

**CARCINOMA LOBULAR DE SENO**

1971-1980

**AUTOR:** RICARDO VILLARREAL GOMEZ  
RESIDENTE DE CIRUGIA

**COLABORADORES:** JAIME GOMEZ ECHEVERRY  
Jefe Departamento de Cirugía  
Instituto Nacional de Cancerología

ELVIRA CASTRO DE PABON  
Investigador Científico  
Departamento de Patología, INC.

**INSTITUTO NACIONAL DE CANCEROLOGIA**

**BOGOTA, D.E., 1986**

## TABLA DE CONTENIDO.

|   | Página |
|---|--------|
| INTRODUCCION  | 1      |
| OBJETIVO  | 4      |
| HISTORIA  | 4      |
| MATERIALES Y METODOS  | 5      |
| RESULTADOS Y DISCUSION                                      |        |
| Frecuencia  | 5      |
| ANTECEDENTES  |        |
| Procedencia   | 6      |
| Edad  | 7      |
| Estado menstrual  | 8      |
| Fertilidad  | 9      |
| Uso de hormonas   | 11     |
| Cáncer de mama familiar                                     | 12     |
| HALLAZGOS CLINICOS  |        |
| Conceptos generales   | 13     |
| Tumor   | 14     |
| Tamaño y consistencia                                       | 15     |
| Localización  | 15     |
| Lesiones diseminadas en piel, pezón, músculos y área costal | 16     |
| Dolor   | 18     |
| Estado ganglionar regional                                  | 18     |
| Metástasis  | 18     |
| Estado mamario contralateral clínicamente                   | 19     |
| Tiempo de evolución   | 19     |
| Diagnóstico clínico   | 20     |
| Estado clínico  | 21     |
| Diagnóstico histológico                                     | 22     |
| Manejo del carcinoma lobular                                | 27     |

|              | Página |
|--------------|--------|
| CONCLUSIONES | 36     |
| RESUMEN      | 39     |
| BIBLIOGRAFIA |        |

LISTA DE CUADROS.

|            | Página |
|------------|--------|
| Número 1   | 20 A   |
| Número 2 A | 24 A   |
| Número 2 B | 24 H   |
| Número 3   | 31 A   |

## LISTA DE FIGURAS

|          | Página |
|----------|--------|
| Número 1 | 7 A    |
| Número 2 | 7 B    |
| Número 3 | 8 A    |
| Número 4 | 16 A   |
| Número 5 | 20 A   |
| Número 6 | 35 B   |

LISTA DE FOTOGRAFIAS.

|          | Página |
|----------|--------|
| Número 1 | 22 A   |
| Número 2 | 22 B   |
| Número 3 | 24 B   |
| Número 4 | 24 C   |
| Número 5 | 24 D   |
| Número 6 | 24 E   |
| Número 7 | 24 F   |

## LISTA DE GRAFICAS

|          | Página |
|----------|--------|
| Número 1 | 33 A   |
| Número 2 | 33 B   |

## LISTA DE TABLAS

|          | Página |
|----------|--------|
| Número 1 | 8 B    |
| Número 2 | 9 A    |
| Número 3 | 15 A   |
| Número 4 | 17 A   |
| Número 5 | 21 A   |
| Número 6 | 24 G   |
| Número 7 | 35 A   |

## CARCINOMA LOBULAR DE SENO.

"El carcinoma de mama abarca tantos aspectos sobre la problemática del cáncer, que es la localización ideal para que el estudiante obtenga perspectiva sobre las enfermedades malignas". (1).

### INTRODUCCION.

Para la mayoría de los oncólogos, el tratamiento del carcinoma de mama es aún motivo de controversia y son muchos los estudios clínicos que se realizan por diferentes grupos cooperativos. A pesar de la frecuencia de esta enfermedad, los resultados no han demostrado claramente la terapia más apropiada. Las propuestas van desde la CLASICA mastectomía radical para los estadios tempranos hasta la TUMORECTOMIA asociada a radioterapia post-operatoria, pero algunos investigadores afirman que ninguna de las formas de tratamiento ha afectado la sobrevivencia. Es un progreso importante en el tratamiento del carcinoma de mama, la posibilidad de predecir una respuesta al tratamiento hormonal con la identificación de los receptores hormonales en las células del carcinoma de mama (1).

"El análisis del nivel de salud durante los últimos 10 años (en Colombia) señala que a pesar de la disminución sistemática de la morta-

lidad, de los cambios en la estructura de la mortalidad y del aumento en la expectativa de vida, el problema de salud sigue siendo de gran magnitud y tiene características propias de los países en transición hacia el desarrollo" (2) y "el crecimiento de la población y el promedio de vida, han incrementado la incidencia del cáncer hasta llegar a ocupar (en nuestro país) la segunda causa de mortalidad dentro de la población general y la primera causa en la población mayor de 40 años" (3). La incidencia de cáncer en Colombia para 1984 es de 89 X 100.000 habitantes (4); para 1980 la incidencia de cáncer mamario en el grupo de cánceres en mujeres fue de 10.8% y en 1984 el 9.7% ocupando el tercer puesto en frecuencia después del cervico-uterino y de la piel (3). En el Instituto Nacional de Cancerología (INC) de Colombia, la frecuencia de carcinoma de seno en 1980 fue 15.2% siendo el tercero de todos los casos y el segundo en mujeres (4).

Se ha observado un notable aumento en la mortalidad por cáncer mamario y ello se debe al incremento en la incidencia y al estado avanzado en que los pacientes consultan. Debido al panorama presente y futuro con respecto al cáncer en general "es propósito del Plan Nacional de Cáncer establecer convenios docentes con las diferentes Universidades del país, tanto estatales como privadas y la enseñanza se impartirá a alumnos de último semestre para reforzar los conocimientos de Oncología básica adquiridos durante su carrera profesional". Si se hace un diagnóstico precoz con un buen examen clínico y un buen criterio oncológico, se cree que podría diagnosticarse un 75% de los

cánceres y corroborarlos por biopsias, punción aspiradora y exámen citológico (3). Por otra parte, debido a la problemática del cáncer de mama ya expuesto y a que es el más común de las neoplasias en las mujeres después de los 40 años de edad (1), es que "se ha instalado en el INC el primer laboratorio de referencia de Colombia para receptores hormonales y el segundo en su género en América Latina" (3).

Uno de los carcinomas de mama que más controversia ha planteado desde 1941 ha sido el carcinoma lobular especialmente en cuanto se refiere a su tratamiento tanto de la forma "in situ" como el invasivo, debido fundamentalmente a sus características de multifocalidad, sincronismo y metacronismo. Hay una extensa bibliografía dedicada a este tema de trabajos y revisiones por todo el mundo, donde se recogen una gran variedad de criterios, unos coincidentes otros contradictorios, que van desde los procedimientos más radicales, hasta el seguimiento expectante a largo plazo en el "in situ". Esta es una entidad que podría diagnosticarse precozmente, si se estudian cuidadosamente el criterio clínico e histopatológico de las mastopatías benignas, de donde se cree, hay una gran probabilidad de asiento de las formas de cáncer lobular.

## OBJETIVO

Investigar la frecuencia del carcinoma lobular de glándula mamaria en el Instituto Nacional de Cancerología de Colombia, del tiempo comprendido entre 1971 y 1980. Establecer y analizar comparativamente las diferentes variables clínicas, el estado evolutivo, el diagnóstico clínico e histopatológico. Determinar su comportamiento en cuanto a su actividad multicéntrica, sincronismo y metacronismo. Revisar los criterios del manejo descritos hasta la fecha y los tratamientos y resultados en nuestro grupo de estudio con sobrevida a cinco años.

## HISTORIA.

Todos los investigadores señalan que desde 1941 fue descrita esta entidad simultáneamente por Foste y Steward (5) por una parte y Muir (6) por otra. Propusieron que una forma preinvasiva de cáncer mamario se desarrolla dentro de los lóbulos y canaliculos terminales, que llamaron "carcinoma lobular in situ, una forma rara de cáncer mamario". Luego en 1946, también Foste y Steward describen la forma invasiva del carcinoma lobular (7). Muchos estudios se empiezan a efectuar en la década del 50: Godwin (8) y Miller-Kay (9) y en la del 60 Haagensen (10); Newman (11-12) y McDivitty (13), todos proponiendo diferentes pautas para el adecuado manejo, especialmente de la forma "in situ", con la cual hay conceptos contradictorios, basados en sus estudios sobre el riesgo y el paso a la forma invasiva enunciada por algunos

y los hallazgos de focos residuales en especímenes quirúrgicos, (14), multifocalidad y bilateralidad establecidos por otros (15), que hasta la fecha no han señalado un esquema preciso de manejo.

#### **MATERIALES Y METODOS.**

Se tomaron 47 historias clínicas con diagnóstico histopatológico de carcinoma lobular in situ y/o infiltrante de glándula mamaria, encontrados en el Instituto Nacional de Cancerología (INC-Bogotá-Colombia) desde 1971 hasta 1980. (En un estudio comparativo con la bibliografía revisada.); se analizan los antecedentes personales y familiares, los hallazgos clínicos y paraclínicos, los estudios histopatológicos de biopsias y especímenes quirúrgicos y por último los tratamientos realizados y sus resultados en los diferentes estados a cinco años. Siete de estos casos fueron diagnosticados y tratados parcial o totalmente fuera del INC. Todos los casos se reclasificaron clínicamente por el método TNM (1) y en igual forma se procedió con las preparaciones histopatológicas. (Dixon, Anderson).

#### **RESULTADOS Y DISCUSION.**

##### **Frecuencia.**

Los primeros estudios sobre carcinoma lobular lo señalan como una rara entidad oncológica, pero subsecuentemente se ha venido revelando

su presencia con mayor frecuencia, lo cual se comprueba por la amplia literatura existente desde 1941 hasta la fecha por todo el mundo. Su frecuencia informada es muy variable del 0.6 al 10.2% (12, 13, 14, 16 y 17), señalándose de 2.8 a 6% para los carcinomas in situ, los cuales representan cerca del 50% de los cánceres mamarios no infiltrantes. En el estudio de Bustamante y col. en 1977 se encontró una frecuencia de carcinoma lobular mamario de 0.79% en el INC entre 1966 y 1969 (18). En la presente revisión la frecuencia de 1971 a 1980 varía entre 1.5 y 3.0% con un promedio de 2.2% de los cuales el 0.14% correspondió a la forma in situ con 3 casos encontrados. Para 1985 la situación es diferente ya que esta entidad presenta una frecuencia de 8% (19). Aunque se ha publicado una incidencia del 3.7% (16) en mujeres de raza negra en nuestra serie no se presentó ningún caso y al igual que todos los estudios previos no se ha visto en el sexo masculino, lo cual se explica por no tener formaciones lobulares en su tejido mamario (16, 17).

## ANTECEDENTES.

### Procedencia.

Debido a la alta densidad de población dispersa en el área rural y a los escasos o nulos servicios de la estructura de salubridad a su alcance y siendo el INC un centro de remisión de pacientes de una vasta región del país, es que consideramos importante determinar la proce-

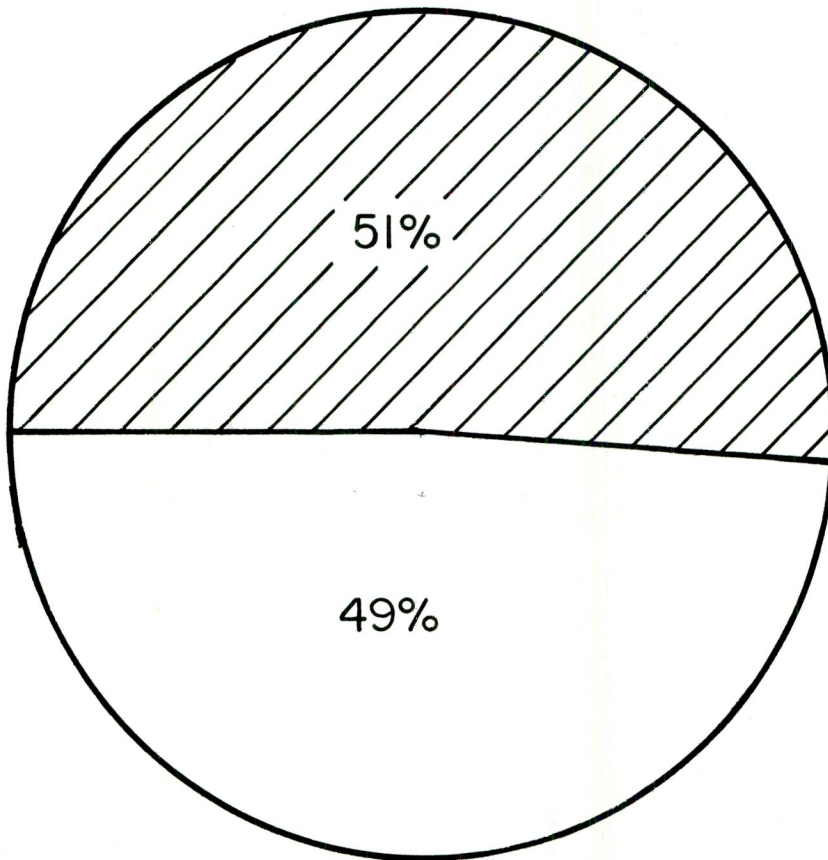
dencia de las pacientes en este grupo. Veinticuatro pacientes (51%) vinieron de áreas urbanas, casi siempre remitidas por algún médico y/o una institución y veintitrés (49%) provenían del área rural (Figura 1), casi siempre sin remisión o en algunos pocos casos por algún médico rural.

Aunque la diferencia es mínima hay una alta demanda de pacientes procedentes del área rural, lo cual implica un problema serio de salud pública por el estado en que llegan y por otra parte, debido a sus condiciones culturales y socioeconómicas, tiene implicaciones en el éxito del tratamiento y seguimiento adecuado. Es en este punto, en donde se debe implementar en forma eficaz los protocolos nacionales de diagnóstico, tratamiento y seguimiento del Plan Nacional de Cáncer (3), con una mayor responsabilidad presupuestan tanto nacional como de las diferentes seccionales de salud y una efectiva labor educativa por parte de las organizaciones de lucha contra el cáncer en el área rural especialmente.

