

Antonio Millet Serrano^a
Bienvenido Evangelio Llorca^b

^aDepartamento de Obstetricia y Ginecología. Hospital Clínico Universitario. Valencia. España.

^bServicio de Obstetricia y Ginecología. Hospital Marina Alta. Denia. Alicante. España.

Correspondencia:

Dr. A. Millet Serrano.
Servicio de Obstetricia y Ginecología. Sección de Patología Mamaria.
Avda. Blasco Ibáñez, 17. 46003 Valencia. España.
Correo electrónico: amillets@amillets.com

Fecha de recepción: 12/4/2006.

Aceptado para su publicación: 12/7/2007.

RESUMEN

Los beneficios de la quimioterapia primaria en los casos de carcinoma ductal infiltrante mamario están ampliamente demostrados. Algunas voces discordantes, sin embargo, cuestionan la utilidad de esta terapia para tratar tumores lobulillares. En efecto, en estos últimos casos las respuestas a la terapia son muy pobres, sin relación con su pronóstico, y en muy pocos casos permiten conservar las mamas. Presentamos un caso muy raro de carcinoma bilateral sincrónico de extirpe ductal en la mama derecha y lobulillar en la mama izquierda. Ilustra muy gráficamente la encrucijada en la que nos encontramos actualmente.

PALABRAS CLAVE

Carcinoma ductal infiltrante. Carcinoma lobulillar infiltrante. Quimioterapia neoadyuvante.

ABSTRACT

Benefits of primary chemotherapy in cases of breast invasive ductal carcinoma are widely

Quimioterapia neoadyuvante como tratamiento del carcinoma lobulillar mamario. ¿Ha llegado el momento del cambio? 559

Neoadjuvant chemotherapy as a treatment of invasive lobular carcinomas. Has the time come for a change?

accepted. However, the use of this therapy is controversial in cases of lobular invasive carcinoma: response rates are very poor—but not prognosis—and cases in which the breast can be conserved are very few. We present a rare case of bilateral synchronous breast cancer, a ductal carcinoma in the right breast and a lobular carcinoma in the left breast. It illustrates very clearly the controversy in which we currently are.

KEY WORDS

Invasive ductal carcinoma. Invasive lobular carcinoma. Neoadjuvant chemotherapy.

INTRODUCCIÓN

La quimioterapia (QT) primaria es actualmente el tratamiento de primera elección en pacientes con cáncer mamario localmente avanzado y su uso se ha extendido progresivamente hacia estadios más tempranos de esta afección¹⁻³. El objetivo de administrar este tratamiento es doble: por un lado, permite reducir el tamaño tumoral y realizar tratamientos conservadores en pacientes que hubiesen tenido forzo-

560 samente que someterse a una mastectomía por no haber recibido la terapia^{2,4}. Por otro, la respuesta del tumor al tratamiento proporciona un valioso marcador pronóstico. Aunque el valor de la QT primaria para tratar carcinomas ductales infiltrantes (CDI) es bien conocido, su valor para tratar carcinomas lobulares infiltrantes (CLI) es motivo de gran controversia⁵.

Presentamos un raro caso de carcinoma mamario bilateral sincrónico (CLI en la mama izquierda [MI] y CDI en la mama derecha [MD]) tratado con QT primaria. Ilustra muy claramente las diferencias entre ambos tumores y nos permite cuestionar la utilidad de la QT primaria como tratamiento de los CLI.

CASO CLÍNICO

Paciente de 45 años, sin antecedentes medicoquirúrgicos de interés, que acudió a nuestra consulta tras detectar la presencia de un nódulo sospechoso en su MD. Su madre presentó un cáncer de mama a los 54 años (falleció 1 año más tarde) y su padre falleció por un cáncer tiroideo a los 72 años de edad.

La exploración física mostró un nódulo único, de 7 cm, en el cuadrante superoexterno (CSE) de la MD. No se apreciaron signos de infiltración dérmica ni secreción por el pezón. No se palpaban adenopatías en la axila derecha (AD). La exploración de la MI mostró un área vagamente nodular, mal delimitada, que se extendía por ambos cuadrantes externos y alcanzaba un tamaño difícil de concretar, pero en cualquier caso superior a los 10 cm. La paciente había detectado esa alteración hacía varios años pero no había percibido cambios en ella, por lo que no la había considerado como un hallazgo alarmante. La exploración de la axila izquierda (AI) permitió palpar una adenopatía móvil, dura, de aproximadamente 1,5 cm.

Antes de realizar la biopsia de ambas mamas, se realizó una mamografía, una ecografía y una resonancia magnética bilateral (figs. 1-4). Tras obtener y analizar las imágenes, se procedió a una punción con aguja gruesa, tanto del nódulo en el CSE de la MD como del área de aumento de densidad en los cuadrantes externos de la MI. El nódulo de la MD se describió como CDI (fig. 5) y la biopsia de la MI informó de la presencia de áreas de CLI (fig. 6). Los receptores de estrógenos (RE) y de progesterona

