

Carcinoma lobulillar de la mama: ¿es una entidad clínica diferente del carcinoma ductal?

Diana Fabiola Flores Díaz,* Claudia Arce Salinas,* Juan Antonio Matus Santos,*
Cynthia Mayte Villarreal Garza,** Federico Lasa,*** Nancy Reynoso Noverón,***
Fernando Lara Medina,* Alberto Alvarado Miranda,* Alejandro Mohar Betancourt***

RESUMEN

El cáncer de mama es una enfermedad heterogénea asociada con diferentes tipos histológicos; los dos más frecuentes son el carcinoma ductal y el lobulillar. Difieren entre sí en cuanto a factores de riesgo y curso clínico; en muchas ocasiones, estas diferencias son pasadas por alto por investigadores, y los clínicos tienden a tratar al cáncer de mama como una entidad única, homogénea, y explorando estas diferencias potenciales de manera retrospectiva. En este trabajo analizamos las diferencias en el comportamiento clínico y patológico entre los carcinomas lobulillar y ductal.

Palabras clave: Carcinoma lobulillar, carcinoma ductal, supervivencia global, pronóstico.

ABSTRACT

Breast cancer is a heterogeneous disease, it is associated with separate histological subtypes, the most frequent, ductal and lobular carcinoma differ between them in terms of risk factors and clinical course, these differences are overlooked by researches, and clinicians tend to treat breast cancer as a single homogeneous entity, and these differences are explored only retrospectively. We analyzed the clinical and pathological behavior among this histological subtypes.

Key words: Lobular carcinoma, ductal carcinoma, overall survival, prognosis.

INCIDENCIA DEL CARCINOMA LOBULILLAR

El carcinoma lobulillar de la mama representa aproximadamente el 5-15% de todos los cánceres invasivos de la mama, con un promedio de edad al diagnóstico tres años mayor que el carcinoma ductal invasivo; generalmente se diagnostica en un estadio clínico más avanzado, con tumores de mayor tamaño e invasión linfática positiva de manera más frecuente.^{1,2} La bilateralidad en el carcinoma lobulillar es más común que en otros subtipos, con un riesgo relativo de 1.6 (IC 95% 0.7-3.6) a 2.0 (IC 95% 0.8-8.4).³

En Estados Unidos durante el periodo de 1987 a 1999 se observó un incremento del 65% en la incidencia del carcinoma lobulillar, mientras que el carcinoma ductal sólo se incrementó en un 3% en el mismo periodo.^{1,4} A partir de 1999, las tasas de incidencia ajustadas por edad para ambos subgrupos disminuyeron de manera constante; específicamente, hubo una disminución promedio anual de 4.6% en el carcinoma lobulillar entre 1999 y 2004, con una caída mayor de 8.5% en 2003. La disminución anual del carcinoma lobulillar fue menor en un 3.3% aproximadamente.^{4,5} Esta disminución se puede relacionar con la declinación acelerada de la terapia de reemplazo hormonal a partir del 2002, cuando se publicaron los resultados del *Women's Health Initiative* (WHI).⁶

FACTORES DE RIESGO AMBIENTALES Y DE ESTILO DE VIDA

En el carcinoma lobulillar, los receptores hormonales positivos se encuentran más frecuentemente expresados.

* Departamento de Oncología Médica-Tumores Mamarios.

** Departamento de Investigación Clínica.

*** Unidad de Epidemiología en Cáncer.

Instituto Nacional de Cancerología.

Este artículo puede ser consultado en versión completa en <http://www.medigraphic.com/revmexmastol>

sados, por lo que se puede inferir que los factores de riesgo relacionados con la exposición hormonal se encuentran más fuertemente asociados con este subtipo histológico en relación con el ductal, lo cual se corrobora con múltiples ensayos clínicos donde se ha reportado un riesgo relativo en usuarias actuales de terapia de reemplazo hormonal para el desarrollo de carcinoma ductal de 1.63 (IC 1.55-1.72) y para el carcinoma lobulillar, de 2.25 (IC 2.0-2.52).⁷

FACTORES REPRODUCTIVOS

Un metaanálisis de 85 estudios mostró una asociación mayor entre el inicio temprano de la menarca cuando se compara al lobulillar versus el carcinoma ductal de la mama (1.073 versus 1.035, $p = 0.0001$); al mismo tiempo, la edad avanzada de la menopausia incrementó el riesgo de carcinoma lobulillar en 3.6% por año de retraso en menopausia contra un 2.6% para el carcinoma ductal ($p = 0.006$).⁸