#### Edad:

Se encontraron pacientes entre 28 y 72 años con una media de 50 años, correspondiendo la mayor frecuencia del 43% al grupo de mujeres de 40 a 49 años (Figura 2), lo cual está de acuerdo con lo observado por los diferentes autores quienes han encontrado pacientes entre los 28 y 83 años, con una media variable entre 45 y 55 años y siempre la mayor

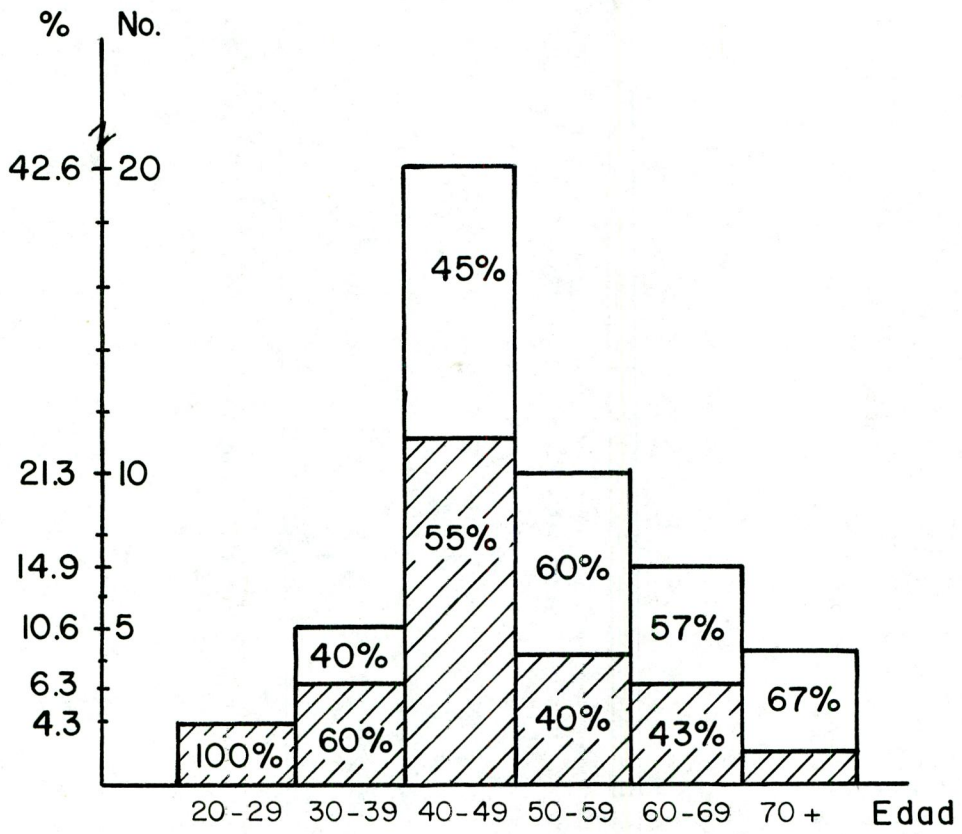
FIGURA 1



 Urbanas

 Rurales

FIGURA 2



frecuencia la cuarta década (12, 13, 14, 16, 17, 21, 22, 23, 24).

En los grupos de pacientes con carcinoma lobular in situ, el promedio de edad es siempre menor (20) como en el grupo de Wheeler de 43.9 años (24, 25) y en nuestro grupo es de 43.6 años.

Es concluyente la obligación de estudiar y observar cuidadosamente a toda mujer que consulte durante la cuarta década con patología benigna, especialmente en busca de lesiones no infiltrantes (13, 20).

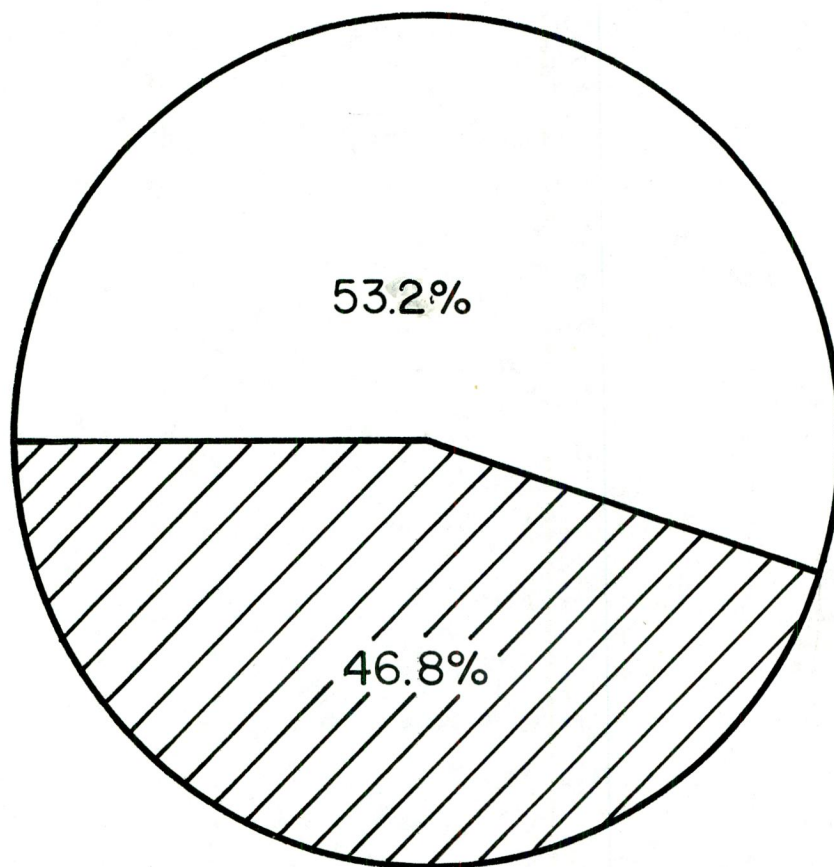
En cuanto a la procedencia, en nuestro medio, como se demuestra en el presente estudio, las pacientes del área rural consultan a edad más avanzada en relación a las del área urbana y la relación porcentual se invierte como se puede observar en la Figura 2 y la Tabla 1.

#### Estado menstrual.

Aunque en algunas series, como la de Farrow informan hasta el 49% de pacientes con ciclos irregulares, en la nuestra todas tuvieron ciclos regulares con un promedio de 30 x 3 días,

Por los diferentes estudios en el mundo se ha establecido que esta lesión ocurre con mayor frecuencia en mujeres premenopáusicas, Newman 71.3% (12); Rosen 75.9% (26) y Farrow 63% (23) para lo cual nosotros encontramos un 53.2% en este grupo. Figura 3. Aunque la terminología del carcinoma lobular infiltrante ha sido cuestionada cuando ocurre

FIGURA 3



Premenopáusicas

Postmenopáusicas

TABLA 1

| Gr<br>de edad | Proc.  |     |       |    | Total | %    |
|---------------|--------|-----|-------|----|-------|------|
|               | Urbano | %   | Rural | %  |       |      |
| 20 - 29       | 2      | 100 | 0     | -  | 2     | 4.3  |
| 30 - 39       | 3      | 60  | 2     | 40 | 5     | 10.6 |
| 40 - 49       | 11     | 55  | 9     | 45 | 20    | 42.6 |
| 50 - 59       | 4      | 40  | 6     | 60 | 10    | 21.3 |
| 60 - 69       | 3      | 43  | 4     | 57 | 7     | 14.9 |
| 70 y más      | 1      | 33  | 2     | 67 | 3     | 6.3  |

en post-menopáusicas, debido a que los lóbulos sufren involución y desaparecen progresivamente después de la menopausia, entonces se cree que los cambios proliferativos ocurridos en estas pacientes, pueden deberse a estímulos de la adenohipófisis sobre remanentes lobulares (14).. Por otra parte Haagensen (20) en sus estudios sobre "Neoplasia Lobular", nombre que aplica al "mal llamado carcinoma lobular in situ" refiere que el 90% de los casos se presenta en pre-menopáusicas y que la lesión desaparece en la menopausia en la mayoría de los casos, motivo por el cual se basa para recomendar el seguimiento prolongado. Pero ya desde antes Newman había expuesto que la presencia del carcinoma lobular en algunas ancianas se podría explicar por tener áreas de la forma "in situ" que permanecen inertes por largo tiempo en el período pre-menopáusico (12). A todo lo anterior podríamos referir lo que ha enunciado Stewart "En los cánceres de mama simplemente sus patrones de crecimiento no se ajustan a los requerimientos de códigos rígidos". (7).

#### **Fertilidad:**

Este aspecto ha sido también relacionado con el carcinoma de mama, especialmente con las nulíparas y las mujeres de baja paridad. En nuestra serie solamente el 19% de las pacientes eran nulíparas, siendo mucho menor que lo encontrado en otras revisiones internacionales. También hay una marcada diferencia en cuanto a la paridad, siendo mayor en nuestras pacientes con un promedio de 4.4 hijos comparado con

TABLA 2

| Grupos<br>Fertilidad | INC 47 |     |      | Rs 84 |     |    | Rs 17 |     |    | Rs 94 |     |    |
|----------------------|--------|-----|------|-------|-----|----|-------|-----|----|-------|-----|----|
|                      | No.    | Pm  | %    | No.   | Pm  | %  | No.   | Pm  | %  | No.   | Pm  | %  |
| NULIPARAS            | 9      |     | 19   | 28    |     | 33 | 7     |     | 41 | 21    |     | 22 |
| MULTIPARAS           | 38     |     | 81   | 56    |     | 67 | 10    |     | 59 | 73    |     | 78 |
| TOTAL EMB.           |        | 5   |      |       | 1.4 |    |       | 1.0 |    |       | 1.6 |    |
| TOTAL PART.          |        | 4.4 |      |       | 1.1 |    |       | 0.8 |    |       | 1.2 |    |
| TOTAL ABOR.          | 31     |     | 15.5 | 18    |     | 21 | 2     |     | 12 | 20    |     | 21 |

INC = Instituto Nacional de Cancerología

Pm = Promedio

Rs = Serie de Rosen P.P.

las series americanas que tienen de 1 a 1.5 hijos, (13, 23, 26) uno de estos datos los comparamos en el cuadro 2 con 3 series de Rosen (26).

Las diferencias en cuanto a la fertilidad se debe al uso más popularizado de los métodos anticonceptivos entre las norteamricanas. En nuestras pacientes existen factores culturales, socioeconómicos y religiosos que influyen en la alta paridad especialmente las procedentes del área rural.

Morrison (27) en 1979 en su estudio determinó que, el riesgo a contraer cáncer de mama es más bajo en las mujeres multíparas, pero entre éstas, el incremento al riesgo va directamente relacionado con el incremento de la edad del primer parto, siendo 5 veces mayor después de los 35 años, con relación a aquellas que tienen su primer hijo antes de los 20 años.

Según Farrow (23) en estudios comparativos de grupos de pacientes con carcinoma lobular y canalicular, el estado de paridad es relativamente el mismo y sus pacientes han tenido de 1 a 3 hijos.

También está descrito el cáncer mamario durante el embarazo (28) en mujeres de 17 a 45 años (Pm:33 años), diagnosticados entre el primero y cuarto mes gestacional. Se le ha denominado carcinoma gestacional y sólo el 6% es de tipo lobular. Su sobrevida es pobre debido al estado avanzado en que llegan estas pacientes.

En nuestro grupo se encontró una paciente de 38 años de edad G2 P2 que consultó por un T4 y se clasificó E IV sin ganglios axilares palpables. Durante los cuatro años siguientes a su mastectomía radical más radioterapia, tuvo tres hijos más y a los 50 meses presentó enfermedad metastásica falleciendo seis meses después.

#### Uso de hormonas:

En un estudio sobre fibroadenomas, enfermedad fibroquística y carcinoma mamario primario realizado por Techner en 1970 (29), no encontró bases suficientes para demostrar cambios histológicos ocasionados por el uso de anticonceptivos orales. Sugiere que la aparición de fibroadenomas con el uso de ACO depende de la predisposición que tiene la paciente el cual los desarrollará con o sin el uso de ellos, pero es posible que una lesión preexistente tienda a crecer con la estimulación exógena y se haga clínicamente palpable. Es aceptado que los estrógenos son carcinogénicos con respecto al tejido mamario en algunas especies de animales pero no en otras incluyendo en estas a los primates y la aplicación de estas observaciones en la mujer sigue abierta a discusión (30). Por otra parte, se conoce que la administración a grandes dosis de Etilbestrol en hombres, produce cambios morfológicos en su tejido mamario. La ginecomastia así como el desarrollo lobular, son reconocidas secuelas de la terapia estrogénica del carcinoma de próstata. También se ha desarrollado carcinoma mamario en sujetos homosexuales que se han administrado estrógenos por tiempo prolongado

(31). Todos estos efectos en el sexo masculino, han sido relacionados a patrones anormales del metabolismo de estrógenos en el hombre (32). Rosen (33, 34) ha enfatizado sobre la sensibilidad a modificarse que tienen los lóbulos mamarios con los esteroides y en particular a los estrógenos.

En nuestros resultados encontramos un bajo consumo de anticonceptivos orales que alcanza a un 17% y ninguna paciente post-menopáusica recibió tratamiento hormonal suplementario. Por el contrario, en las series de Davis R (21) el 32% de sus pacientes habían tenido antecedentes de hormonoterapia y en la presentada por Davis N (22) en Canadá el 36% habían tomado estrógenos exógenos por un tiempo mínimo de un año. Un caso ilustrativo presentó Gogas (33) en 1979 de una mujer de 20 años de edad con antecedente de hormonoterapia durante tres años por una anomalía menstrual quien desarrolló un carcinoma lobular no infiltrante y su biopsia contralateral demostró una marcada esclerosis fibrosa intersticial (33). Por lo tanto, si el uso de hormonas NO es absolutamente conclusivo en la producción de cáncer mamario, sí deben manejarse con criterios terapéuticos muy claros y evitar su uso en aquellas pacientes que se consideren de alto riesgo como lo veremos más adelante.

#### Cáncer de mama familiar.

La presencia de carcinoma mamario en sus inmediatos familiares como

madre, hermanas, hijas o tías de línea materna o paterna, es un antecedente que debe tenerse muy en cuenta como uno de los factores de riesgo para desarrollar la enfermedad, lo cual es mayor con respecto al carcinoma lobular especialmente por sus características de multifocalidad y bilateralidad (16, 20, 21, 22, 24, 26, 34), y en esa misma forma también incrementa el riesgo de evolución de la forma in situ a infiltrante, las cuales aumentan su predisposición si además del antecedente familiar hay patología benigna asociada en una relación de 13:8 según Haagensen (20), especialmente cuando se reúnen 3 factores que él considera de predisposición acumulada, que son: historia familiar de cáncer mamario, enfermedad quística macroscópica y neoplasia lobular (CL15).

En la literatura se ha informado historia familiar con cáncer de mama entre el 15 y el 25% (21, 23, 26). En el presente estudio se encontró una sola paciente con historia de cáncer mamario en una hermana.

#### HALLAZGOS CLINICOS.

##### Conceptos generales.

La detección y el diagnóstico es exactamente igual que para los demás cánceres de mama. La presentación típica es la de un nódulo o masa, que en estados tempranos permanece aislado, móvil e indoloro. A medida que el cáncer avanza puede producirse fijación, retracción de la

piel o del pezón, ulceración, dolor, eritema y pueden también aparecer adenopatías axilares palpables. La detención temprana, depende del autoexamen en intervalos mensuales y cuidadosa evaluación médica y si es posible especializada, por lo menos una vez al año. Se ha descrito que, si el módulo ha estado presente alrededor de un mes, la axila puede tener metástasis ganglionares en aproximadamente el 50% de los casos; si el nódulo ha estado presente durante seis meses, los ganglios axilares serán positivos en un 63% (35).

Las formas "in situ" son imposibles de diagnosticar clínicamente (17), en este estudio, así como en muchos otros se encontraron incidentalmente en asociación con otros cambios macroscópicos y/o histológicos (13, 17, 20, 24), por otra parte las formas no invasivas no tienen ninguna característica macroscópica y al examen físico el tejido es de apariencia normal (36) y/o dan cambios aparentemente benignos.