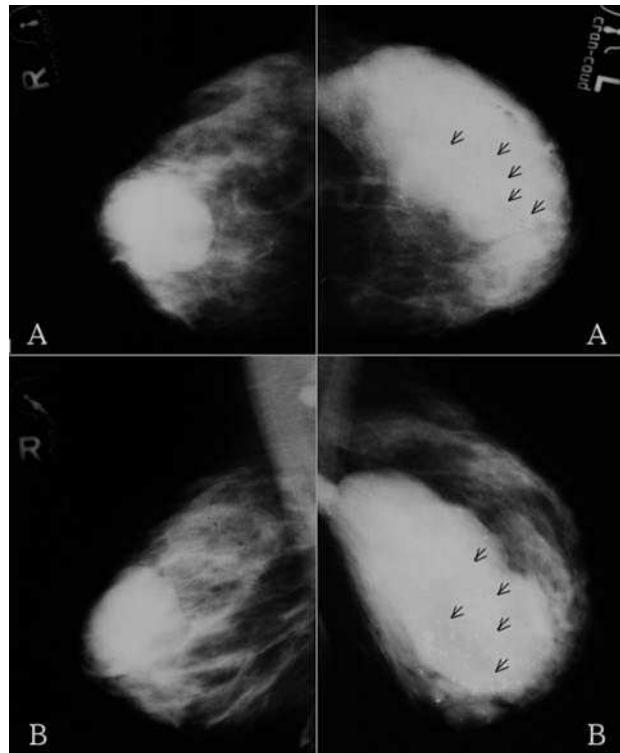


Figura 1. Mamografías bilaterales iniciales. A: proyección craneocaudal. B: proyección oblicua. Mama derecha: masa de 6 cm de diámetro con algunos márgenes especulados. Mama izquierda: masa polilobulada con márgenes redondeados y especulados, y numerosas microcalcificaciones (flechas negras).

(RP) eran negativos en la MD y el tumor no sobreexpresaba la proteína Her2. El tumor de la MI presentaba RE (+), RP (-) y sobreexpresaba Her2. Se realizó un estudio de extensión que fue negativo para lesiones metastásicas.

La paciente fue informada de la naturaleza de sus lesiones y se le presentaron las distintas opciones terapéuticas. Dados los tamaños tumorales y el fuerte deseo de la paciente de someterse a una cirugía lo más conservadora posible, se decidió iniciar el tratamiento con QT primaria (adriamicina-taxol, 200 mg/m²) en 4 ciclos más CMF (60 mg/m² en 4 ciclos).

Tras finalizar el tratamiento, la exploración física mostró desaparición del tumor de la MD y ausencia de respuesta en la MI. El estudio por imagen (mamografía y resonancia magnética) confirmó la impresión clínica: gran respuesta en la MD y ausencia de respuesta en la MI (las imágenes en la MI no se han modificado tras la QT) (figs. 7-9). Tras valorar



Figura 2. Ecografías bilaterales iniciales. Mama derecha (MD): nódulo sólido de 35 □ 32 mm de contenido heterogéneo que ocupa el cuadrante superoexterno. Mama izquierda (MI): masa única multilobulada de 10 cm, parcialmente bien delimitada, muy heterogénea, con numerosas microcalcificaciones en su interior, que ocupa ambos cuadrantes externos de la mama izquierda.