FACTORES DE RIESGO GENÉTICOS

De manera general, el cáncer lobulillar de la mama se encuentra subrepresentado en portadores de mutaciones de *BRCA 1* y *TP53*. La frecuencia de mutación del *BRCA 2* es similar a la población general; sin embargo, se ha reportado una susceptibilidad a cáncer de mama con alteración del gen *CDH1*; este gen codifica para la proteína E-cadherina, que mantiene la integridad del tejido y la adhesión célula-célula, controla la proliferación celular y la capacidad de invasión. La pérdida de la expresión de esta proteína se encuentra en la mayoría de los carcinomas lobulares de la mama, y la expresión no se encuentra afectada en el carcinoma ductal de la mama.^{9,10} El gen *CDH1* fue conocido inicialmente como un gen de susceptibilidad en el cáncer gástrico de tipo difuso; en este contexto, se ha observado una similitud entre las características patológicas del cáncer gástrico difuso con el carcinoma lobulillar de la mama, como la permeación a la mucosa y pared de células en anillos de sello dispersos o pequeños conglomerados en un patrón de crecimiento infiltrativo.¹¹

CARACTERÍSTICAS MORFOLÓGICAS

Las células del carcinoma lobular invasivo son típicamente pequeñas, monomórficas, carentes de cohesión,

con un núcleo redondo u ovoide y un escaso citoplasma. En algunas ocasiones, puede presentar una inclusión intracitoplasmática de mucina, que puede ser lo suficientemente grande para formar una célula de apariencia en anillo de sello. El patrón de crecimiento en el carcinoma lobulillar clásico es a través de la infiltración de células individuales o grupos de células a través del estroma, con poca alteración del tejido circundante. Las células tumorales generalmente se encuentran en un patrón concéntrico alrededor de los conductos o estructuras normales.¹²

Existen variantes morfológicas reconocidas del patrón clásico, como el carcinoma lobulillar pleomórfico—que conserva el crecimiento del patrón clásico, pero con una marcada atipia celular y pleomorfismo nuclear, un mayor índice mitótico y células en anillo de sello y/o características apócrinas o histiocitoides—; las células del carcinoma lobulillar sólido y alveolar conservan su tamaño pequeño, regular, falta de cohesión, y se encuentran dispuestas en hojas (patrón sólido) o en agregados de al menos 20 células (alveolar) en lugar de una sola línea de células. El patrón sólido también puede ser más frecuentemente pleomórfico y con un índice mitótico más elevado en relación con el patrón clásico.¹³

INMUNOFENOTIPO

La carcinogénesis del carcinoma lobulillar clásico está regulada en la mayoría de los casos por mecanismos hormonales; aproximadamente el 95% de los casos expresan receptor de estrógenos, y del 60 al 70% expresan receptores de progesterona. En el patrón alveolar, el 100% de los casos expresan receptor de estrógenos, que contrasta con la expresión en el patrón pleomórfico, de sólo un 10-76%.^{14,15}

Los biomarcadores asociados a un mal comportamiento clínico, como HER2, p53 y marcadores basales o mioepiteliales (citoqueratinas 14 y 5/6, receptor del factor de crecimiento epidérmico, actina de músculo liso y p63), raramente se encuentran expresados y el índice de proliferación (medido por la tinción de Ki67) es generalmente bajo, traduciendo una baja cuenta mitótica, lo que contribuye a la reducción de la respuesta a quimioterapia. Por otro lado, el patrón pleomórfico presenta más frecuentemente amplificación del HER2 (80% de los casos), pérdida de la expresión p53, y el índice de proliferación generalmente es alto.¹⁴⁻¹⁷

ALTERACIÓN DE LA E-CADHERINA

El patrón de crecimiento con falta de cohesión del carcinoma lobulillar es resultado de la desregulación de la adhesión célula-célula; se debe a la alteración de la molécula de adhesión E-cadherina. La E-cadherina es una proteína transmembrana que media la adhesión célula a célula y la polaridad celular al unirse con las células circundantes; es la encargada de mantener la viabilidad de la célula, pues cuando existe una pérdida de adhesión, la célula inicia un proceso de muerte celular programada. En más del 90% de los carcinomas lobulillares invasores, hay una falta de expresión de la E-cadherina, lo que provoca una resistencia a la apoptosis de manera intracelular y permite que la célula sobreviva independientemente de su adhesión al tejido epitelial circundante.