#### Tumor.

Todas nuestras pacientes consultaron por la presencia de una franca masa tumoral. Según Ashikari, McDivitt y Farrow, en algunos casos puede sospecharse una lesión lobular cuando se presentan masas sutiles, poco palpables e indefinidas (13, 16, 23). Una masa fue el signo inicial en el 95% de los pacientes de Davis R (21) y 90% en los de McDivitt (13).

### Tamaño y consistencia.

En nuestras pacientes se encontraron masas desde 1 x 1 cms hasta 10 x 12 cms de diámetro con un promedio de 4.3 x 4.9 cms. (T3). Aunque en la mayoría de las publicaciones se encuentran lesiones en estados más tempranos, en la serie de Ashikari se informan tamaños de 1 hasta 11 cms de diámetro con un promedio de 3.6 cms (T3). El 87% de nuestras pacientes presentaron masas de consistencia firme, característica útil en la sospecha del tumor al exámen físico (16).

En nuestro caso se pudo determinar que las pacientes procedentes del área rural tuvieron tumores de mayor tamaño en el momento de su primera consulta (Tabla 3), de acuerdo al TNM (1).

Gallager y Martín en 1971 introdujeron el concepto de "Cáncer Mínimo de Mama", designándolo como altamente curable en las formas invasivas ya sea canalicular o lobular cuando el diámetro tumoral no es mayor de 0.5 cms así como en las formas no invasivas (37, 38). Este concepto no se cumplió en ninguna de nuestras pacientes con carcinoma invasivo.

### Localización.

La mayoría de los oncólogos coinciden en señalar como más frecuente la aparición de los cánceres mamarios en el lado izquierdo y en el

TABLA 3

| T              | No. |    |     | %    |      |      |
|----------------|-----|----|-----|------|------|------|
|                | U   | R  | T/t | U    | R    | T/t  |
| T <sub>1</sub> | 2   | 3  | 8   | 10,6 | 6.4  | 17.0 |
| T <sub>2</sub> | 7   | 4  | 11  | 14.9 | 8.5  | 23.4 |
| T <sub>3</sub> | 6   | 3  | 9   | 12.8 | 6.4  | 19.2 |
| T <sub>4</sub> | 6   | 13 | 19  | 12.8 | 27.6 | 40.4 |
| T/t            | 24  | 23 | 47  | 51.1 | 48.9 | 100  |

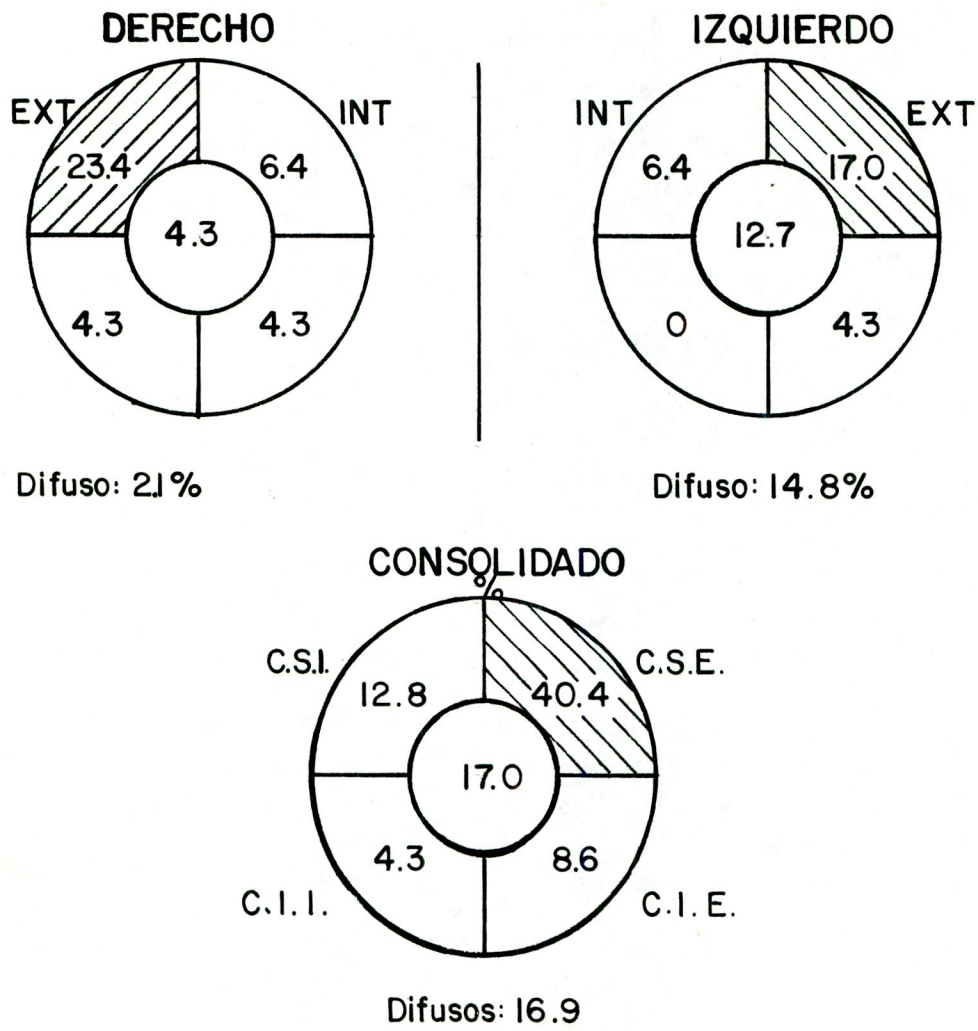
T= Tumor    U=Urbana    R= Rural    T/t= Total

cuadrante supero externo, concepto que incluye al carcinoma lobular, con el cual coinciden nuestros hallazgos, correspondiéndole el 55.4% a las lesiones en el lado izquierdo (Rosen: 54%; Haagensen: 51.7% con una relación de 1:0,7 y Anderson: 53%) y el 40.4 de las lesiones de nuestra serie se localizaron en el cuadrante supero-externo; (Ashikari Wanebo y Haagensen: 51%). La distribución restante se puede observar en la Figura 4.

La causa por la cual la lesión se asienta con mayor frecuencia en el cuadrante supero-externo, posiblemente se debe a que se ha demostrado la existencia de una mayor concentración de tejido mamario en esta área (39).

#### **Lesiones diseminadas en piel, pezón, músculos y área costal.**

Como ya es conocido, con el incremento en el tamaño de la masa tumoral ocurre la retracción de la piel y el pezón, que frecuentemente ocurre con depresión, arrugamiento o edema de la piel adyacente (16) y a medida que sigue avanzando se presente ulceración de la piel y/o el pezón, dolor y posteriormente fijación a los músculos pectorales y aún a la pared costal (35). Todos estos hallazgos evolutivos, son los que van a influir en las variaciones de la clasificación del tumor. Los efectos sobre la piel, ya sean sólo o combinados con adherencias a músculos, ocurrió en 57.4% de las pacientes de nuestro grupo, 8.5% tuvieron nódulos satélites o franca infiltración tumoral a piel.



Todos los casos difusos fueron T 4

FIGURA 4

Igualmente el 57.4% de estas pacientes presentaron manifestaciones solas o combinadas de las lesiones del pezón (retracción, desviación y/o ulceración).

Las descargas no lacticas del pezón son altamente sospechosas de cáncer mamario, especialmente las hemáticas, que según Urban (40) ocurren en un 69% de los casos, pero este tipo de descargas también está presente en lesiones benignas entre las cuales se incluye un 45% al papiloma intraductal, la papilomatosis y/o la hiperplasia canalicular o lobular, en un 36% de los casos de dilatación, éstasis y ectasia canalicular y en la mastitis pericanalicular, un 8% en el absceso crónico subareolar con trayectos fisurosos y en la necrosis grasa o en la mastitis difusa (40). Las descargas hemáticas y serosas en presencia de carcinoma lobular infiltrante, son porcentualmente menores que todo el grupo de cánceres de mama, según McDivitt 10% (13) Farrow 38% (23) y Donegan 22% (24) y en nuestro grupo solo presentaron este tipo de descargas el 8.5% de los casos. Una de estas pacientes se diagnosticó y se trató como un papiloma intracanalicular, lo cual al estudio histopatológico se comprobó el papiloma e incidentalmente asociado un carcinoma lobular "in situ", de lo cual también refieren casos similares Donegan y McDivitt. Las 3 pacientes restantes de nuestro grupo tuvieron carcinoma lobular infiltrante una en Estado II y dos en Estado IV.

TABLA 4

| G<br>N | PACIENTES |       |           |
|--------|-----------|-------|-----------|
|        | No.       | %     |           |
| No     | 18        | 38.3  | 48.9<br>— |
| N1a    | 5         | 10.6  |           |
| N1b    | 11        | 23.4  | 51.1<br>+ |
| N2     | 6         | 12.8  |           |
| N3     | 7         | 14.9  |           |
| T/t    | 47        | 100.0 |           |

### **Dolor.**

La presencia de dolor o sensibilidad de la glándula mamaria con carcinoma lobular, han sido descritos de intensidad débil o como una simple molestia cuando se presentan, tanto en las formas invasivas como en las "in situ". Los datos de referencia varían su presencia con el tipo lobular, entre el 20 y el 87% de los casos (21, 23) y fue un síntoma importante para el 25% de nuestras pacientes.

### **Estado ganglionar regional.**

En la evaluación clínica, siguiendo las pautas señaladas por la Clasificación Internacional TNM (1) se detectaron metástasis ganglionares homolaterales en el 51.1% de nuestras pacientes, cifra comparable con la serie de Ashikari de 55%. Los resultados discriminados del estado ganglionar se observan en la Tabla 4.

### **Metástasis.**

La presencia de metástasis se evidenció clínicamente en piel, linfáticos contralaterales y huesos en el 17% de nuestros casos y todas provenían del área rural. Es más común la presencia de metástasis pulmonares y hepáticas, sin embargo en nuestro grupo ninguna las presentó inicialmente.

Se ha descrito la meningitis carcinomatosa asociada con carcinoma lobular mamario (41) y según Harris, las pacientes con carcinoma lobular infiltrante están más predispuestas a desarrollar metástasis en la mama opuesta, en las meninges e invasión difusa a la médula ósea. En trabajos hechos sobre autopsias se ha evidenciado infiltración tumoral al estómago, intestinos, genitales internos y retroperitoneo asociados con carcinoma mamario de tipo lobular. (42).

#### **Estado mamario contralateral clínicamente.**

En presencia de carcinoma mamario es obligatorio el exámen cuidadoso de la glándula contralateral, debido a la alta frecuencia de enfermedad bilateral, la cual puede ser isocrónica especialmente si se trata de la forma lobular. El exámen debe estar orientado a buscar áreas sospechosas o con enfermedad benigna, que deben seleccionarse para exámen histopatológico por biopsias en espejo o del cuadrante supero externo, lo cual ampliaremos con respecto al manejo de esta patología. En nuestro estudio solo una paciente tenía evidencia clínica de tener otra lesión mamaria contralateral avanzada, que se consideró metastásica. Otra paciente había sido mastectomizada dos años antes por carcinoma canalicular. En el 23% de nuestras pacientes se evidenció patología benigna.

#### **Tiempo de evolución.**

Uno de los principales problemas que presentan los pacientes con en-

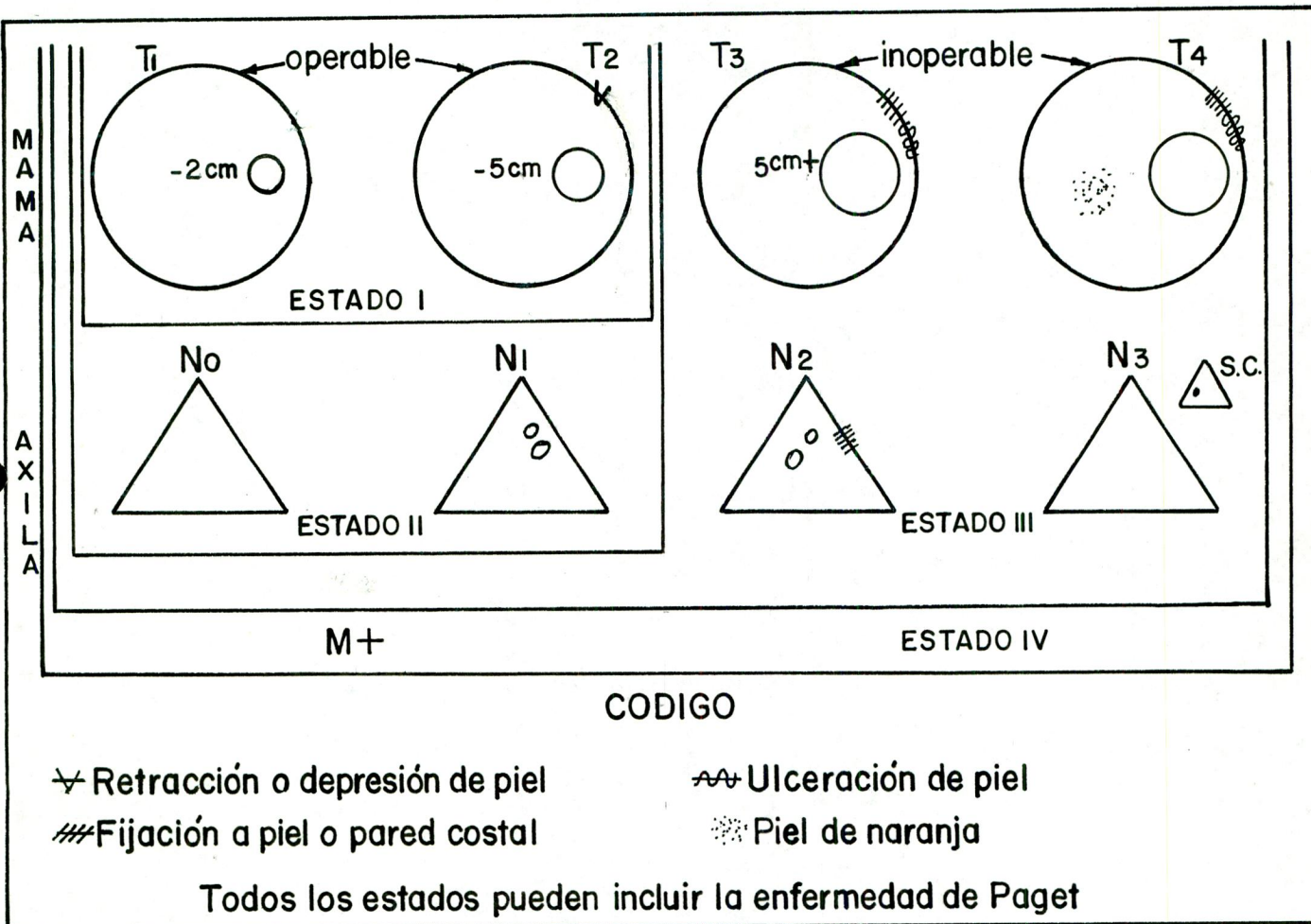
fermedad cancerosa en nuestro medio y específicamente los que ingresan al INC, es el estado avanzado de su enfermedad (3) debido a la demora en consultar desde el momento que se inició el primer signo o síntoma. Con respecto al presente estudio las pacientes evolucionaron antes de su admisión en el INC de uno a veinticuatro meses, con un promedio de ocho meses en todo el grupo, siendo uno de los más altos, comparados con algunos revisados, que en general son de 2-1/2 meses (13, 21).

