportamiento de dichas neoplasias en nuestro medio.

MÉTODO

Se realizó un estudio lineal y retrospectivo de las enfermas que ingresaron consecutivamente en el servicio de Cirugía General del Hospital Universitario "Dr. Mario Muñoz Monroy" del municipio de Colón, provincia Matanzas con el diagnóstico de cáncer mamario, en el período comprendido entre enero de 1976 a diciembre de 2004. De un universo de 495 pacientes operadas por cáncer mamario en dicho período, encontramos a 22 con el diagnóstico de Carcinoma In Situ de la Mama, de ellos tomamos como muestra a 4 enfermas con la confirmación anátomo-patológica del subtipo de Carcinoma Lobular in Situ de la Mama, los restantes 18 tenían un Carcinoma Ductal In Situ los que serán objeto de otro estudio. Los datos fueron tomados de los expedientes clínicos y de los informes de Anatomía Patológica con los que conformamos las siguientes variables de estudio: incidencia, edad en el momento del diagnóstico, forma clínica de presentación (Bilateralidad), tipo de tratamiento quirúrgico empleado y evolución en consulta externa con un mínimo de 24 meses de seguimiento posterior a la última cirugía realizada. Se realiza además una revisión de la literatura mundial que aborda el tema. El procesamiento de la información se realizó mediante una Microcomputadora Pentium IV utilizando la aplicación de Microsoft Word ® del paquete de Microsoft Office 2003 ® en un ambiente de Windows XP ®. Los resultados se expresan en tablas e imágenes para su mejor comprensión, es usado el método estadístico porcentual.

RESULTADOS

La incidencia global del cáncer mamario in situ en nuestro medio fue del 4,4% (22/495), mientras que la incidencia del subtipo CLIS, motivo de este estudio, fue del 0,81%, es decir, 4 pacientes de 495 operadas por cáncer de mama en dicho período de tiempo. La edad promedio de presentación fue de 56 años cuyo rango osciló entre los 40 y 68 años al momento del diagnóstico. De los cuatro casos de CLIS que se presentan, el 75% de ellos (3 casos) fueron intervenidos porque presentaban una tumoración mamaria, mientras que el restante 25% (1 caso) se diagnosticó durante un estudio de pesquisaje mamográfico. El 1er. caso fue operada en agosto de 1978 por una tumoración mamaria derecha de 4 cm de diámetro, se le realiza biopsia por congelación que la informan como positiva de malignidad procediendo el cirujano a realizar una Mastectomía Radical de Halsted, el resultado ulterior de la biopsia por parafina informa una CLIS con una adenosis florida del resto de la mama. El 2do caso fue intervenida en mayo de 1985 por una tumoración de 2 cm en la mama izquierda, la biopsia por congelación resulta igualmente positiva sin especificar subtipo histológico por lo que se realiza Mastectomía Radical Modificada de Merola-Patey, el informe histológico definitivo plantea una Mastitis Crónica y dentro de ella un CLIS. El 3er. caso se opera en agosto de 1985 por una tumoración en el cuadrante infero-externo de la mama izquierda, después de realizada la exéresis, la biopsia por congelación se recibe como positiva realizándose una Mastectomía Radical Modificada de Merola-Patey, en las conclusiones de la biopsia por parafina aparece además de CLIS una adenosis con papilomatosis intracanalicular con una metaplasma apocrina focal con infiltrado inflamatorio moderado a linfocitos. Por último, el 4to. caso atendido en agosto de 1994, tras realizársele una mamografía en el curso de un pesquisaje de cáncer de mama, aparecen microcalcificaciones de tipo patológico localizadas en la línea media superior de la mama izquierda, se realiza una cuadrantectomía de Veronesi, apareciendo en el estudio histológico por inclusión en parafina una enfermedad proliferativa atípica de la mama con un CLIS, 9 años después en octubre de 2002 presenta un engrosamiento en línea media superior cerca del borde areolar de la mama derecha, se le realiza una mamografía que informan como negativa, se le realiza una cuadrantectomía con el objetivo de reseca la zona engrosada con tendencia nodular y en el resultado histopatológico de la pieza informan: Carcinoma Lobulillar Infiltrante Grado I nuclear con áreas de CLIS de 2 cm, no invasión vascular ni linfática. Ninguno de los cuatro casos presentó metástasis a ganglios linfáticos y en la consulta de seguimiento (con un

mínimo de 24 meses de postoperatorio) se demostró que todas viven en la actualidad sin evidencias de enfermedad neoplásica sistémica (100% supervivencia).

Tabla No.1 . “Incidencia global de c ánceres in situ de la glándula mamaria”.