La pérdida de la expresión de la E-cadherina también se asocia con el proceso de transición epitelio-mesénquima, donde las células pierden la polaridad y la adhesión para incrementar la capacidad de migración e invasión del tumor primario y permitir la diseminación.⁹

DIAGNÓSTICO

Debido al crecimiento indolente y el patrón de crecimiento infiltrativo, el carcinoma lobulillar no siempre se puede detectar como una masa palpable y puede ser extremadamente difícil de diagnosticar en una mamografía. Una revisión realizada en Suecia encontró que sólo en el 53% de los casos de carcinoma lobulillar se encontró una opacidad espiculada; en 16%, distorsión de la arquitectura; en 7%, opacidad pobremente definida; en 4%, asimetría en el parénquima, y en 16% de los casos, los hallazgos mastográficos fueron normales o con cambios benignos. Las microcalcificaciones fueron raras y las alteraciones a la exploración física se encontraron en el 89% de los casos.¹⁸

PET/CT

Jung y colaboradores compararon la actividad metabólica medida por la captación de fluorodesoxiglucosa (FDG), medida por el SUV_{max} (por sus siglas en inglés, *standardized uptake value*) y su asociación con factores pronósticos histopatológicos e inmunohistoquímicos en el carcinoma lobulillar para encontrar las diferencias en relación con el carcinoma ductal. Entre

sus resultados se encontró que el carcinoma lobulillar presentaba una captación disminuida, con SUV_{max} de 1.99 ± 1.72 en comparación con el SUV_{max} de 3.91 ± 3.99 en el carcinoma ductal, lo cual se puede explicar por el patrón de crecimiento difuso, baja densidad tumoral y disminución de la proliferación celular.¹⁹

Koolen y su grupo evaluaron la asociación entre las características histopatológicas del cáncer de mama y la captación de glucosa expresada en SUV_{max} y de esta manera, predecir la respuesta a quimioterapia mediante PET/CT. Los autores encontraron que en el carcinoma ductal se puede predecir la respuesta a quimioterapia en el 97% de las pacientes versus en el 74 % de aquéllas que tenían carcinoma lobulillar; también demostraron la asociación que existía entre la expresión de Ki 67 y respuesta: encontraron que en 4% de los tumores lobulillares que tenían Ki 67 bajo, la posibilidad de monitorizar la respuesta disminuía a 56%; ésta se relacionó con la disminución en la captación de FDG, con un SUV_{max} en el lobulillar de 4.6 versus 7.1 en el carcinoma ductal ($p = 0.0011$).²⁰

PRONÓSTICO Y RESPUESTA AL TRATAMIENTO

A pesar de las características clinicopatológicas de buen pronóstico, como la presencia de receptores hormonales positivos, bajo grado histológico, bajo índice de proliferación y negatividad del HER2 presentes en la histología lobulillar en comparación con los carcinomas ductales, no es claro el impacto en la supervivencia, pues hasta el momento los resultados oscilan entre pronósticos más deletéreos, pronósticos similares y desenlaces favorables.^{21,22} Por otro lado, también se ha encontrado diferencia en el patrón de metástasis: en el tipo lobulillar predominan los sitios múltiples, 25 versus 15.8%, y con predominio en hueso, peritoneo, ovario, tubo digestivo, piel. En el *cuadro I* se describen las principales diferencias en los sitios de metástasis entre el carcinoma lobulillar y ductal.²³

Cuando se ha analizado la respuesta a la quimioterapia neoadyuvante se ha encontrado una menor probabilidad de respuestas patológicas completas, 3% contra 15%; mayor probabilidad de enfermedad ganglionar metastásica, 41% versus 26% (más de 3 ganglios). Este mismo estudio demostró que a pesar de que este tipo histológico se asoció con una menor respuesta patológica completa, el pronóstico a largo plazo en la supervivencia global y supervivencia libre

de recurrencia fue mayor en el subgrupo de carcinoma lobulillar.²⁴

EXPERIENCIA DEL INSTITUTO NACIONAL DE CANCEROLOGÍA

En el Instituto Nacional de Cancerología se realizó un análisis preliminar de 3,105 pacientes atendidas del 2007 al 2013. Se encontraron 297 casos de carcinoma lobulillar, lo que correspondió al 9.5%. En este análisis preliminar también se encontró que la edad al diagnóstico de este tipo histológico fue tres años mayor en comparación con el tipo ductal (54 versus 51 años, $p = 0.0014$), con diferencias en la presentación por etapa clínica, reportando una mayor incidencia de

etapa clínica IV en la histología lobulillar, 20 versus 13%, y una menor proporción de etapas clínicas II ($p = 0.008$) (Cuadro II).