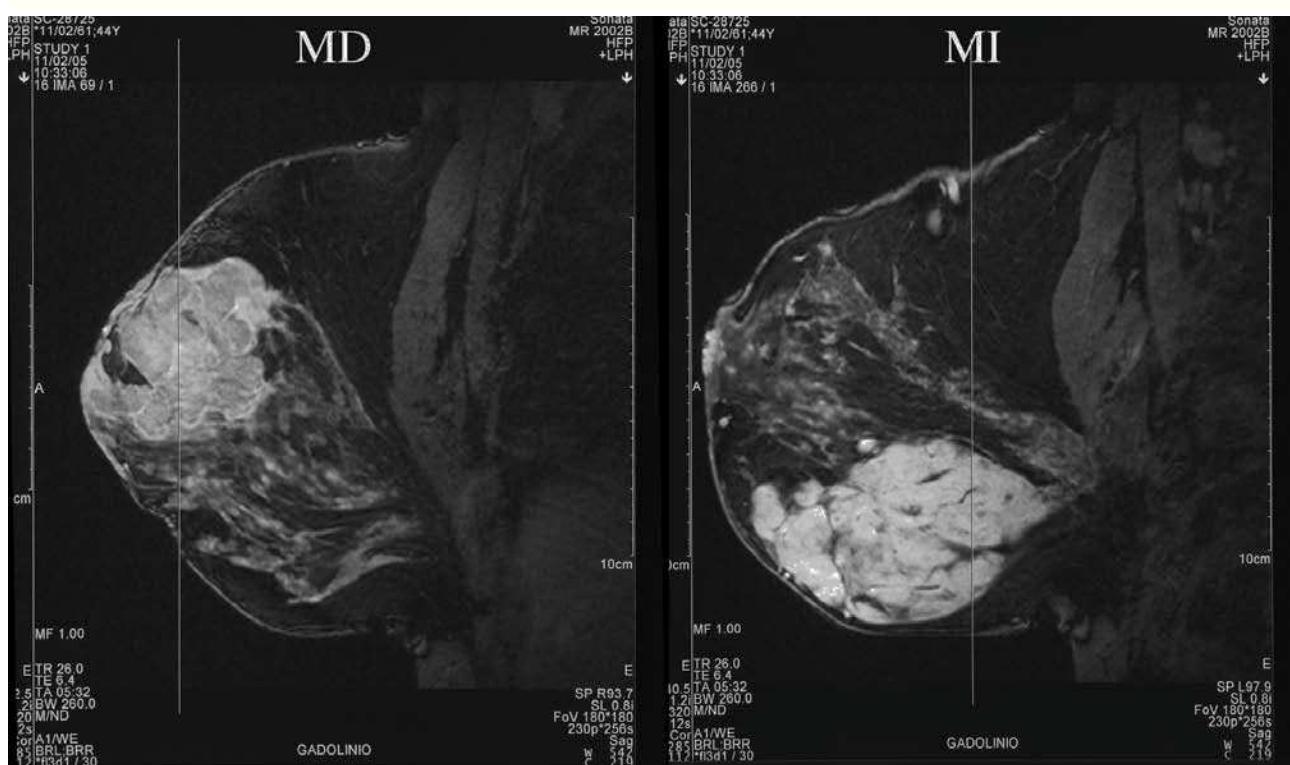


Figura 3. Resonancia magnética bilateral inicial. MD: mama derecha; MI: mama izquierda.

cuidadosamente los hallazgos clínicoradiológicos, se decidió realizar una cuadrectomía en el CSE de la MD y un vaciamiento axilar derecho de niveles I-II de Berg. Además, se practicó una mastectomía ra-

dical modificada de la MI. La anatomía patológica correspondiente a la MD fue informada de áreas de hiperplasia ductal y lobulillar, sin restos de neoplasia infiltrante. Los 16 ganglios linfáticos resecados en

562

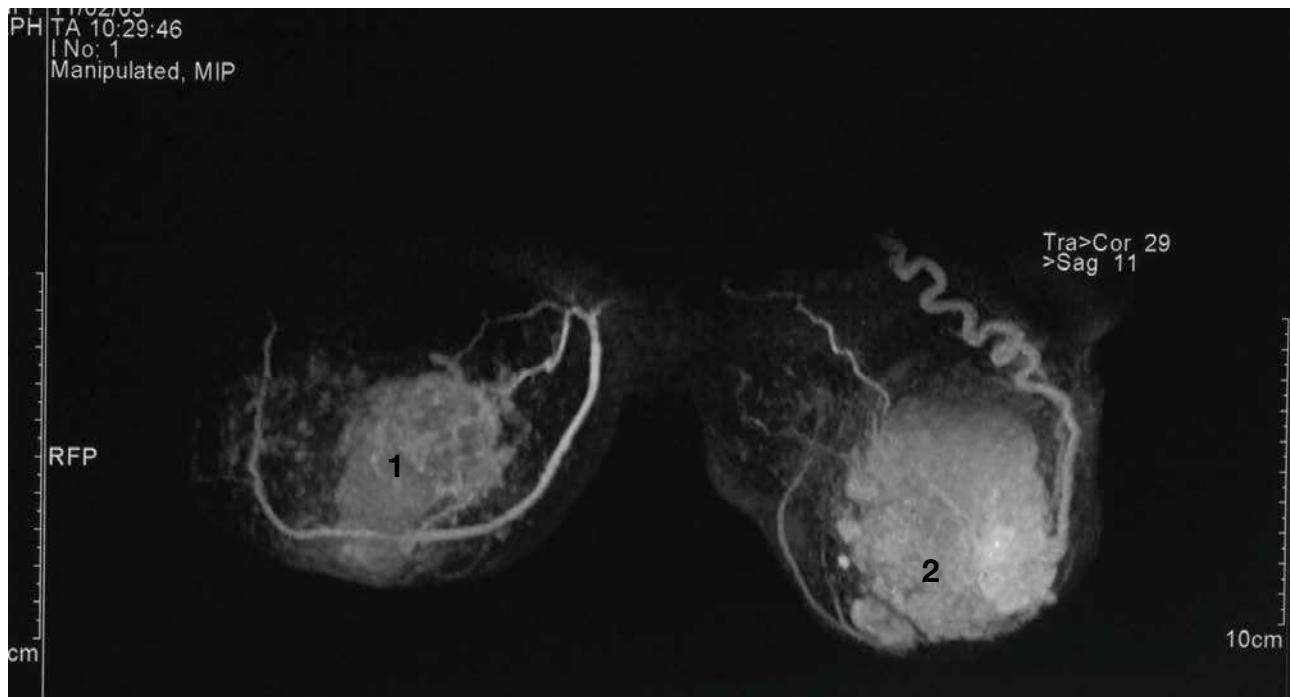


Figura 4. Resonancia magnética bilateral inicial; proyección en 3D. En la mama derecha se observa una masa irregular, de márgenes mal delimitados (1). En la mama izquierda se aprecia una masa polilobulada, algo más grande, que ocupa la totalidad de los cuadrantes externos (2).