Institución	Año	Por ciento
Surveillance Epidemiology and End Results (SEER)	1975	5,1%
Health Insurance Plan (HIP)	1977	12%
American College of Surgeons	1978	1,4%
SEER	1985	9%
Estudio Sueco Randomizado	1985	9,2
Edimburg Breast Screening Project	1986	16%
Guilford Breast Screening Project	1987	10,3%
Breast Cancer Detection Demostration Project (BCDDP)	1987	17%
INOR	1993	5-10%
Hospital Colón-Matanzas-Cuba	2005	4,4%

Tabla No.2 . Carcinoma lobular in situ. Edad promedio en el momento del diagnóstico. Comparación con otras series.

Autor	Nro. Pacientes	Edad Promedio (años)
Wheeler	38	44
Rosen	99	45
mLewison-Finney	40	46
Beaufiel	13	46
Ringberg	16	46
Anderson	52	46
Carter-Smith	49	47
Carson	65	48
González-Ortega y cols	4	56

La bilateralidad del CLIS debe esperarse en el 40% de los casos (rango entre el 35-47%) (11) , índice éste superior al que se observa en el CDIS (hasta un 30%), en nuestra casuística se reportó la bilateralidad en el 25% (1 caso), siendo metacrónico (detectado a los 9 años de operado el primero), dicha característica de este tipo tumoral adquiere valor en especial al planificar la modalidad terapéutica y seguimiento ulterior, el elevado porcentaje de afección mamaria bilateral en el CLIS permite reafirmar la hipótesis de que ambas mamas se pueden considerar como un solo órgano, teniendo ambas el mismo riesgo de ser asiento de un CLIS (Tabla Nro. 3)

Tabla No.3 . Carcinoma lobular in situ. Bilateralidad. Comparación con otras series.

Autor	Casos bilaterales/Total	Por ciento
Carter-Smith	17/44	39
Newman	4/18	22
Ruigberg	11/16	69
Rosen	22/63	35
Sunshine	14/21	67
Urban	10/26	39

La multicentricidad se define en el CLIS como áreas de enfermedad de la mama separadas del lugar donde fue hecho el diagnóstico inicial, algunos autores señalan que el área de la enfermedad tiene que estar en diferentes cuadrantes, mientras que para otros solo se requiere que esté afectado otro lóbulo (11,12). El porcentaje de multicentricidad que se reporta mundialmente en el CLIS oscila entre un 50-80% (Tabla No.4), mucho más elevado que el descrito para el CDIS, en el presente trabajo no se encontró que existiera enfermedad multicéntrica al ser analizadas las piezas anatómicas, esto puede ser debido al pequeño número de casos que presentamos.

Tabla No.4: Carcinoma lobular in situ. Multicentricidad. Reportes de la literatura.

Autor	Multicentricidad/Total Pctes	Por ciento.
Carter-Smith	31/49	63%
Lewinson-Finney	21/34	62%
Farrow	142/227	63%
Newman	28/30	93%
Ringberg	-	65%
Schwartz	-	67%
Dall'Olmo	-	56%

Entre las opciones de tratamiento en el CLIS tenemos en primer término la exéresis amplia con seguimiento riguroso frecuente, así lo proponen entre otros Bedwani, Rosner y Haagensen, la reexcisión para garantizar adecuados márgenes de seguridad microscópica (>10mm) y seguimiento estrecho es otra modalidad cuando ya se ha realizado una simple exéresis (13), la biopsia excisional y tratamiento hormonal con Tamoxifen (TAM) a dosis de 20 mg por día durante 5 años si existen receptores estrogénicos positivos es otra opción, debemos recordar que el C.L.I.S suele ser un tumor hormonodependiente que se presenta con mucha frecuencia en mujeres jóvenes, la mastectomía subcutánea con conservación del complejo areola-pezones estaría indicada si no existiera la posibilidad de asegurar un margen de tejido sano peritumoral mayor de 10 mm, si se presentaran lesiones tumorales o calcificaciones patológicas en más de un cuadrante (multicentricidad) o si existiera alguna contraindicación a la radioterapia. En la actualidad muchos expertos tratan el CLIS de forma muy conservadora, apoyados en el planteamiento de que un CLIS simplemente identifica una mujer que tiene un alto riesgo de desarrollar un futuro cáncer mamario invasivo y requiere solamente un seguimiento clínico y mamográfico (10). Si apareciera una alteración mamográfica o clínica durante el seguimiento se le realiza una 2da. biopsia, si en ésta se informa nuevamente un CLIS se debe continuar la observación estrecha, pero si en caso contrario ya apareciera un CDIS o un carcinoma invasor se le realizará una mastectomía total en el primer caso y en el segundo una mastectomía radical o una técnica conservadora (ej. Veronesi, etc). Hay que tener en cuenta la literatura que reporta para este tipo de pacientes un aumento significativo del riesgo de recurrencia tumoral en la mama ipsilateral en ciertos tipos de enfermas que son tratadas con diferentes modalidades de cirugía conservadora, el riesgo de recurrencia local puede ser modificado por el uso del TAM o el Raloxifen (11,14), en ningún caso con el diagnóstico preoperatorio de CLIS es necesaria la realización del vaciamiento ganglionar axilar, hoy día con los conocimientos que se tienen sobre esta entidad es considerado un proceder agresivo (15-17). En nuestra pequeña serie al 75% de la muestra (3 pacientes), le fue realizada una mastectomía radical pues estos casos se presentaron con masas mamarias palpables y no se tenía el diagnóstico histológico pre-operatorio, cabe señalar que en los años en que fueron tratadas estas