#### Diagnóstico clínico.

El carcinoma lobular "in situ" se virtualmente imposible diagnosticarlo clínicamente. Se puede afirmar que no hay signos ni síntomas específicos y cuando se presentan se asocian a lesiones de carácter benigno especialmente con la mastopatía fibroquística (13, 17, 20, 23).

El carcinoma lobular en su forma invasiva presenta características que no lo hacen fácilmente diferenciar de las otras formas infiltrantes (17, 43), aunque algunos oncólogos han tratado de señalar ciertas características que pueden presentarse en algunos casos y que pueden ser de utilidad para sospechar en la lesión lobular, como: una lesión sutil, escasamente palpable, indefinida y rígida (16). Las ayudas diagnósticas convencionales (mamografía e xeromamografía) son de utilidad sólo en 12.79% de los casos (13, 43, 44). La sonografía pare-

FIGURA 5



CLASIFICACION INTERNACIONAL DEL CARCINOMA MAMARIO.

La lesión primaria está en un pequeño círculo dentro de un círculo mayor. Los códigos indican características de invasión local y agresividad (T1-T4). La axila y su contenido están representados por un triángulo con círculos que representan ganglios positivos y los códigos de invasión (N0-N3). El triángulo pequeño (S.C) corresponde a los ganglios supraclaviculares. Los estados y las metástasis están claramente representados. El Estado II es T1 o T2 con ganglios palpables móviles (N1) y sin metástasis a distancia (M0) - (1).

CUADRO I (1)  
ESTADOS POR GRUPOS

|                         |   |
|-------------------------|---|
| ESTADO I                | T <sub>1a</sub> - NO o N <sub>1a</sub> - MO<br>T <sub>1b</sub> - NO o N <sub>1a</sub> - MO  |
| ESTADO II               | T <sub>0</sub> - N <sub>1b</sub><br>T <sub>2a</sub> - NO o N <sub>1a</sub> o N <sub>1b</sub> - MO<br>T <sub>2b</sub> - NO o N <sub>1a</sub> o N <sub>1b</sub> - MO                                  |
| ESTADO III<br>ESTADO IV | T <sub>3a</sub> o 3b - N <sub>1</sub> o N <sub>2</sub> - MO<br>T <sub>4</sub> cualquier N - cualquier M<br>cualquier T - N <sub>3</sub> - cualquier M<br>cualquier T - cualquier N - M <sub>1</sub> |

ce tener en el momento más utilidad en el diagnóstico del carcinoma lobular infiltrante y puede llegar a ser el único método no invasivo a utilizar en su detección (44).

Entre nuestras pacientes en ningún caso se diagnosticó clínicamente "carcinoma lobular". En el 97.9% se diagnosticó genéricamente carcinoma y 2.5% (un caso) papiloma intracanalicular.

#### Estado clínico.

Con los datos del tumor (T), de los linfáticos regionales (N) y la presencia o no de metástasis (M), se reclasificó el estado clínico de nuestras pacientes, de acuerdo al TNM internacional, que recordamos en las Figura 5 y Cuadro 1 (1).

Menos del 40% de las pacientes estuvieron en estados I y II y claramente se observa que el 66.7% de los casos en el EI pertenecen a las pacientes del área urbana y el 66.7 en E IV proceden del área rural. Tabla 5.

Obviamente nuestros hallazgos son diferentes a los publicados por la mayoría de los investigadores y en nuestro caso, nos refleja la existencia de un problema grave de salud pública (3) especialmente en el área rural a donde no han llegado adecuadamente las campañas de educación para la detención precoz del cáncer, lo cual ya ha sido esta-

TABLA 5

| PROC.          | URBANAS |       |       | RURALES |       |       | TOTALES |       |       |
|----------------|---------|-------|-------|---------|-------|-------|---------|-------|-------|
| E \ %          | Nº      | % x E | %Tot. | Nº      | % x E | %Tot. | Nº      | % x E |       |
| PAPIL.<br>I.C. | 1       | 2.2   | 100%  | 0       | 0     | 0     | 1       | 2.1   |       |
| I              | 4       | 8.5   | 66.7  | 2       | 4.2   | 33.3  | 6       | 12.8  | 38.3  |
| II             | 6       | 12.8  | 54.5  | 5       | 10.6  | 45.5  | 11      | 23.4  |       |
| III            | 6       | 12.8  | 75.0  | 2       | 4.2   | 25.0  | 8       | 17.0  | 61.7  |
| IV             | 7       | 14.9  | 33.3  | 14      | 29.8  | 66.7  | 21      | 44.7  |       |
| TOTAL          | 24      | 51.2  |       | 23      | 48.8  |       | 47      | 100.0 | 100.0 |

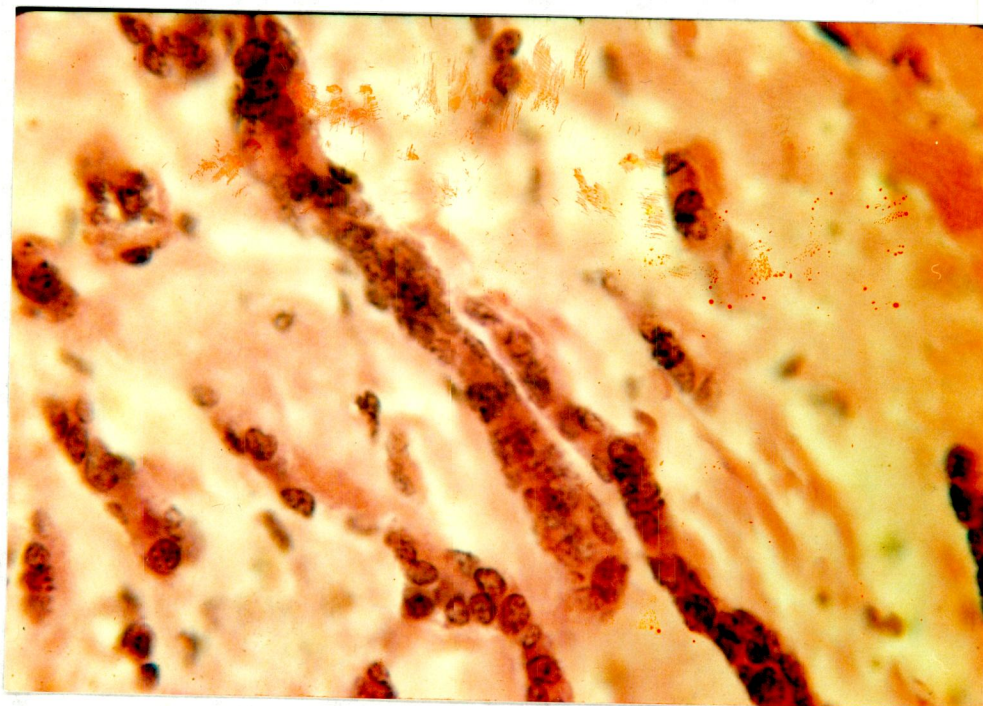
blecido en otros estudios nacionales.

### Diagnóstico histológico.

Solamente, mediante preparaciones histopatológicas es posible hacer el diagnóstico preciso de carcinoma lobular, en cualquiera de sus variedades (43). El invasivo, puede ocasionalmente ser de difícil distinción microscópica con el canalicular (16), sin embargo la proliferación de células lobulares así sea independientes o en "fila india" (Ver Foto 1) es específico. Si los elementos neoplásicos están delimitados por la membrana basal, se designará la forma "in situ" (17). Para la mayoría de los patólogos la sola presencia de un foco lobular "in situ" permite la confirmación del diagnóstico (43). Se ha observado que hay un incremento en el diagnóstico de esta lesión, especialmente la no invasiva (19), lo cual puede ser atribuido a los siguientes factores:

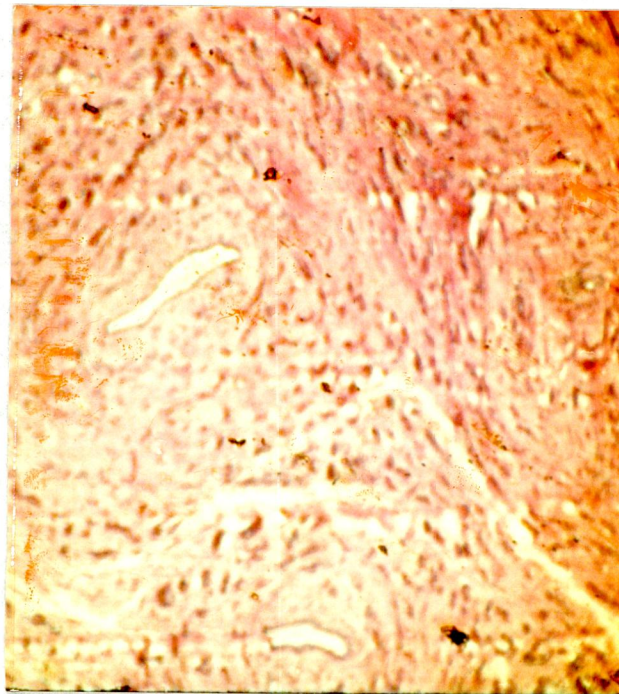
- 1o. Mejor reconocimiento histológico del patrón de las células cancerosas.
- 2o. El cuidadoso examen microscópico de múltiples cortes al azar, de tejidos de apariencia macroscópica benigna.
- 3o. Un mayor número de biopsias escisionales uni y bilaterales de lesiones clínicamente benignas.

FOTO 1



CARCINOMA LOBULILLAR INFILTRANTE. Patrón de invasión  
en "fila india" tipo clásico.  
Mayor aumento detalle ( X 400).

FOTO 2



CARCINOMA LOBULILLAR INFILTRANTE

Aspecto de "tiro al blanco". Obsérvense las células tumorales dispuestas en fila india y en el centro un ducto mamario "Patrón Clásico" ( X 10),

40. Biopsias más frecuentes de la segunda glándula.

50. Un mayor incremento del uso de medios de ayuda diagnóstica no invasivos (23, 44).

A todo lo anterior, hay que agregar el cuidadoso seguimiento a que deben ser sometidas las pacientes con carcinoma lobular y especialmente las de alto riesgo.

El carcinoma lobular "in situ" ha sido incidentalmente encontrado en especímenes de necrosis grasa calcificada, fibroadenomas, abscesos, fibrosis, papilomas y papilomatosis, quistes y adenosis esclerosante. La hiperplasia lobular atípica, con frecuencia es difícil de distinguir del carcinoma "in situ". Por otra parte, el diagnóstico histológico del carcinoma lobular por congelación (17), es casi siempre muy difícil. Variantes del carcinoma invasivo han sido descritos basados sobre los hallazgos histológicos de patrón "lobular" de infiltración (43), como se describe en el Cuadro 2. (46).

Los resultados histopatológicos de nuestras pacientes se obtuvieron revisando un total de 98 especímenes quirúrgicos, provenientes de las 47 pacientes, ya sea de biopsia (por punción, congelación, o, abierta ) o de mastectomía, con un promedio de seis placas por cada espécimen, coloreadas con hematoxilina-eosina y en algunos casos se empleó el mucicarmín como coloración especial para confirmar

la detección de moco intracitoplasmático. (Fotos 1, 2). Se siguieron los criterios de subclasificación del patrón invasivo de neoplasia lobular expuestos por Dixon, Anderson y Page (46) y que son resumidos en el cuadro No. 2A. Para hiperplasia Lobular atípica y carcinoma Lobular in situ los de Wheeler et al (26) y que se resumen en el Cuadro No. 2B. Los resultados obtenidos en forma secuencial se compendian en las Tablas Nos. 6A y 6B.

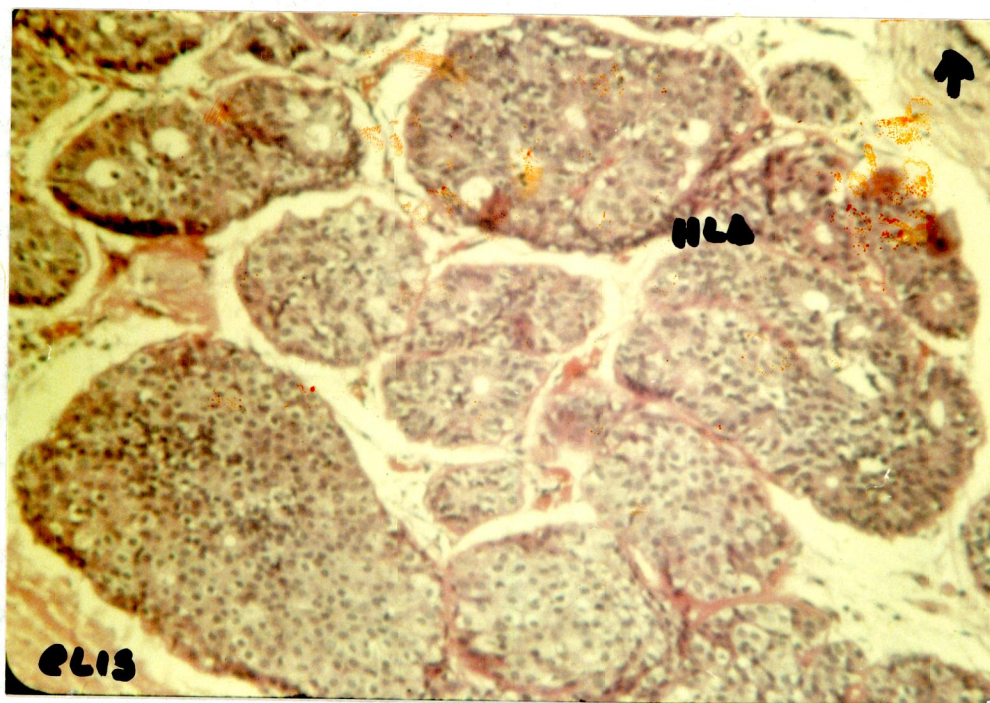
En los exámenes por punción se obtuvo el diagnóstico acertado en el 62.5% de las muestras, en la biopsia incisional 76.9%, en la escisional el 60%, entre los cuales se encontró un carcinoma "in situ" en el caso diagnosticado como papiloma intraductal, lesión asociada con la que ha sido descrita (14, 20) coexistiendo con este carcinoma, lo mismo que la papilomatosis periférica (24, 47, 48, 49), aunque en esta última es más frecuente el de tipo "canalicular" (48). También se encontró por la biopsia escisional un carcinoma "in situ" en un caso con previo diagnóstico histopatológico de hiperplasia lobular atípica (HLA). La biopsia por congelación intraoperatoria se realizó a 11 (once) pacientes, resultando todos los casos con diagnóstico de carcinoma aunque se ha dicho que es difícil el diagnóstico lobular por este método, nuestros patólogos lo hicieron en 2 casos (18.2%). En el estudio de todos los especímenes quirúrgicos, se completó el diagnóstico de carcinoma lobular incluyendo un caso con franco tumor escirroso que fué de interpretación histológica difícil, lo que obligó a practicarle mastectomía subcutánea, diagnóstica.