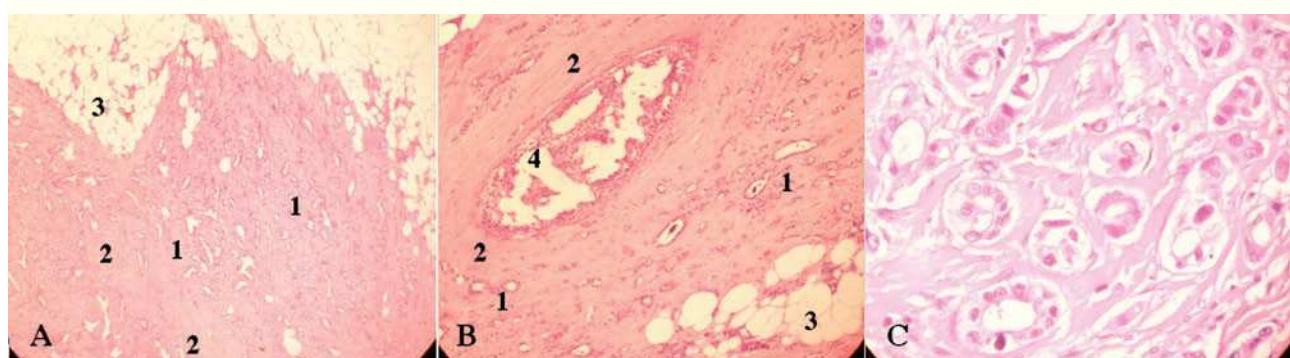


Figura 5. Anatomía patológica del carcinoma ductal infiltrante de la mama derecha. A: glándulas irregulares (1), dispuestas desordenadamente y rodeadas de un estroma desmoplásico prominente (2) que infiltran de forma difusa el estroma graso mamario (3). B: detalle a mayor aumento de los hallazgos descritos en A y gran ducto central dilatado (4) con proliferación cribiforme atípica de su epitelio (CDIS). C: glándulas tumorales de pequeño tamaño, de forma irregular y densamente dispuestas, revestidas por una sola capa de células pleomórficas, hipercromáticas, con nucléolos prominentes.

la AD estaban libres de infiltración. El estudio histológico de la MI y la AI mostró varios focos de CLI pleomórfico residual, con área de carcinoma lobular in situ de aproximadamente 10 cm. Los bordes quirúrgicos estaban libres de enfermedad. Una de 18

adenopatías resecadas estaba infiltrada por el tumor. Tras la correcta cicatrización de las heridas se procedió a administrar radioterapia (RT) sobre el lecho quirúrgico de la MD (50 Gy y sobreimpresión de electrones de 20 Gy sobre el lecho tumoral). La pa-

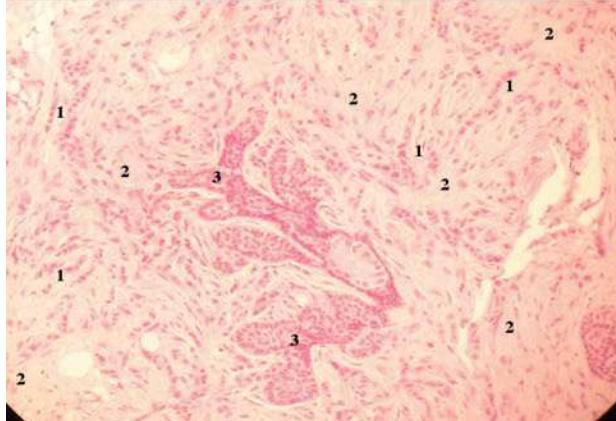


Figura 6. Anatomía patológica del carcinoma lobulillar infiltrante de la mama izquierda. Proliferación epitelial atípica en cordones, trabéculas e hileras (1), pero no en glándulas, con disposición característica en fila india. Las células, de pequeño tamaño (menores que en el carcinoma ductal infiltrante), se rodean de un estroma desmoplásico (2) y se distribuyen típicamente en torno de unidades ductolobulillares del parénquima (3).

ciente está siendo sometida actualmente a tratamiento con tamoxifeno y herceptina.

DISCUSIÓN

Los CLI suponen sólo el 10% de la totalidad de los cánceres de mama, aunque se ha sugerido que su incidencia puede estar aumentando^{6,7}. Los CLI y los CDI son tumores biológica y clínicamente muy diferentes⁶. Comparar el pronóstico de estos tumores no es sencillo debido, entre otros factores, a la baja incidencia de los CLI y a las grandes variaciones en los criterios histológicos usados para su diagnóstico^{8,9}. Aunque la QT primaria es el tratamiento de elección en casos con cáncer mamario localmente avanzado, son todavía pocas las pacientes con CLI sometidas a este tratamiento¹⁰⁻¹³. Se han señalado recientemente pobres respuestas de los CLI a la QT primaria pero no existen todavía estudios aleatorizados prospectivos que comparen la eficacia del tratamiento en función del tipo histológico^{13,14}.