pacientes no se disponía aún de la biopsia aspirativa con aguja fina en nuestro medio, a estas enfermas durante el transoperatorio se les realizó una biopsia por congelación informando positiva de malignidad tampoco sin especificar tipo histológico, por dicho motivo el cirujano procede a realizar una cirugía radical y es entonces en el ulterior estudio histopatológico por inclusión en parafina que nos señalan la presencia de un CLIS. El 25% restante (1 paciente) no tenía masa palpable, siendo diagnosticada por un estudio de pesquiasaje mamográfico que detectó calcificaciones patológicas, a esta paciente se le realizó cirugía conservadora (Técnica de Veronesi). En nuestros 4 casos no hubo evidencias de metástasis ganglionar axilar, de los 81 ganglios estudiados en su totalidad ninguno fue metastático, lo cual corrobora los reportes de lo innecesario de la disección axilar en el CLIS. Respecto al seguimiento de los casos en consulta externa con un tiempo mínimo de 24 meses después de la última cirugía realizada se concluye que todos están vivos sin evidencias de enfermedad metastásica, coincidiendo con los reportes que hacen otros autores.(13,18-20)

DISCUSIÓN

La incidencia del CLIS que reportamos en nuestra pequeña serie fue del 0,81%. Rodner, Swart y Farrow entre otros (1) señalan una incidencia para este tipo histológico entre el 0,5-12,3% del total de carcinomas mamarios, encontrándonos en dicho rango. En una revisión actualizada de la literatura se recogen incidencias de 5,1% como la de Sasson y cols (8) (65/1274) quienes realizaron este estudio en el departamento de Cirugía Oncológica del Fox Chase Cancer Center en Filadelfia, Pensilvania. Abner y cols (9) en un trabajo diseñado en la Escuela de Medicina de Harvard en Boston presentaron una serie de 137 casos de C.L.I.S de un total de 1181 cánceres de mama lo cual representó una incidencia del 12%. La edad promedio en nuestro trabajo fue de 56 años, muy por encima de lo señalado por otros autores para el CLIS (Tabla N o.2), según ellos esta entidad predomina en pacientes premenopáusicas, aunque debe señalarse que la frecuencia de persistencia de "lóbulos" en mamas atróficas (mujeres postmenopáusicas) es tan elevada como hasta el 31%, además hay cambios proliferativos lobulares en aproximadamente el 40% de las mamas involutivas, esto quizás explique la ocurrencia de CLIS en mujeres postmenopáusicas tal y como sucedió en nuestra serie. Nuestro rango de edades estuvo entre los 40 y 68 años al momento del diagnóstico, se reporta que para el Carcinoma Lobular Infiltrante el rango de presentación habitual oscila entre 48 a 68 años (10), lo cual sugiere que el C.L.I.S es el precursor del infiltrante. El riesgo de un Carcinoma Lobular Infiltrante en pacientes con CLIS oscila entre un 2 al 38% de los mismos dentro de los 25 años de realizado el diagnóstico de CLIS, teniendo igual incidencia en ambas mamas, Rosen en un seguimiento de 20 años de pacientes afectas de CLIS encontró que el 38% desarrollaron un carcinoma invasivo, del mismo modo Anderson en un seguimiento de 15 reportó un 25% de enfermedad invasiva. Una vez que aparece el carcinoma lobular infiltrante pueden observarse todas las variedades histológicas del cáncer invasivo.