CUADRO No.2 (46)- △

| CRITERIO HISTOLOGICO PARA SEPARAR EL<br>CARCINOMA LOBULAR INFILTRANTE EN SUBGRUPOS |  |   |
|--|--|---|
| TIPOS  | PATRON   | TIPO DE CELULAS   |
| 1. Clásico   | Células en fila india<br>Parénquima "targetoid"<br>Invasión difusa multifocal  | Células pequeñas<br>regulares, despegadas con núcleo<br>redondo u oval. |
| 2. Variante sólido   | Patrón dispuesto en capa o aspecto irregular en nido de células.   |   |
| 3. Variante alveolar   | Agregado globular de 20 o más células.   |   |
| 4. Grupo mixto   | i) Patrones mezclados de los tipos anteriores.<br>ii) Patrón clásico con extensión difusa. Frecuentemente con células en grupos y trabéculas | Células pegadas en molde y con pleomorfismo nuclear.                    |

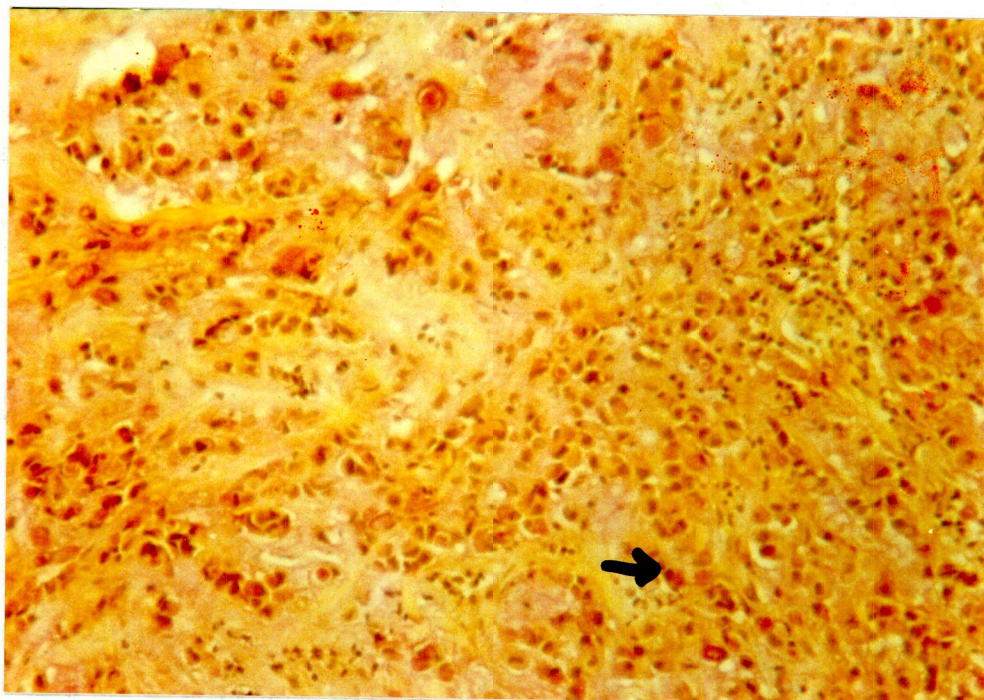
Dixon J M, Anderson T J. Histopathology 1982; 6: 149-61

FOTO 3



HIPERPLASIA LOBULILLAR ATIPICA (C.S. Derecho)  
Carcinoma Lobulillar in situ (C. I. Izquierdo)  
X 40

FOTO 4

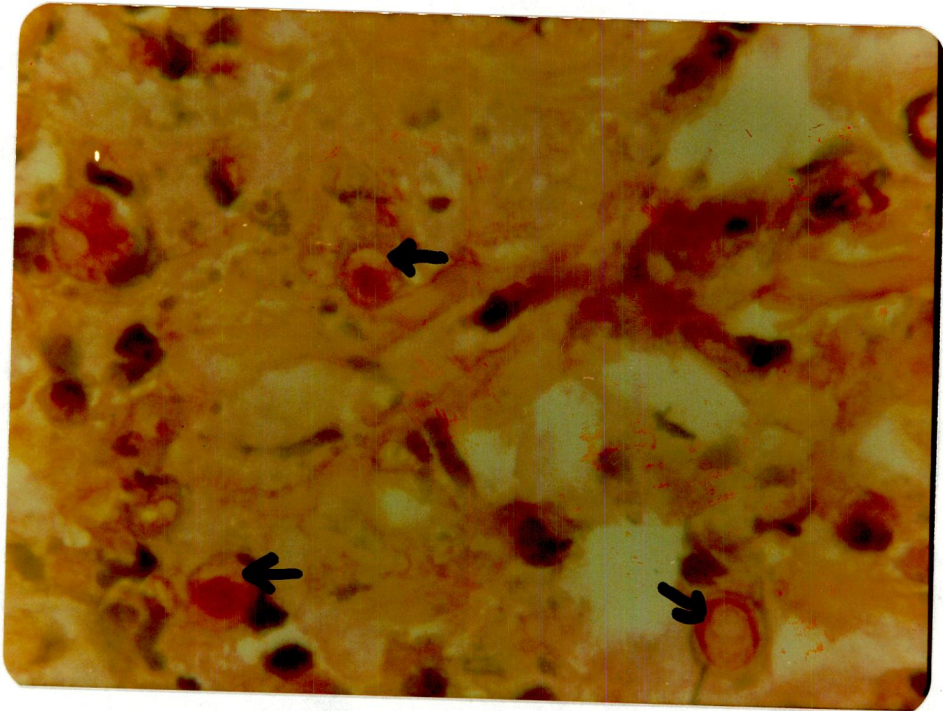


CARCINOMA LOBULILLAR INFILTRANTE.

Detalle mediano aumento (X 40)

Coloración de Mucicarmin.

FOTO 5

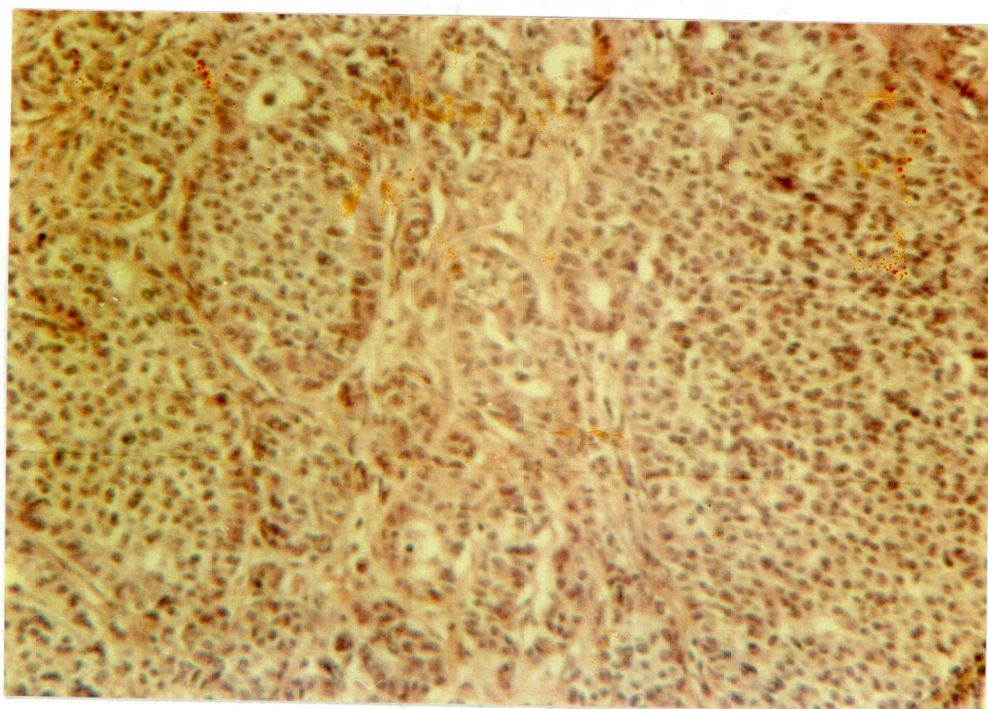


CARCINOMA LOBULILLAR INFILTRANTE

Coloración de Mucicarmin.

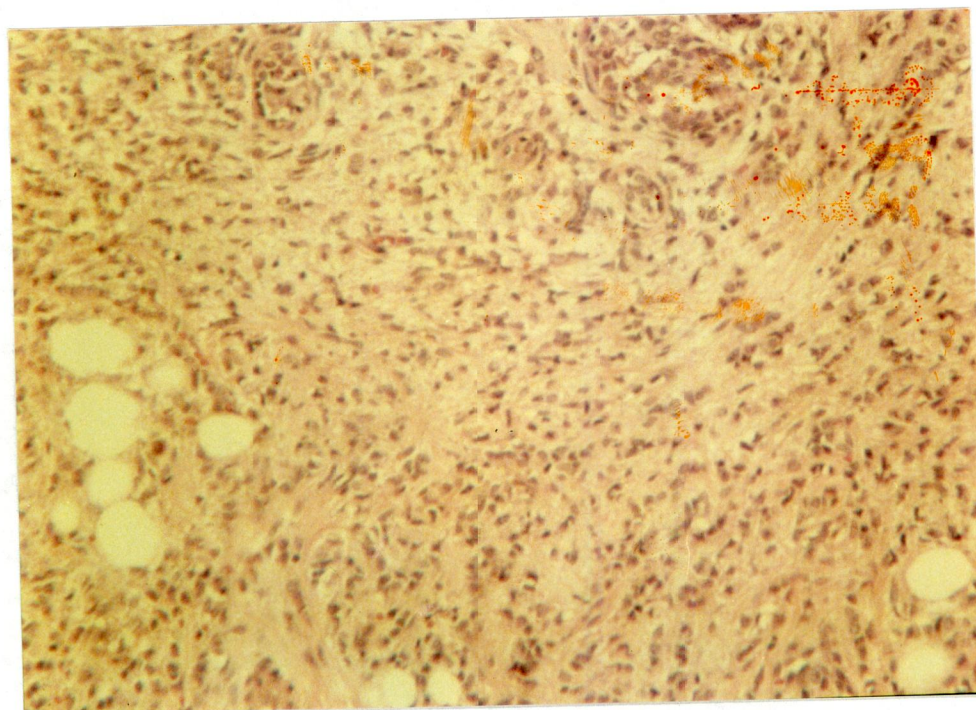
Las flechas indican las células tumorales con intensa coloración rojiza en el citoplasma. Detalle mayor aumento (X 400)

FOTO 6



CARCINOMA LOBULILLAR INFILTRANTE  
PATRON ALVEOLAR MEDIANO AUMENTO  
( X 40 ).

FOTO 7



CARCINOMA LOBULILLAR INFILTRANTE

"PATRON MIXTO" ( X 40)

MEDIANO AUMENTO.

TABLA 6 - △

| RESUMEN SECUENCIAL DEL DIAGNOSTICO HISTOPATOLOGICO |          |        |                |      |      |                |                |     |                |                |          |              |
|--|----------|--------|----------------|------|------|----------------|----------------|-----|----------------|----------------|----------|--------------|
| PROC. B. S.  | Nº       | Normal | Sospe. de mal. | Ca   | CLI  | CLIS           | HLA            | CCI | Papilo. +CLIS  | Cistos. Phyllo | Total Ca | Total CLI/IS |
| Punción  | 16       | 2      | 2              | 1    | 10   |                |                |     |                | 1 <sup>+</sup> | 11       | 10           |
| %  |          | 12.5   | 12.5           | 6.2  | 62.5 |                |                |     |                | 6.2            | 68.7     | 62.5         |
| Incisional   | 13       | 1      |                |      | 10   |                | 1 <sup>+</sup> | 1   |                |                | 11       | 10           |
| %  |          | 7.7    |                |      | 76.9 |                | 7.7            | 7.7 |                |                | 84.6     | 76.9         |
| Escisional   | 5        | 1      |                |      | 1    | 1 <sup>+</sup> |                | 1   | 1 <sup>-</sup> |                | 4        | 3            |
| %  |          | 20     |                |      | 20   | 20             |                | 20  | 20             |                | 80       | 60           |
| C/gelac.   | 11       |        |                | 8    | 2    |                |                | 1   |                |                | 11       | 2            |
| %  |          |        |                | 72.7 | 18.2 |                |                | 9.1 |                |                | 100      | 100          |
| Ganglionar   | 1        |        |                |      | 1    |                |                |     |                |                | 1        | 1            |
| %  |          |        |                |      |      | 100            |                |     |                |                | 100      | 100          |
| Fuera INC  | 7        |        |                | 1    | 6    |                |                |     |                |                | 7        | 6            |
| %  |          |        |                | 14.3 | 85.7 |                |                |     |                |                | 100      | 85.7         |
| Post Qx  | 14       |        |                |      | 14   |                |                |     |                |                | 14       | 14           |
| %  |          |        |                |      |      | 100            |                |     |                |                | 100      | 100          |
| Total definitivo                                   | 67 Proc. |        |                |      | 44   | 3              |                |     |                |                | 47       | 47           |
|  |          |        |                |      | 93.6 | 6.4            |                |     |                |                | 100      | 100          |

Ca: Carcinoma

CLI: Carcinoma lobular infiltr.

CLIS: Carcinoma lobular in situ.

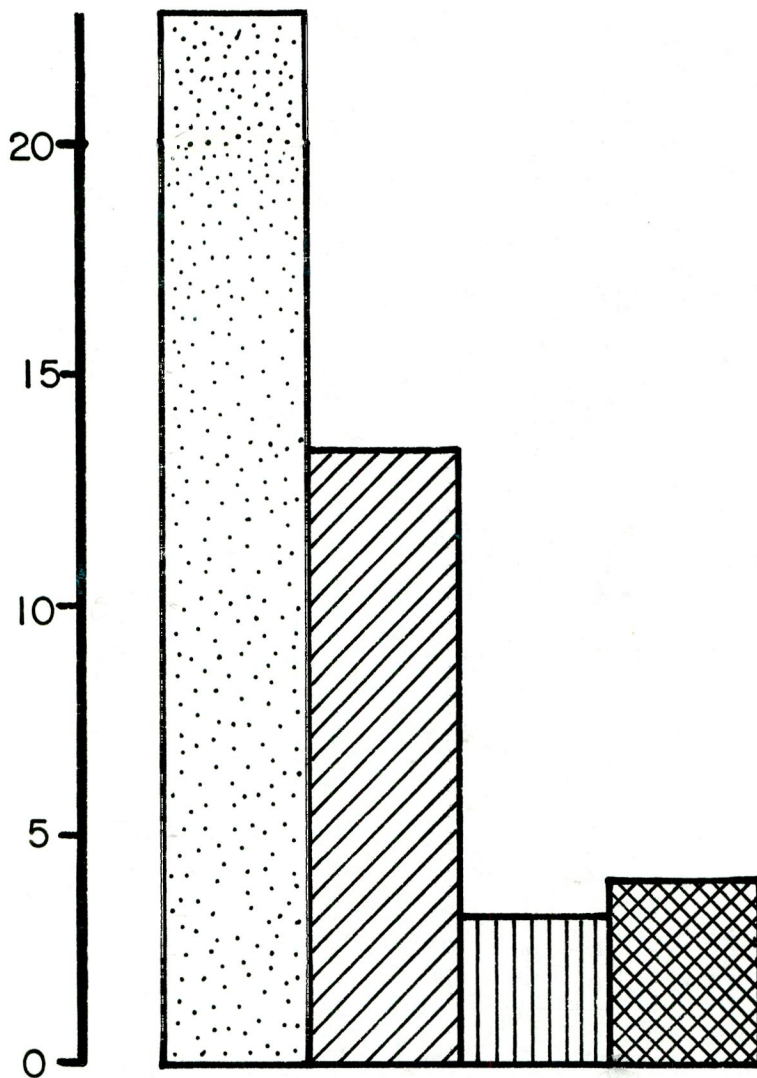
Proc: Procedimiento.