Los CLI representan un grupo muy amplio y heterogéneo de tumores¹⁵. Se clasifican en función de sus patrones de crecimiento (patrón clásico y variantes) y de sus características citológicas (tumores

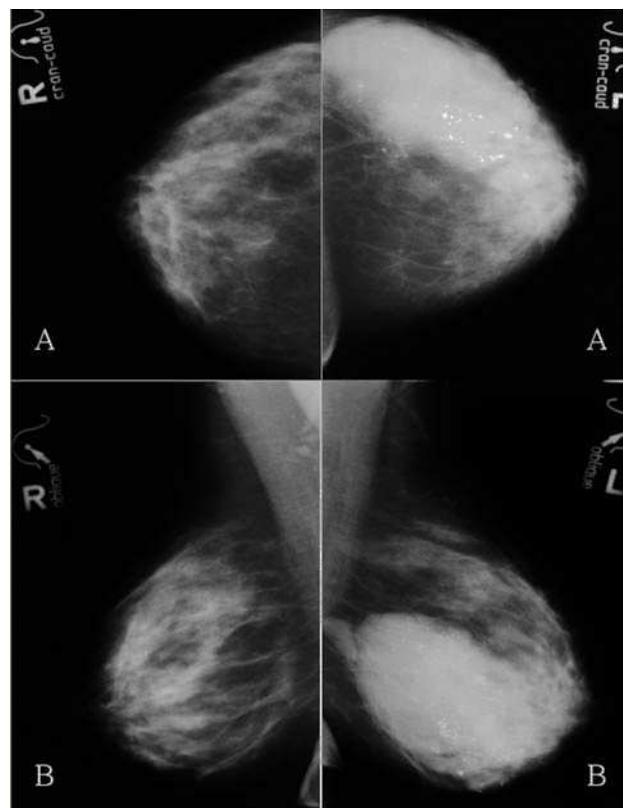


Figura 7. Mamografías bilaterales tras quimioterapia primaria. A: proyección craneocaudal. B: proyección oblicua.

pleomórficos y no pleomórficos^{16,17}). La mayoría de los tumores (clásicos, no pleomórficos) están formados por grupos homogéneos de células pequeñas y relativamente uniformes que invaden el estroma en «fila india», formando cordones¹⁸. Aunque estos tumores se presentan generalmente de forma uni o multifocal, algunos CLI invaden el estroma de forma difusa. Estos últimos son los más agresivos y se confunden fácilmente con los CDI¹⁷. Contrariamente a los CDI, los CLI no expresan E-caderina, proteína transmembrana que interviene en la adhesión celular, lo que ayuda a realizar el diagnóstico diferencial en los casos confusos¹⁹. Otros datos clínicos y biológicos facilitan el diagnóstico diferencial entre CDI y CLI: estos últimos tienden a diagnosticarse en pacientes de más edad, suelen ser de mayor tamaño, presentan en mayor medida RE o RP y fracciones de fase S más bajas, suelen ser diploides y no sobreexpresan Her2, p53 ni EGF²⁰. Contrariamente a los

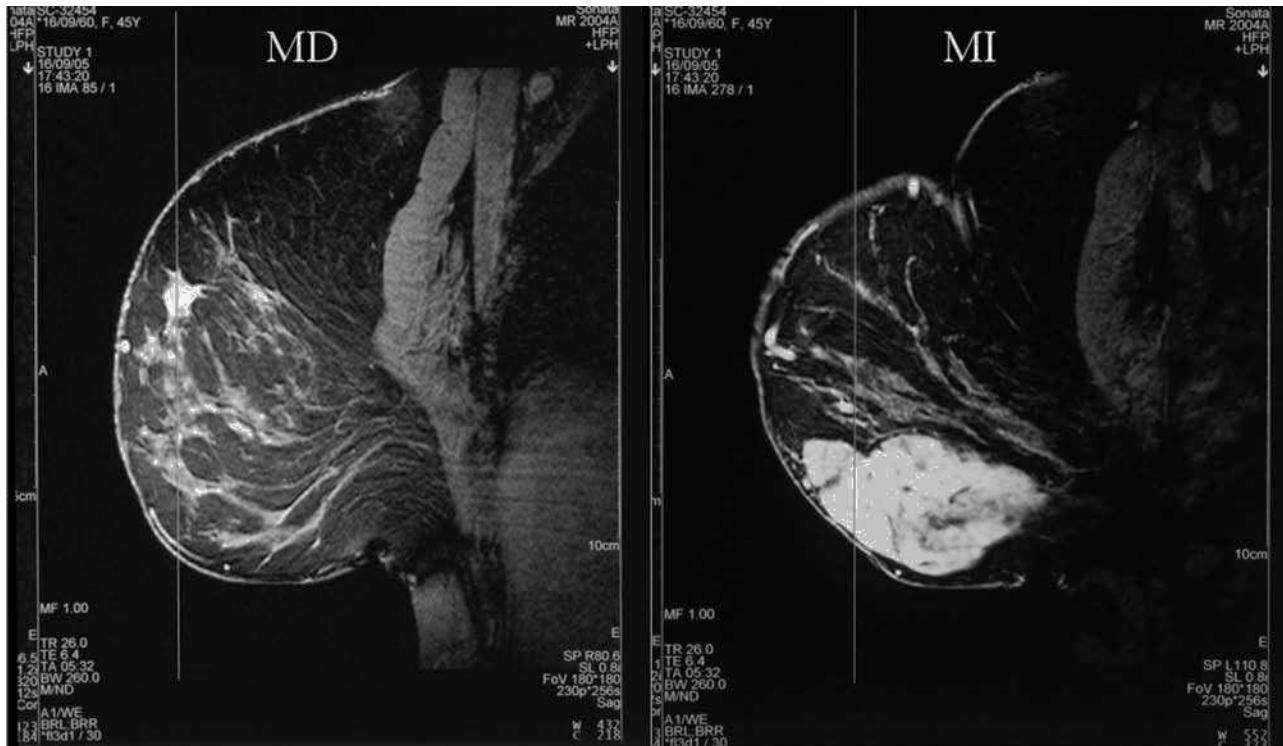


Figura 8. Resonancia magnética bilateral tras quimioterapia primaria. MD: mama derecha; MI: mama izquierda.