REFERENCIAS BIBLIOGRÁFICAS

1. Moreno de Miguel LF. Cáncer Temprano de la mama. La Habana : Ciencias Médicas; 1993
2. Broders AC. Carcinoma in situ contrasted with benign penetrating epithelium. JAMA 1932; 99(4):1670-4
3. Gallager HS, Martin JE. Early phases in the development of breast cancer. Cancer 1971; 24(2):1170-8

4. Alvarenga M. Diagnóstico histológico precose do câncer do mama. En: Montoso AF, Editor. Alternativas diagnosticas e terapêuticas no cancer do mama. Brasil: Edicao Bradepca; 1979. p. 53-69
5. Hutter RVP. Is cured early trully cancer?. En: Freg SA, editor. Breast Carcinoma. New York : Americam Collage of Radiology; 1983. p.295-301
6. Hartman WH. Minimal Breast Cancer: an update. Cancer 1984; 53: 681
7. Haagensen CD. Lobular Neoplasia. En: Haagensen CD, editor. Disease of the breast: WB Saunders; 1972. p. 503-19
8. Sasson AR, Fowble E, Haulon AL. Lobular carcinoma in situ increases the risk of local recurrence in selected patients with stages I and II breast carcinoma treated with conservative surgery and radiation. Cancer 2001 May15; 91(10):1862-9
9. Abner AL, Connolly JL, Recht A. The relation between the presence and extent of lobular carcinoma in situ and the risk of local recurrence for patients with infiltrating carcinoma of the breast treated with conservative surgery and radiation therapy. Cancer 2000 Mar 1; 88(5): 1072-7
10. Carson W, Sánchez FE, Stomper P. Lobular carcinoma in situ: observation without surgery as an apropiate therapy. Ann Surg Oncol 1994 Mar; 1(2): 141-6
11. Fentiman IS. The treatment of in situ breast cancer. Acta Oncol 1999 ; 28(6):923-6
12. Robinson Baker MD, Niederhuber M. The operative management of breast disease. En: Green CD, editor. Escisión of non palpable radiographic abnormalities: WB Saunders Co; 1992.p. 51-8
13. Camacho R. Guía de recomendaciones, diagnóstico y tratamiento del cáncer de mama. La Habana : Socedar; 2004
14. Barchielli A, Federico M, De Lisi V, Bucchi L, Ferretti S, Paci E, et al. In situ breast cancer: Incidence trend and organised screening programmes in Italy . Eur J Cancer 2005 ;41(7):1045-50.
15. Claus EB, Stowe M, Carter D, Holford T. The risk of a contralateral breast cancer among women diagnosed with ductal and lobular breast carcinoma in situ: data from the Connecticut Tumor Registry. Breast. 2003;12(6):451-6.
16. O'Driscoll D, Britton P, Bobrow L, Wishart GC, Sinnatamby R, Warren R. Lobular carcinoma in situ on core biopsy-what is the clinical significance?. Clin Radiol 2001 ;56(3):216-20.
17. Foster MC, Helvie MA, Gregory NE, Rebner M, Nees AV, Paramagul C. Lobular carcinoma in situ or atypical lobular hyperplasia at core-needle biopsy: is excisional biopsy necessary?. Radiology 2004 ;231(3):813-9.
18. Sasson AR, Fowble B, Hanlon AL, Torosian MH, Freedman G, Boraas M. Lobular carcinoma in situ increases the risk of local recurrence in selected patients with stages I and II breast carcinoma treated with conservative surgery and radiation. Cancer 2001; 91(10):1862-9.
19. Ottesen GL. Carcinoma in situ of the female breast. A clinico-pathological, immunohistological, and DNA ploidy study. APMIS 2003;(108):1-67.
20. Silverstein MJ. Current management of noninvasive (in situ) breast cancer. Adv Surg. 2000;34:17-41.

SUMMARY

The term "In Situ Lobular Cancer" is a complex term, it has been better named as "Lobular Neoplasm". Around 1993 the medical databases had reported about 1000 cases of In Situ Breast Cancer. This pathology is an entity that select women who have a higher risk of getting an invasive breast cancer. We have done a lineal and retrospective study of all patients who were admitted and operated in the General Surgery Service at "Dr. Mario Muñoz Monroy" University Hospital in Colón, Matanzas Province with the diagnosis of breast cancer; of 495 patients who were operated in the period from january/1976 till december/2004, we found 22 patients

with the diagnosis of In Situ Breast Cancer, 18 of this patients had the diagnosis of In Situ Ductal Cancer ;the latter have been the cases of our work. The General Incidence of In Situ Breast Cancer 4,4% (22/495), while the incidence of In Situ Lobular Cancer was 0,81% (4/495), the average age was 56, one case had a bilateral and metachronic disease , 75% of our cases had a breast node during the examination and the surgeon performed a radical surgery because the frozen section did not indicate an "in situ" neoplasm. In one case the diagnosis was done through a mammographic study so in this case the surgeon performed a conservative surgery. We report a survival rate of 100%. Only the early diagnosis of breast cancer will bring higher survival rates and better prognosis to this kind of patient.