En este análisis preliminar también se buscó la diferencia en proporciones en la expresión de receptores hormonales (RH); se encontró que 74% de los casos de histología lobulillar tenían RH positivos en comparación con el 53% de RH en histología canaliculillar; además, la histología lobulillar se asoció con una menor proporción de tumores HER2 o triple negativo, como se describe en el cuadro III.

Al evaluar la supervivencia global encontramos que el carcinoma lobulillar tiene una menor supervivencia, 5.3 años (IC 95% 4.9-5.6 años), en comparación con 6 años (IC 95% 5.8-6.1 años) ($p = 0.01$), estadísticamente significativa, con mayor probabilidad de recurrencias, especialmente en enfermedad localmente avanzada, 2.5 años en ductal contra 2.0 en lobulillar ($p = 0.02$); esto de manera más importante en el subgrupo que expresa receptores hormonales positivos.

CONCLUSIONES

Los datos preliminares del Seguro Popular de pacientes atendidas en el Instituto Nacional de Cancerología y el análisis de la literatura coinciden en que el carcinoma lobulillar y el canaliculillar tienen un comportamiento clínico, radiológico y patológico diferente. Se requiere de mayor investigación básica y traslacional para identificar mecanismos de resistencia a quimioterapia y/o hormonoterapia y otorgar tratamientos dirigidos a este tipo histológico, que si bien, comparado con el canaliculillar corresponde sólo al 10% de todos los tipos de cáncer de mama, demostramos que su pronóstico es desfavorable.

Cuadro I. Diferencias en el patrón de metástasis de acuerdo con el tipo histológico.

Sitio	Tipo histológico		Valor de p
	Lobulillar	Ductal	
Hueso	50%	38.5%	0.02
Hígado	17.7%	17.6%	0.97
Pulmón	9.4%	29.9%	< 0.001
Ganglios (no axilares)	6.3%	11.8%	0.1
SNC	5.2%	8.2%	0.3
Otros (piel, pleura, ovarios, meninges, estómago)	34.4%	9.9%	< 0.001

Cuadro II. Distribución por etapa clínica y tipo histológico, datos preliminares del Instituto Nacional de Cancerología.

Etapla clínica	Canaliculillar	Lobulillar	p
0	2%	0%	0.008
I	12%	11%	
IIA	21%	21%	
IIB	18%	13%	
IIIA	19%	19%	
IIIB	12%	12%	
IIIC	3%	4%	
IV	13%	20%	

Cuadro III. Diferencias entre la expresión de receptor de estrógeno/progesterona y HER2 en las histologías canaliculillar y lobulillar. Análisis preliminares del Instituto Nacional de Cancerología.