CDI, el proceso de infiltración estromal por parte de los CLI no es tan destructivo para las estructuras anatómicas ni genera una reacción desmoplásica significativa, lo que contribuye a explicar que los CLI sean difíciles de palpar, de detectar tempranamente en las mamografías y de beneficiarse de cirugías conservadoras²⁰⁻²². Por otra parte, los CLI tienden a presentarse, en mayor medida que los CDI, de forma multicéntrica o bilateral^{20,23}. Finalmente, el patrón de metastatización de estos tumores es diferente del patrón de los CDI: tienden a metastatizar al peritoneo, el tracto gastrointestinal y los ovarios, mientras que los CDI tienden a metastatizar a los pulmones, la pleura, los nódulos linfáticos y el sistema nervioso central^{20,24}. Las metástasis por CLI se caracterizan por crecimientos difusos de células neoplásicas que pueden permanecer silentes durante largos períodos pese a su extensión²⁴.

El hecho de que los CLI se detecten, por regla general, en estadios más avanzados que los CDI muestra la importancia que la QT primaria podría tener en el tratamiento de estos tumores. Los dos be-

neficios más importantes de la QT primaria son la reducción del tamaño tumoral (que permite la realización de tratamientos conservadores en lugar de mastectomías) y la obtención de un marcador pronóstico (respuesta clínica o patológica completas^{1,25}). En general, la eficacia de la QT primaria es menor en los casos de tumores de crecimiento lento o bien diferenciados (RE/RP positivos, índices de proliferación y grado histológico bajos¹⁻³). En el caso de los CLI, se han comunicado tasas de respuesta muy bajas, mucho menores que las de los CDI, a la QT primaria^{6,13,14}. Estas menores tasas de respuesta persisten tras ajustar variables como receptores hormonales o utilización de taxanos en el tratamiento¹. Las pacientes con CLI presentan con mayor frecuencia enfermedad axilar residual tras la QT primaria¹³. Por último, el tamaño macroscópico de los CLI tras la QT primaria suele ser mayor que el de los CDI, probablemente debido al crecimiento difuso y multicéntrico de los primeros¹⁴.

Respecto al tratamiento quirúrgico, las pacientes con CLI son tratadas mediante mastectomía más fre-