CCI: Carcinoma canalic. infiltr.

HLA: Hiperplasia lob. atípica.

CUADRO No. 2 - B

Ca - Lobular Invasivo - Patrón histológico



Clásico = 23

Mixto = 13

Sólido = 3

Alveolar = 4

TOTAL = 43

TABLA # 6 - B

En uno de los especímenes de mastectomía radical post-radioterapia, previamente clasificada E IV y con ganglios axilares negativos, se encontró el carcinoma lobular infiltrante dentro de un fibroadenoma, hecho que ha sido descrito desde 1949 coexistiendo con carcinoma canalicular y posteriormente se ha encontrado más comúnmente asociado con el lobular (51, 52, 53, 54) hasta en un 62% según McDivitt (51). El carcinoma lobular desarrollado en el componente epitelial de un fibroadenoma tiene un comportamiento biológico igual al de las demás neoplasias malignas mamarias y por lo tanto su tratamiento y pronóstico son los mismos tanto en las formas infiltrantes como en las "in situ" (53, 54, 55, 56, 57). Se ha encontrado infiltración tumoral en el tejido subyacente de los fibroadenomas coexistiendo con carcinoma en 42 a 50% de los casos, por lo cual se recomienda como norma general, una extirpación amplia de los márgenes de fibroadenomas en mujeres de 40 años (55, 58), aunque en el INC se prefiera la biopsia por congelación y la mastectomía inmediata en los casos invasivos. Se debe dejar claro que, el fibroadenoma constituye un parámetro independiente del carcinoma y no influye en su evolución, pero debido a su presencia clínica contribuye a su detección precoz (55). Hasta 1985 se han publicado 120 casos de esta rara asociación, con un promedio de edad de 43 años, más frecuentemente localizados en el cuadrante superoexterno y en su mayoría de tipo lobular, especialmente "in situ", con un pronóstico usualmente bueno después de mastectomía total (58).

Nuestra paciente tenía 37 años al ingreso, con antecedentes de 5 par-

tos y había tomado A.C.O. durante los 5 años anteriores a la aparición de la lesión, que se localizó en el cuadrante superoexterno del lado izquierdo, con 5 cms de diámetro. Estuvo libre de enfermedad durante los seis años de seguimiento, pero en la actualidad a los siete años, ha desarrollado un nuevo primario contralateral, diagnosticado en otra ciudad.

En las preparaciones histológicas realizadas al producto de una mastectomía simple, de una paciente de 46 años de edad, a quien se le había diagnosticado cistosarcoma Phyllodes en biopsia por punción, se encontró además un carcinoma lobular "in situ". Esta rara combinación de cistosarcoma Phyllodes benigno o maligno con carcinoma lobular, canalicular (25, 59) o tubular (60), también se ha publicado como un hallazgo incidental en el tratamiento del cistosarcoma y más comúnmente "in situ" (59, 60, 61).

El diagnóstico de nuestro grupo se completó con la revisión histopatológica de los siete pacientes remitidos por otras instituciones y una última paciente en estado avanzado con biopsia de un ganglio axilar.

### Manejo del carcinoma lobular.

Desde la descripción hecha por Foote y Steward se ha establecido que, una vez comprobado con biopsia diferida un carcinoma lobular infiltrante operable (6) o el solo diagnóstico de carcinoma en la biopsia por congelación intraoperatoria, se debe practicar una mastectomía radical clásica de Halsted-Meyer (12, 14, 23). Esto quiero decir que desde 1941 hasta la actualidad el carcinoma lobular infiltrante, se trata exactamente igual a las demás formas invasivas, de acuerdo a sus respectivos estados (1), más aún teniendo en cuenta que los datos de sobrevivencia a 5 y 10 años así como otros aspectos de la historia natural de este tumor, no difieren del canalicular, no hay especial consideración de su manejo (17).

Se enigma se ha planteado en cuanto al manejo de las pacientes con el carcinoma lobular "in situ" y el de la glándula contralateral. Son numerosas y contradictorias las publicaciones de los programas de manejo, que fluctúan entre el seguimiento clínico a largo plazo (20, 38, 62) con la sola palpación cuidadosa de la glándula mamaria cada cuatro meses, hasta el extremo de la mastectomía contralateral profiláctica (24, 34, 39). El problema para determinar un esquema de manejo se debe fundamentalmente al responder estas incógnitas. Todo esto se ha basado en aspectos completamente estudiados: la alta multicentricidad; mayor frecuencia de bilateralidad tanto sincrónica como metacrónica; la presencia de focos infiltrantes encontrados en algunos espe-

címenes quirúrgicos de lesiones "in situ" (14, 17) y el riesgo de cambios invasivos de las lesiones "in situ" (3, 20).

Según Newman, si al estudio minucioso de los especímenes de mastectomías por carcinoma lobular infiltrante, se demuestran áreas "in situ" se recomienda una mamografía de la otra glándula y si se encuentran zonas sospechosas se tomarán las biopsias respectivas; pero si el exámen mamográfico es normal, se sugiere tomar una biopsia al azar en el cuadrante supero externo (11) e inclusive algunos sugieren hacer una cuadrantectomía en todos los casos (26). Debido a las recomendaciones de Newman, en 1969 se adopta la biopsia rutinaria de la glándula opuesta, por la Ellis Fisher State Cancer Hospital y el Cancer Research Center (EFSCH-CRC), como una medida de vigilancia para encontrar un nuevo primario lobular.

Ante la presencia de un carcinoma lobular "in situ" ipsilateral o contralateral, una mastectomía simple es lo que Foote y Steward inicialmente propusieron y que posteriormente han venido sustentando muchos otros oncólogos (11, 12, 14, 23). En caso de encontrar focos insospechados de infiltración, la conducta a seguir es discutida, pero como una alternativa se recomienda extender la mastectomía simple (14) y radioterapia complementaria.

La mastectomía radical modificada ha sido propuesta para tratar las lesiones "in situ", basándose en el hecho que, se ha encontrado mul-

ticentricidad en 63% de los casos (23) y micrometástasis en ganglios axilares en un 16% de casos con cáncer mínimo infiltrante sin ganglios clínicamente negativos. (38).

La presencia de tumor residual ha sido encontrada en especímenes de mastectomía en 52 a 70% de casos después de biopsia excisional amplia o tumorectomía (24, 38, 63), por lo cual se descarta la tumorectomía más radioterapia como tratamiento definitivo agregando además el agravante del potencial efecto carcinogénico de la radiación ionizante.

La mayor controversia en el tratamiento de las lesiones "in situ" la presentan los estudios sobre el tiempo en que la lesión pasa a ser infiltrante descrita por un lado por el grupo de McDivitt: 8% a 5 años; 15% a 10 años; 27% a 15 años; 35% a 20 años y más del 50% después de 23 años, quienes además considerando las bases de Berg y Robins, que, el carcinoma lobular cuando llega a la forma infiltrante conlleva a una mayor mortalidad que otros tipos histológicos, aconsejan manejarlo con una mastectomía simple ipsilateral y biopsia en espejo contralateral (13). Por otro lado, los estudios de Haagensen, et al. recomiendan únicamente un seguimiento cuidadoso y prolongado, basado en que solo el 17.1% de los casos pasan a ser infiltrantes y define la entidad como "Neoplasia lobular al mal llamado carcinoma in situ". A él se han sumado Giordano (36), Wheeler (25) y Curletti (62), pero agregando la biopsia al azar contralateral o en

espejo.

En la Literatura Médica ha tenido mucho interés y discusión durante varias décadas, el tema del carcinoma mamario bilateral, al cual se le ha atribuido presentarse más comúnmente cuando es de tipo lobular. Al parecer, el primero en observar este fenómeno fue Nisbel en 1800. Pero en 1921, es Kilgore, el primero en hacer una presentación clara del tema y en 1952, Milder estima su incidencia en una tercera parte de las pacientes. Ya en 1951, Pack propone la mastectomía profiláctica contralateral de rutina (24) y Leis señala haber encontrado carcinoma invasivo en 15.5% de los especímenes de pacientes en quienes se adoptó esta práctica (64).

Son muy variables los datos que los diferentes autores han publicado con respecto a la presencia de carcinoma lobular infiltrante o "in situ" encontrados en los estudios de la biopsia contralateral, los cuales están entre el 11 y 50% de las muestras (14, 15, 20, 24, 64, 65, 66, 67), tanto de enfermedad isocrónica como metacrónica.

La preocupación sobre este tema, ha llevado a determinar pautas para establecer lo que se ha denominado pacientes de alto riesgo a desarrollar carcinoma infiltrante en la segunda mama, que según Leis (64) son:

- 1o. Pacientes cuyo carcinoma en la mama Ipsilateral fue Estado I y especialmente menor de 1 cm o mínimo.
- 2o. Pacientes con lesiones no invasivas, especialmente de tipo lobular.
- 3o. Pacientes con antecedentes familiares de carcinoma mamario.
- 4o. Pacientes con varios tumores malignos en la mama ipsilateral.
- 5o. Pacientes de menos de 50 años o premenopáusicas, al tiempo de su primer cáncer.

Davis y Lesser (22, 68) han demostrado que aquellas pacientes con carcinoma lobular "in situ" en presencia de cualquier tipo de carcinoma infiltrante, tienen una alta incidencia de enfermedad bilateral isocrónica o metacrónica.

Obviamente, antes de considerar el manejo de un cáncer en la mama contralateral, es obligatorio determinar si éste es primario o metastásico, para lo cual se han establecido diversos criterios que se presentan en el cuadro No. 3 (34, 46).

Además, se considera un carcinoma contralateral isocrónico, cuando se detecta dentro de los dos meses siguientes al diagnóstico del inicial.  
(15).

CUADRO N.º 3 (34 - 46)

**CRITERIOS DE DIAGNOSTICO DE CARCINOMA CONTRA –  
LATERAL COMO UN SEGUNDO PRIMARIO**

Se considera un segundo primario contralateral si:

1. Los dos carcinomas son de diferente tipo histológico.
2. El segundo carcinoma tiene un mayor grado de diferenciación nuclear.
3. Un carcinoma es invasivo y el otro no.
4. Carcinomas continuos in situ están presentes en el contralateral.
5. Si el segundo carcinoma aparece después de cinco años y no hay evidencia de enfermedad metastásica.

Al igual que el carcinoma lobular "in situ" de la primera mama, no se ha establecido un concepto único de manejo cuando se presenta en la contralateral, pero en general, se recomienda como lógico aplicar el mismo criterio que se le dió a la primaria (34, 64). La mastectomía simple profiláctica, sería recomendada solo para pacientes especialmente seleccionadas del grupo de alto riesgo y ha sido muy considerada para aquellas pacientes con lesiones localizadas en los cuadrantes internos por mayor posibilidad de producirse metástasis contralateral. (64).

Como el cirujano se ve enfrentado a escoger entre los diferentes criterios de manejo y no hay una evidencia conclusiva que justifique la selección de cualquier esquema, o la exclusión de los demás, entonces, deberá ilustrar claramente a su paciente de los riesgos y beneficios de cada uno y podrá seleccionar el que mejor satisfaga sus necesidades médicas y psicológicas (39, 68).

El manejo que se ha establecido a las formas lobulares infiltrantes en el Instituto Nacional de Cancerología de Colombia, se ciñe a las pautas internacionales establecidas de acuerdo a su estado clínico: mastectomía radical clásica en los casos operables (E-I, E-II) es la norma en la Institución, seguido de biopsia contralateral en espejo. Los E-III y IV se manejan siguiendo los esquemas de radioterapia, quimioterapia y cirugías apropiadas dependiendo de la respuesta a los tratamientos iniciales. La glándula contralateral con carcinoma in-

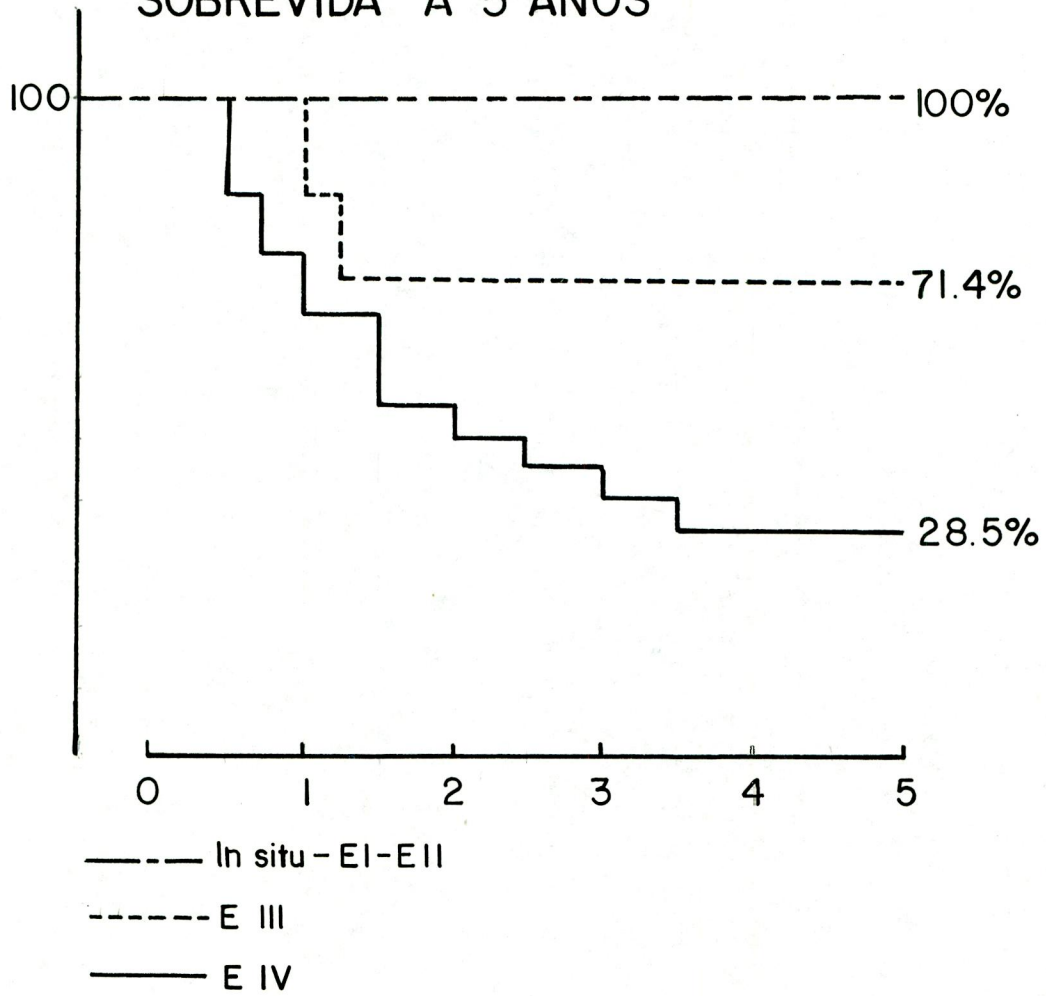
filtrante se maneja exactamente igual. Ante la presencia de un carcinoma lobular "in situ" ipsilateral o contralateral, una mastectomía simple ampliada (con vaciamiento ganglionar axilar), es nuestra conducta. Esto debe ser conclusivo en nuestras pacientes institucionales, que generalmente son de difícil seguimiento, especialmente si proceden del área rural.