	Canaliculillar	Lobulillar	p
RE+/RP+	53%	74%	< 0.001
HER+	27%	15%	
TN	18%	10%	

BIBLIOGRAFÍA

1. Li CI, Anderson BO, Daling JR, Moe RE. Trends in incidence rates of invasive lobular and ductal breast carcinoma. *JAMA*. 2003; 289 (11): 1421-1424.
2. Li CI, Uribe DJ, Daling JR. Clinical characteristics of different histologic types of breast cancer. *British Journal of Cancer*. 2005; 93 (9): 1046-1052.
3. Kurian AW, McClure LA, John E et al. Second primary breast cancer occurrence according to hormone receptor status. *J Natl Cancer Inst*. 2009; 101 (15): 1058-1065.
4. Li CI, Daling JR. Changes in breast cancer incident rates in the United States by histologic subtype and race/ethnicity, 1995 to 2004. *Cancer Epidemiol Biomarkers Prev*. 2007; 16: 2773-2780.
5. Ehemann CR, Shaw KM, Ryerson AB, Miller JW, Ajani UA, White MC. The changing incident of in situ and invasive ductal and lobular breast carcinomas: United States, 1999-2004. *Cancer Epidemiol Biomarkers Prev*. 2009; 18: 1763-1769.
6. Rossouw JE, Anderson GL, Prentice RL, Lacroix AX, Kooperberg C, Stefanick ML et al. Risks and benefits of estrogen plus progestin in the healthy postmenopausal women: principal results from the Women's Health Initiative randomized controlled trial. *JAMA*. 2002; 288: 321-333.
7. Reeves GK, Beral V, Green J et al. Hormonal therapy for menopause and breast-cancer risk by histological type: cohort study and meta-analysis. *Lancet Oncol*. 2006; 7 (11): 910-918.
8. Collaborative Group on Hormonal Factors in Breast Cancer. Menarche, menopause and breast cancer risk: individual participant meta-analysis, including 118,964 women with breast cancer from 117 epidemiological studies. *Lancet Oncol*. 2012; 13: 1141-1151.
9. Rakha EA, Patel A, Powe DG, Benhasouna A, Green AR, Lambros MB et al. Clinical and biological significance of E-cadherin protein expression in invasive lobular carcinoma of the breast. *Am J Surg Pathol*. 2010; 34: 1472-1479.
10. Rakha EA, Teoh TK, Lee AH, Nolan CC, Ellis IO, Green AR. Further evidence that E-cadherin is not a tumour suppressor gene in invasive ductal carcinoma of the breast: an immunohistochemical study. *Histopathology*. 2013; 62: 695-701.
11. Becker KF, Atkinson MJ, Reich U, Becker I, Nekarda H, Siewert JR et al. E-cadherin gene mutations provide clues to diffuse type gastric carcinomas. *Cancer Res*. 1994; 54: 3845-3852.
12. Lakhani SR, Ellis IO, Schnitt SJ, Tan PH, van de Vijver MJ. WHO Classification of tumours of the breast. 4th ed. Lyon: IARC; 2012.
13. Sneige N, Wang J, Baker BA, Krishnamurthy S, Middleton LP. Clinical, histopathologic, and biologic features of pleomorphic lobular (ductal-lobular) carcinoma in situ of the breast; a report of 24 cases. *Mod Pathol*. 2002; 15: 1044-1050.
14. Rakha EA, El-Sayed ME, Powe DG, Green AR, Habashy J, Grainge MJ et al. Invasive lobular carcinoma of the breast: response to hormonal therapy and outcomes. *Eur J Cancer*. 2008; 44: 73-83.
15. Rakha EA, Ellis IO. Lobular breast carcinoma and its variants. *Semin Diagn Pathol*. 2010; 27: 49-61.
16. Arpino G, Bardou VJ, Clark GM, Elledge RM. Infiltrating lobular carcinoma of the breast; tumor characteristics and clinical outcome. *Breast Cancer Res*. 2004; 6: R149-R156.
17. Simpson PT, Reis-Filho JS, Lambros MB, Jones C, Steele D, Mackay A et al. Molecular profiling pleomorphic lobular carcinomas of the breast: evidence for a common molecular genetic pathway with classic lobular carcinomas. *J Pathol*. 2008; 215: 231-244.
18. Hilleren DJ, Andersson IT, Lindholm K, Linneli FS. Invasive lobular carcinoma: mammographic findings in a 10-year experience. *Radiology*. 1991; 178 (1): 149-154.
19. Jung NY, Kim SH, Choi BB et al. Associations between the standardized uptake value of 18 F-FDG PET/CT and the prognostic factors of invasive lobular carcinoma: in comparison with invasive ductal carcinoma. *World J Surg Oncol*. 2015; 13: 113.
20. Koolen BB, Vrancken-Peeters MJ, Wesseling J et al. Association of primary tumour FDG uptake with clinical histopathological and molecular characteristics in breast cancer patients scheduled for neoadjuvant chemotherapy. *Eur J Nucl Med Mol Imaging*. 2012; 39: 1830-1838.
21. Sastre-Garau X, Jouve M, Asselain B, Vincent-Salomon A, Beuzeboc P, Dorval T et al. Infiltrating lobular carcinoma of the breast. Clinicopathologic analysis of 975 cases with referent to data on conservative therapy and metastatic patterns. *Cancer*. 1996; 77: 113-120.
22. Korhonen T, Kuukasjärvi T, Huhtala H, Alarimo EL, Holli K, Kallioniemi A. The impact of lobular and ductal breast cancer histology on the metastatic behavior and long term survival of breast cancer patients. *The Breast*. 2013; 22: 1119-1124.
23. Ferlicot S, Vincent-Salomon A, Medioni J, Genin P, Rosty C, Sigal-Zafrani B et al. Wide metastatic spreading in infiltrating lobular carcinoma of the breast. *Eur J Cancer*. 2004; 40: 336-341.
24. Cristofanilli M, González-Angulo A, Sneige N, Kau SW, Broglio K, Theriault RL et al. Invasive lobular carcinoma classic type: response to primary chemotherapy and survival outcomes. *J Clin Oncol*. 2005; 23: 41-48.

Correspondencia:

Dra. Diana Fabiola Flores Díaz
 Departamento de Oncología Médica-
 Tumores Mamarios,
 Instituto Nacional de Cancerología.
 Av. San Fernando Núm. 22,
 Col. Sección XVI, 14080,
 Del. Tlalpan, México, D.F.
 E-mail: floresdia@hotmail.com