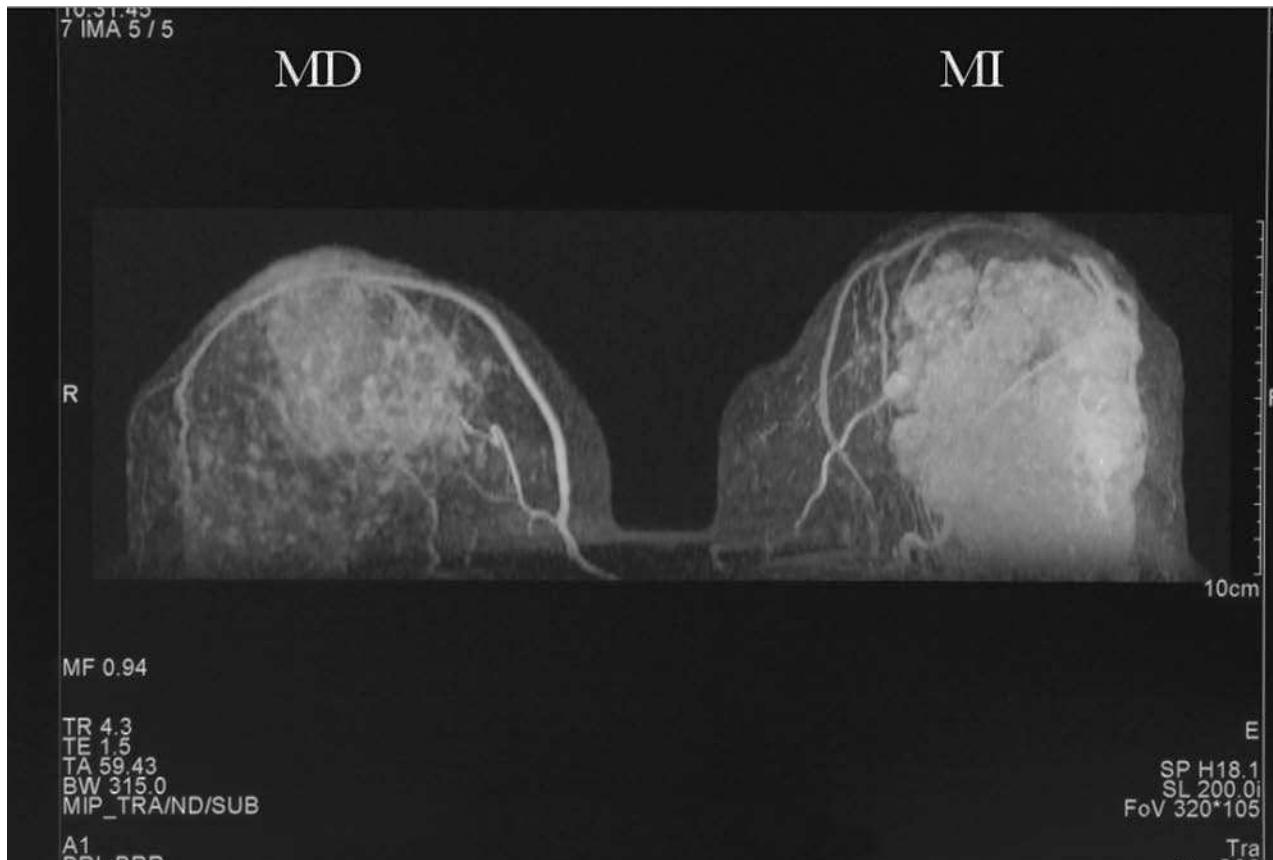


Figura 9. Resonancia magnética bilateral tras quimioterapia primaria en proyección 3D. MD: mama derecha; MI: mama izquierda.

cuentemente (60-80%) que las pacientes con CDI (50-67%)^{6,13,14}. Este dato es particularmente relevante ya que aumentar la tasa de tratamientos conservadores es justamente la razón más importante para administrar QT primaria^{1,26}. El pronóstico de los CLI tratados mediante QT primaria es sujeto de controversia: mientras que algunos autores sostienen que el pronóstico es, pese a sus características biológicas más favorables, peor que el de los CDI²⁷, otros no encuentran estas diferencias¹⁴. Finalmente, los estudios más recientes sugieren que el pronóstico de los CLI tratados con QT primaria es mejor que el de los CDI sometidos a ese mismo tratamiento, pese a presentar tasas de respuesta inferiores^{13,28}. Se han propuesto algunos factores epidemiológicos para tratar de explicar estas diferencias: las mujeres con CLI suelen ser de más edad, han sido tratadas más frecuentemente con terapia hormonal sustitutiva y pre-

sentan en mayor medida RE y RP positivos⁸. No se puede descartar que las diferencias en la QT utilizada en unos y otros casos puedan explicar en alguna medida estos resultados.

En resumen, los CLI son neoplasias biológicamente muy diferentes de los CDI y no parecen beneficiarse de la QT primaria como éstas: su tasa de respuesta es demasiado baja como para tener valor pronóstico y en muy raras ocasiones se consigue evitar una mastectomía. Sin embargo, seguimos sin tener en cuenta el tipo histológico a la hora de decidir si administramos o no QT primaria⁵: las recomendaciones terapéuticas más importantes en la actualidad (Nacional Cancer Institute²⁹ y Consenso de St. Gallen³⁰), así como algunos instrumentos electrónicos muy utilizados para el cálculo del pronóstico de las pacientes (Adjuvant) no distinguen entre CDI y CLI. ¿Estamos extrapolando nuestra experiencia con la ne-

566 oadyuvancia en los casos con CDI a los casos con CLI? Si esto fuese así, estaríamos exponiendo a estas últimas pacientes a terapias tan tóxicas como ineficaces. Tanto el caso que presentamos como las series revisadas sugieren que el CLI y el CDI son tumores

biológicamente tan distintos que deberían ser manejados de forma diferente. Quizá ha llegado el momento de considerar la realización de un estudio aleatorizado y prospectivo para establecer claramente la utilidad de la QT primaria para tratar el CLI.