De los tres casos que encontramos con carcinoma lobular "in situ", 65%, dos se trataron con mastectomía simple ampliada y el tercero con mastectomía simple como tratamiento al cistosarcoma phyllodes donde se encontró el carcinoma "in situ". Ningún caso presentó enfermedad multicéntrica ni ganglios positivos y la biopsia en espejo fue negativa. Se han seguido por 14, 10 y 5 años libres de enfermedad, con una sobrevida del 100%. (Gráficas Nos. 1 y 2).

Los casos clasificados en E I fueron 6 (12.8%), de los cuales 5 se trataron con mastectomía radical y 1 con mastectomía subcutánea más radioterapia, debido a que, a pesar de tener un tumor escirroso, las biopsias previas resultaron negativas para carcinoma. Un solo caso presentó ganglios de la base positivos (L1), por lo cual el diagnóstico clínico fue acertado en un 83.3%. Tres casos presentaron bilateralidad metacrónica (50%), uno "in situ" que se trató con mastectomía simple y dos infiltrantes que se trataron con mastectomía radical modificada. Los seis casos tuvieron una sobrevida de 100% a 5 años.

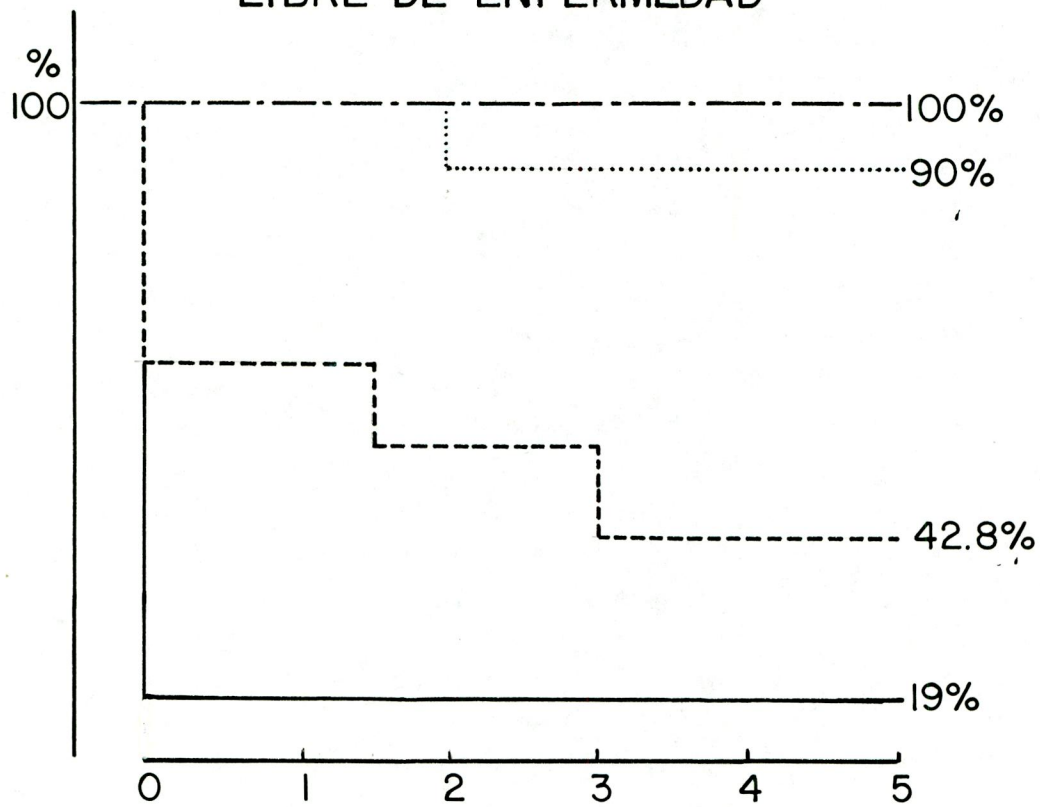
GRAFICA I

SOBREVIDA A 5 AÑOS



GRAFICA 2

SOBREVIDA A 5 AÑOS  
LIBRE DE ENFERMEDAD



- in situ - E I
- ..... E II
- E III
- E IV

La mastectomía radical clásica se le practicó a 8 de las 10 pacientes en E-II. Las 2 restantes se trataron con mastectomía simple ampliada, una por consideración a sus 72 años de edad y la otra llegó con ese tratamiento, por lo cual se adicionó radioterapia. El diagnóstico clínico del estado ganglionar fue acertado en el 50% de los casos. Al estudio histológico se encontró enfermedad metastásica axilar en 7 casos (70%) de los cuales 4 en la base L1 y 3 en base y vértices (L1 + L3) que recibieron radioterapia complementaria las primeras y radioterapia más quimioterapia las segundas. Dos pacientes (20%) presentaron enfermedad bilateral, una isocrónica y metacrónica la otra, con carcinoma lobular "in situ", que se trataron con mastectomía simple ampliada. Todas las pacientes sobrevivieron a 5 años, pero solo 9 (90%) estuvieron libre de enfermedad. (Gráficas Nos. 1 y 2).

En definitiva se clasificaron 7 pacientes en Estado III, de las cuales 4 se trataron con mastectomía radical, una con mastectomía simple ampliada, otra con radioterapia y mastectomía simple ampliada y la última solo aceptó radioterapia y hormonoterapia ablativa. Cinco de las seis pacientes operadas (83.3%) presentaron metástasis axilares, todas en la base (L1). El acierto clínico en el diagnóstico ganglionar fue solo del 33.3%. Una paciente de este grupo (14,3%) desarrolló enfermedad bilateral isocrónica infiltrante, que se trató con mastectomía radical modificada, pero a los 36 meses evolucionó con recaída local. La sobrevida total a 5 años en este grupo, fue del 71.4% y libres de enfermedad 42.8%. (Gráficas Nos. 1 y 2).

Las pacientes con Estado IV recibieron diferentes y combinados tratamientos con: cirugía, radioterapia, quimioterapia, hormonoterapia y obviamente, la sobrevivida a 5 años fue muy pobre: 28.5% con enfermedad y solamente 19% libres de ella. (Gráficas Nos. 1 y 2).

En total se practicaron 35 (74.5%) mastectomías distribuidas así: 19 (40,4%) radical clásica; 1 (2.1%) modificada; 3 (6,5%) simple; 11 (23, 4%) ampliada y 1 (2.1%) subcutánea. El estado ganglionar histológico se pudo establecer en 31 de las pacientes, con los siguientes resultados: Negativos 14 (45%); positivos en la base (L1) 13 (42%) y en la base y vértice (L1 + L3) 4 (13%). Tabla No. 7, Figura No. 6. La correlación clínico histopatológica estuvo acertada en el 58% de los casos.

Aunque la biopsia contralateral es obligatoria, solamente se realizó en 27 casos (57.4%), de los cuales 12 (44.4%) fueron isocrómicas y 15 (55.6%) metacrómicas. Se determinaron 6 casos (22.2%) con enfermedad bilateral, así: 3 (11.1%) con enfermedad "in situ" y 3 (11.1%) infiltrantes; 2 (7.4%) con enfermedad isocrónica y 4 (14.8%) metacrónica. Ninguno de los casos con carcinoma no invasivo presentó bilateralidad lo cual sí ocurrió con los E I: 50%, E II: 20% y E III: 14.3%. Tabla No. 8. Los casos con carcinoma bilateral infiltrante se trataron con mastectomía radical modificada y los "in situ" con mastectomía simple.

TABLA 7

| CIRUGIAS Y RESULTADO GLANGLIONAR |    |      |    |      |    |      |       |      |       |
|----------------------------------|----|------|----|------|----|------|-------|------|-------|
| Cirugías                         | Nº | %    | No | %    | L1 | %    | L1+L3 | %    | Total |
| MRC                              | 19 | 40.4 | 7  | 22.5 | 8  | 25.8 | 4     | 13.0 | 61.3  |
| MRM                              | 1  | 2.1  | 1  | 3.2  |    |      |       |      | 3.2   |
| MS                               | 3  | 6.5  |    |      |    |      |       |      |       |
| MSA                              | 11 | 23.4 | 6  | 19.3 | 5  | 16.2 |       |      | 35.5  |
| MSCT                             | 1  | 2.1  |    |      |    |      |       |      |       |
| No Q                             | 12 | 25.5 |    |      |    |      |       |      |       |
| Total                            | 47 | 100  | 14 | 45.0 | 13 | 42.0 | 4     | 13.0 | 100   |

MRC = Mastectomía Radical Clásica.

MRM = Mastectomía Radical Modificada.

MS = Mastectomía Simple.

MSA = Mastectomía Simple Ampliada.

MSCT = Mastectomía Subcutánea.

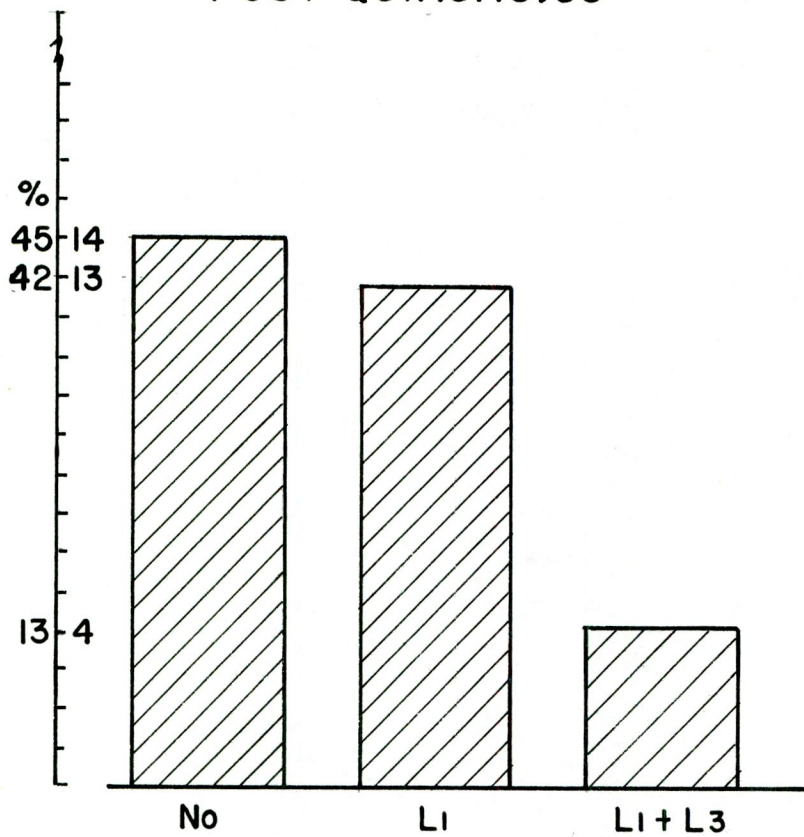
No Q = No Quirúrgicas.

No = Ganglios axilares normales.

L1 = Ganglios de base axilar. (nivel 1).

L1 + L3 = Ganglios de base y vértice (nivel 1 + 3).

FIGURA 6  
RESULTADO GANGLIONAR  
POST-QUIRURGICO



## CONCLUSIONES.

El carcinoma lobular mamario fue descrito en 1941 por Foote y Steward en su forma "in situ" y posteriormente en 1946 el invasivo. En un principio se le consideró una entidad rara; con el transcurso del tiempo se le ha venido diagnosticando con más frecuencia, debido a su cuidadosa búsqueda histopatológica, tanto en las lesiones malignas como en las mastopatías benignas, lo cual se demuestra por el marcado cambio en la incidencia del 0.6% de los primeros estudios al 10.2% de las publicaciones actuales.

El diagnóstico de este tipo de carcinoma solo se puede hacer por el estudio histopatológico, a pesar que por estudios clínicos, radiológicos y sonográficos le dan algunas características particulares en 12.7% de los casos infiltrantes.

El cuadro histológico básico es la presencia de células lobulares neoplásicas independientes o en "fila india", pero en concepto de la mayoría de los patólogos, la presencia de solo un foco "in situ" confirma su diagnóstico.

La mayoría de nuestras pacientes acuden por primera vez a consulta médica con estados avanzados, siendo más notorio en las pacientes del área rural, lo cual se debe a varios factores: bajo nivel socioeconómico y educacional; ausencia de servicios de salud pública y en algu-

nos casos mal manejo médico, posiblemente por una deficiente cátedra oncológica en las escuelas de medicina.

En todas las revisiones, incluyendo la nuestra, la enfermedad se ha encontrado en mujeres entre los 28 y 82 años, especialmente en la quinta década, siendo más frecuente en premenopáusicas, por lo cual se cree se deba una mayor agresividad comparada con los demás carcinomas mamarios. Por estos motivos es que se recomienda un mayor cuidado con las pacientes de este grupo de edad, en las cuales se encuentren lesiones clínicamente de aspecto benigno, para que sean estudiadas histopatológicamente, especialmente en busca de lesiones lobulares preinvasivas.

Junto con las demás neoplasias malignas mamarias, hay factores que constituyen un grupo de pacientes de alto riesgo: la nuliparidad y la primera paridad añosa; la hormonoterapia prolongada o inadecuada tanto anticonceptiva como sustitutiva; y la presencia de antecedentes familiares de carcinoma mamario. Pero, con respecto al carcinoma lobular se adiciona la presencia de mastopatías benignas, sobre todo de enfermedad macroquística.

Una tumefacción es la principal causa de consulta médica y se califica de mayor consistencia y superficie irregular, en los carcinomas lobulares. Se localiza con más frecuencia en el lado izquierdo y preferencialmente en los cuadrantes supero externos. Se ha descrito que las descargas hemática y serosa se presentan con menos frecuencia en las

otras variedades, a menos que la lesión esté asociada con papilomatosis o papiloma intracanalicular.

El manejo del carcinoma lobular infiltrante es similar al de las otras formas histológicas, pero adicionando la biopsia contralateral isocrónica en espejo y seguimiento abierto con biopsias metacrónicas, especialmente del cuadrante supero externo.