BIBLIOGRAFÍA

1. Fisher B, Bryant J, Wolmark N, Manourenas E, Brown A, Fisher ER, et al. Effect of preoperative chemotherapy on the outcome of women with operable breast cancer. *J Clin Oncol.* 1998;16:2672-85.
2. Mamounas EP, Fisher B. Preoperative (Neoadjuvant) chemotherapy in patients with breast cancer. *Semin Oncol.* 2001;28:389-99.
3. Kaufmann M, Von Minckwitz G, Smith RA, Valero V, Gianni L, Eiermann N, et al. International expert panel on the use of primary (preoperative) systemic treatment of operable breast cancer: Review and recommendations. *J Clin Oncol.* 2003;21:2600-8.
4. Fisher B, Brown A, Mamounas A, Wiland S, Robidoux A, Mangolese Rg, et al. Effect of preoperative chemotherapy on local-regional disease in women with operable breast cancer. Findings from NSABP B-18. *J Clin Oncol.* 1997;15:2483-93.
5. Katz A. Does Neoadjuvant/Adjuvant Chemotherapy Change the Natural History of Classic Invasive Lobular Carcinoma? *J Clin Oncol.* 2005;23:6796.
6. Cocquyt V, Van Belle S. Lobular carcinoma in situ and invasive lobular cancer of the breast. *Current Opinion in Obstetrics and Gynecology.* 2005;17:55-60.
7. Li CI, Anderson BO, Daling JR, Moe RE. Trends in incidence rates of invasive lobular and ductal breast carcinoma. *JAMA.* 2003;289:1421-4.
8. Toikkanen S, Pylkkanen L, Joensuu H. Invasive lobular carcinoma of the breast has better short- and long-term survival than invasive ductal carcinoma. *Br J Cancer.* 1997;76:1234-40.
9. Silverstein MJ, Waisman JR, Gamagami P, Gieron ED, Colburn WJ, Rosser RJ, et al. Intraductal carcinoma of the breast (208 cases): Clinical factors influencing treatment choice. *Cancer.* 1990;66:102-8.
10. Calais G, Berger C, Descamps P, Chapet S, Reynaud-Bougoux A, Body G, et al. Conservative treatment feasibility with induction chemotherapy, surgery, and radiotherapy for patients with breast carcinoma larger than 3 cm. *Cancer.* 1994;74:1283-8.
11. MacGrogan G, Mauriac L, Durand M, Bonichon F, Trojani M, De MAscarel I, et al. Primary chemotherapy in breast invasive carcinoma: predictive value of the immunohistochemical detection of hormonal receptors, p53, erbB-2, MiB1, pS2 and GST pi. *Br J Cancer.* 1996;74:1458-65.
12. Valero V, Buzdar AU, McNeese M, Singletary E, Hortobagyi GN, et al. Primary chemotherapy in the treatment of breast cancer: The University of Texas M.D. Anderson Cancer Center experience. *Clin Breast Cancer.* 2002;3:S63-S8.
13. Cristofanilli M, Gonzalez-Angulo A, Sniege N, Kan SW, Broglio K, Thierault RL, et al. Invasive Lobular Carcinoma Classic Type: Response to Primary Chemotherapy and Survival Outcomes. *J Clin Oncol.* 2005;23:41-8.
14. Mathieu MC, Rouzier R, Llombart-Cussac A, Sideris L, Koscielny S, Travagli JP, et al. The poor responsiveness of infiltrating lobular breast carcinomas to neoadjuvant chemotherapy can be explained by their biological profile. *Eur J Cancer.* 2004;40:342-51.
15. ACOG Practice Bulletin N.º 53. Diagnosis and treatment of gestational trophoblastic disease. *Obstet Gynecol.* 2004;103:1365-77.
16. Fechner RE. Histologic variants of infiltrating lobular carcinoma of the breast. *Hum Pathol.* 1975;6:373-8.
17. Tot T. The diffuse type of invasive lobular carcinoma of the breast: morphology and prognosis. *Virchows Arch.* 2003;443:718-24.
18. The World Health Organization. The World Health Organization histological typing of breast tumors second edition. *Am J Clin Pathol.* 1982;78:806-16.
19. Palacios J, Sarrio D, Garcia-Macias MC, Bryant B, Sobel ME, Merino MJ. Frequent E-cadherin gene inactivation by loss of heterozygosity in pleomorphic lobular carcinoma of the breast. *Mod Pathol.* 2003;16:674-8.
20. Arpino G, Bardou VJ, Clark GM, Elledge RM. Infiltrating lobular carcinoma of the breast: tumor characteristics and clinical outcome. *J Surg Oncol.* 2004;87:121-5.
21. Dixon JM, Anderson TJ, Page DL. Infiltrating lobular carcinoma of the breast. *Histopathology.* 1982;6:149-61.
22. Yeatman TJ, Cantor AB, Smith TJ, Smith SK, Reintgen DS, Miller MS, et al. Tumor biology of infiltrating lobular carcinoma. Implications for management. *Ann Surg.* 1995;222:549-59.
23. Krecke KN, Gisvold JJ. Invasive lobular carcinoma of the breast: mammographic findings and extent of disease at diagnosis in 184 patients. *AJR Am J Roentgenol.* 1993;161:957-60.
24. Lamovec J, Bracko M. Metastatic pattern of infiltrating lobular carcinoma of the breast: An autopsy study. *J Surg Oncol.* 1991;48:28-33.

Millet Serrano A et al. Quimioterapia neoadyuvante como tratamiento del carcinoma lobulillar mamario. ¿Ha llegado el momento del cambio?

25. Bonadonna G, Valagussa P, Brambilla C, Ferrari L, Moliterni A, Terenziani M, et al. Primary chemotherapy in operable breast cancer: Eight-year experience at the Milan Cancer Institute. *J Clin Oncol.* 1998;16:93-100.
26. Makris A, Powles TJ, Ashley SJ, Chang J, Hickish T, Tidy VA, et al. A reduction in the requirements for mastectomy in a randomized trial of neoadjuvant chemoendocrine therapy in primary breast cancer. *Ann Oncol.* 1998;9:1179-84.
27. Cocquyt V, Blondeel P, Depypere H, Praet MM, Schelfhout VR, Siwa OE, et al. Different responses to preoperative chemotherapy for invasive lobular and invasive ductal breast carcinoma. *Eur J Surg Oncol.* 2003;29:361-7.
28. Chaturvedi S, Heys SD, Chaturvedi RS. Primary chemotherapy for breast cancers. Does histological type of cancer matter? [Abstract 2089.] *Breast Cancer Res Treat.* 2004;88 Suppl 1:S106.
29. National Institutes of Health. Consensus Development Panel. National Institutes of Health Consensus Development Conference Statement: Adjuvant Therapy for Breast Cancer. *J Natl Cancer Inst.* 2001;30:5-15.
30. Goldhirsch A, Wood WC, Gelber RD, Coates AS, Thurlimann B, Senn HJ. Meeting highlights: updated international expert consensus on the primary therapy of early breast cancer. *J Clin Oncol.* 2003;21:3357-65.