Un enigma se ha planteado para el manejo del carcinoma lobular "in situ", especialmente por la discrepancia de criterios en cuanto a la evolución a la forma infiltrante y por otra parte por los factores comprobados de alta multicentricidad y bilateralidad que posee. Se han descrito tratamientos que van desde el seguimiento cuidadoso a largo plazo hasta la mastectomía radical. La mayoría de los oncólogos han recomendado la mastectomía simple y la biopsia contralateral al azar isacrónica y seguimiento abierto con biopsias metacrónicas.

La mastectomía bilateral profiláctica en general es rechazable.

## RESUMEN.

Con el objeto de estudiar el carcinoma lobular mamario, su manejo y resultados a cinco años, se revisaron 47 historias clínicas de pacientes del Instituto Nacional de Cancerología con este diagnóstico, entre los años 1971 a 1980, encontrándose una frecuencia entre 1.5% y 3.0% con un promedio del 2.2%.

Cerca de la mitad de las pacientes eran procedentes del área rural, las cuales demostraron estados más avanzados. Se encontraron mujeres entre los 28 y 72 años, de las cuales el 43% pertenecieron a la quinta década y un promedio global de 50 años. Una mayor frecuencia de pacientes premenopáusicas fue establecida al igual que la mayoría de las series publicadas. El 20% fueron nulíparas y las demás arrojaron un promedio de 4.4 hijos. El uso de hormonas ACO se presentó en el 17% de los casos y ninguna utilizó hormonoterapia de suplencia. Solo una paciente tenía antecedentes familiares de carcinoma mamario.

La presencia de una masa tumoral fue el principal motivo de consulta encontrándose desde 1 hasta 12 cm de diámetro, con un promedio de 4.3 x 4.9 cm (T3), siendo más frecuente en el lado izquierdo (55.2%) y en los cuadrantes supero externos. Al exámen clínico se detectaron ganglios comprometidos en el 51.1% de los casos y se comprobó histológicamente positivos en el 55% de los casos operados.

El 38.3% se diagnosticaron en estados iniciales y el 61.7% avanzados. El diagnóstico histológico fue acertado en 62.5% de las biopsias por punción; 76% de las incisionales y 60% de las escisionales y aunque se afirma que es imposible el diagnóstico por congelación, nuestros patólogos acertaron en 2 casos (18%).

El manejo de las pacientes con carcinoma infiltrante fue similar al de las otras variedades histológicas; para los no invasivos, la mastectomía simple o ampliada fue la conducta. Se practicó biopsia contralateral a 27 pacientes (55.4%) estableciéndose bilateralidad en el 22.2% de los casos.

La sobrevida libre de enfermedad a cinco años fue del 100% para las pacientes con lesiones "in situ" y Estado I; 90% para las del Estado II; 42.8% Estado III y 19% en Estado IV.

## BIBLIOGRAFIA.

1. SAVLOV E, BAKEMEIER R, RUBIN P. Carcinoma de mama. (En: Oncología Clínica para estudiantes de Medicina y médicos. Un enfoque terapéutico multidisciplinario. 5 ed. Rochester, Universidad de Rochester, 1978.) pp.62.
2. COLOMBIA. MINISTERIO DE SALUD. Plan Nacional de Salud 1983-1986. Bogotá, el Ministerio, 1983.
3. INSTITUTO NACIONAL DE CANCEROLOGIA, BOGOTA. JULIO ENRIQUE OSPINA LUGO. DIRECTOR. Programa Nacional de Cáncer: Fase II. Bogotá, el Instituto, 1985.
4. INSTITUTO NACIONAL DE CANCEROLOGIA, BOGOTA. DIVISION DE EPIDEMIOLOGIA Y PREVENCIÓN, SECCION DE ESTADISTICA MEDICA. Estadísticas 1978, Bogotá, el Instituto, 1978.
5. FOOTE FW Jr., STEWART FW. Lobular carcinoma in situ. Am J Pathol 1941;17:491.
6. MUIR R. The evolution of carcinoma of the mama. J Pathol Bacteriol 1941;52:155.
7. FOOTE FW Jr., STEWART FW. Histological classification of carcinoma of the breast. Surgery 1946;19:74.
8. GODWIN JT. Lobular carcinoma of the breast: report of a case. Cancer 1952;5:259.
9. MILLER HW Jr., KAY S. Infiltrating lobular carcinoma of the female mammary gland. Surg Gynecol Obstet 1956;102:661.
10. HAAGENSEN CD. Lobular carcinoma of the breast. A precancerous lesion. Clin Obstet Gynecol 1962;5:1093.
11. NEWMAN W. In situ lobular carcinoma of the breast. Report of 26 women with 32 cancers. Ann Surg 1963;157:591.
12. NEWMAN W. Lobular carcinoma of the female breast. Report of 73 cases. Ann Surg 1965;164:305.

13. MCDIVITT RW, HUTTER RVP, FOOTE FW Jr., STEWART FW. In situ lobular carcinoma. A prospective follow-up study indicating cumulative patient risks. JAMA 1967;2:82.
14. WARNER NF. Lobular carcinoma of the breast. Cancer 1969;23:840.
15. URBAN JA. Bilaterality of cancer of the breast (biops of the oposite breast ). Cancer 1967;20:1867.
16. ASHICARI R, HUVOS AG, URBAN JA, ROBBINS GF. Infiltrating lobular carcinoma of the breast. Cancer 1973;31:110.
17. FISHER E, FISHER B. Lobular carcinoma of the breast: an overview. Ann Surg 1977;185:377.
18. BUSTAMANTE L, CASTRO DE PABON E, FORERO NAVAS E. Carcinoma lobular en el Instituto Nacional de Cancerología 1966-1969. Bogotá, INC, 1977. (mecanogr. ) ( Biblioteca INC).
19. RIVERA JJ. Información personal. Sección Estadística Médica. Instituto Nacional de Cancerología. Bogotá. 1986.
20. HAAGENSEN CD, NATHAN L, LATTES R, BODIAN C. Lobular neoplasia ( so called lobular carcinoma in situ ) of the breast. Cancer 1978;42:737.
21. DAVIS R, NORA P, KOY R, HINES J. Experience with lobular carcinoma of the breast. Cancer 1984;54:605-11.
22. DAVIS N, BAIR R. Breast cancer in association with lobular carcinoma in situ. Am J Surg 1984;147:641.
23. FARROW DH. The James Ewing Lecture. Current concepts in the detection and treatment of the earliest of the early breast cancer. Cancer 1970;25:468.
24. DONEGAN W, PEREZ MESA C. Lobular carcinoma, An indication for elective biopsy of the second breast. Ann Surg 1972;176:187.
25. WHEELER JE, ENTERLINE HT, ROSEMAN JM, TOMASULO JP, MCILVAINE CH, FITTS WT. Jr., KIRSHENBAUM J. Lobular carcinoma in situ of the breast. Cancer 1974;34:554.
26. ROSEN PP, BRAUN DW Jr., LYNGHOLM B, URBAN JA, KINNE DW. Lobular carcinoma in situ of the breast: preliminary results of treatment by ipsilateral mastectomy and centralateral breast biopsy. Cancer 1981;47:813.

27. MORRISON AS. Histologic specificity of the effect of age at birth of first child of breast cancer risk. *Int J Cancer* 1976;18:723.
28. NORA FE, WOLD LE. Gestational carcinoma of the breast ( Meeting Abstract ). American Society of Clinical Pathologists/ College of American Pathologists Fall Meeting. October 27- November 2, 1984. New Orleans, 1A pp.62, 1984.
29. FECHNER RE. Fibroadenomas in patients receiving oral contraceptives: a clinical and pathological study. *Am J Clin Pathol* 1970;53:837.
30. TAYLOR H. Oral contraceptives and pathologic changes in the breast. *Cancer* 1971;28:1388.
31. SYMMERS WSC. Carcinoma of the breast in trans-sexuals individuals after surgical and hormonal interference with primary and secondary sex characteristics. *Br Med J* 1968;2:83.
32. HAYWARD J. Hormones and human breast cancer. New York, Springer-Verlag, 1970.
33. GOGAS J, SECHAS M, SKALKEAS G. Surgical management of diseases of adolescent female breast. A clinicpathologic study. *Am J Surg* 1979;137:634.
34. LEIS HP Jr. Selective, elective, prophylactic, contralateral mastectomy. *Cancer* 1971;28:956.
35. ANNUAL SEMINAR, 7. THE DETECTION OF EARLY CANCER OF THE BREAST. May 3-4, 1968, St. Louis, Missouri. *Cancer* 1969;23:761.
36. GIORDANO JM, KLOPP CT. Lobular carcinoma in situ: incidence and treatment. *Cancer* 1973;31:105.
37. GALLAGER HS, MARTIN J. An orientation to the concept of minimal breast cancer. *Cancer* 1971;28:1505.
38. WANEBO HJ, ANDRES OH, URBAN JA. Treatment of minimal breast cancer. *Cancer* 1974;33:349.
39. HUTTER R. The management of patients of lobular carcinoma in situ of the breast. *Cancer* 1984;53:798.
40. URBAN JA, EGEL RA. Non-lactational nipple discharge. *Cancer* 1978;38:130.

41. SMITH DB, HOWELL A, HARRIS M, BRAMWELL VH, SELLWOOD RA.  
Carcinomatous meningitis associated with infiltrating lobular carcinoma of the breast. Eur J Oncol 1985;11:33.
42. HARRIS M, HOWELL A, CHRISOHOOV M, HUDSON MJ, SWINDELL R, SELLWOOD RA. The metastatic pattern of infiltrating lobular carcinoma of the breast ( Meeting Abstract ). Third Forct Breast Cancer Working Conference, April 27-29, 1983. Amsterdam, The Netherlands European Organization for Research on Treatment of Cancer. pp.A1.4, 1983.
43. LEDOUSSAL V, BRIFFORD M, GENTILE A, PALLUD C, TRASSARD M. Invasive lobular carcinoma of the breast ( Meeting Abstract ). Third Meeting of French Society of Senology and Mammary Pathology, October 15-17, 1981. Versailles, France Centre Rene Huguenin, 1981.
44. MCSWEENEY MB. Sonographic detection of lobular carcinoma. Radiology 1984;153:234.
45. HAAGENSEN CD, LANE N, BODIAN C. Coexisting lobular neoplasia and CA of the breast. Cancer 1983;51:1468.
46. DIXON JM, ANDERSON TJ, PAGE DL, LEE D, DUFFY SW, STEWART HJ. Infiltrating lobular carcinoma of the breast. An incidence and consequence of bilateral disease. Br J Surg 1983;70:513.
47. OHUCHI N. Morphological and immunohistochemical studies of intraductal proliferations of the breast, especially on the carcinogenesis of papilloma and structural atypism of carcinoma. Nippon Geka Gakkai Zasshi 1984;85:393.
48. OHUCHI N, ABE R, KASSAI M. Possible cancerous change of intraductal papilomas of the breast. A3-D Reconstruction study of 25 cases. Cancer 1984;54:605-11.
49. SCWARTZ GF, Lump in the breast versus lumpy breast. A diagnostic dilemma. ( En: FEIG SA, MCLELLAND R. Breast carcinoma: current diagnosis and treatment. New York, Masson, 1983.) pp.385.
50. SMITH GH. Two independent foci of introduct carcinoma of the breast one within a fibroadenoma. J Pathol Bacteriol 1949; 61:121.
51. MCDIVITT RW, STEWART FW, FARROW JM. Breast carcinoma arising in solitary fibroadenomas. Surg Gynecol Obstet 1967; 125:572.

52. GOLDMAN RL, FRIEDMAN MB. Carcinoma of the breast arising in fibroadenomas with emphasis on lobular carcinoma. *Cancer* 1969;23:544.
53. BUZANOWSKI KK, HARRISON EG Jr, PAYNE SW. Lobular carcinoma arising in fibroadenoma of the breast. *Cancer* 1975;35:450.
54. BETTA PG, COSIMI MF. Breast lobular carcinoma in a fibroadenoma. *Eur J Surg Oncol* 1985;11:283.
55. PICK PW, IOSSIFIDES IA. Occurrence of breast carcinoma within a fibroadenoma. A review. *Arch Pathol Lab Med* 1984;108:590.
56. MENDOCA AV. Lobular neoplasia ( lobular carcinoma in situ) arising in fibroadenoma. *New Front Mammary Pathol* 1978:437.
57. WALTER P, KUENTZ C. Carcinoma ( lobular ) developing in a fibroadenoma: case report and review of the world literature. *Ann Anat Pathol ( Paris )* 1978;27:157.
58. YOSHIDA Y, TAKAOKA M, FUKOMOTO M. Carcinoma arising in fibroadenoma: case report and review of the world literature. *J Surg Oncol* 1975;29:137.
59. ROSEN PP, URBAN JA. Coexistent mammary carcinoma and cystosarcoma phyllodes. *Breast* 1975;1:9.
60. LEONG AS. Tubular carcinoma developing within a recurring cystosarcoma phyllodes of breast. *Cancer* 1980;46:1863.
61. KOMAKI K, MARIMOTO T, SONOO H, NISHIMOTO K, INUI K, HARADA P, LI K. Non-epithelial malignant neoplasms of the breast. A clinicopathological study of 4 cases. *Gan No Rinsho* 1983;29:A23, 353.
62. CURLETTI E, GIORDANO J. In situ lobular carcinoma of the breast. *Arch Surg* 1981;116:309.
63. TOLUSAN AH, EGGERHOBER KG, Lobular carcinoma in situ and its relation to invasive breast cancer. ( En: EARLY BREAST CANCER: HISTOPATHOLOGY, DIAGNOSIS AND TREATMENT, New York, Springer-Verlag,1979.) pp.48.
64. LEIS HP Jr. Prophylactic removal of the second breast. *Hosp Mec* 1968;1:45.
65. HAAGENSEN CD, LANE N, BODIAN C. Coexisting lobular neoplasia and carcinoma of the breast. *Cancer* 1983;51:1468.

66. LEWISON EF, FINNY GG Jr. Lobular carcinoma in situ of the breast. Surg Gynecol Obstet 1968;126:1280.
67. AL JAZZAF H. Bilateral breast cancer: a clinical problem. ( Meeting Abstract ). 3rd. European Conference on Clinical Oncology and Cancer Nursing, June 16-20, 1985. Stockholm, Sweden. pp.153, 1985.
68. LESSER ML, ROSEEN PP, KINNE DW. Multicentricity and bilaterality in invasive breast carcinoma. Surgery 1981;91:234.

66. LEMSON FF, FINNY GG Jr. Lobular carcinoma in situ of the breast. Surg Gynecol Obstet 1988;126:1280.

67. AL JAZZAF H. Bilateral breast cancer: a clinical problem. (Meeting Abstract). 3rd. European Conference on Clinical Oncology and Cancer Therapy, June 16-20, 1985, Stockholm, Sweden. pp.153, 1985.

68. LESSER ML, ROSLEN PP, KINNE DW. Multicentricity and bilaterality in invasive breast carcinoma. Surgery 1981;91:294.

I/108

- SEVO
- \* CARCINOMA LOBEULAR
- \* LOBEULAR
- MENOPAUSE
- FERTILITY
- CYCLO PROGESTIN
- ANTICONCEPTIVE ORALS

\* description needs

Instituto Nacional de Cancerología



INC002411