

Asociación carcinoma lobulillar-fibroadenoma mamario

F. J. Vera Sempere*,
E. P. Martínez-Leandro*,
E. Roselló*,
J. Aviño**,
A. Martínez Agulló***

* Departamento de Patología (profesor A. Llombart Bosch). Servicio de Anatomía Patológica. Hospital Clínico Universitario. Valencia.

** Profesor titular de Ginecología. Departamento de Pediatría y Ginecología.

*** Servicio de Cirugía. Hospital Clínico Universitario. Valencia.

Correspondencia:

Prof. Dr. F. J. Vera-Sempere.
Profesor titular de Anatomía Patológica.
Blasco Ibáñez, 17. 46010 Valencia.

SUMMARY

Two cases of infiltrating lobular carcinoma (ILC) with foci of lobular carcinoma «in situ» (LCIS) were found associated to fibroadenoma. Patient's ages were 48 and 81 years respectively. We present the clinical and morphological characteristics, discussing the significance of this interesting tumoral association.

Palabras clave

Carcinoma lobulillar, Fibroadenoma, Asociación tumoral.

Key words

Lobular carcinoma, Fibroadenoma, Tumoral association.

INTRODUCCION

El fibroadenoma (FAD) es indudablemente una de las lesiones tumorales más frecuentes de la glándula mamaria,¹ con una incidencia máxima entre los 20 y los 35 años de edad.²

El carcinoma lobulillar (CL), en sus distintas formas, es por su parte una forma tumoral de incidencia variable en las diferentes series publicadas (representando entre el 0,7 y el 20% de todos los carcinomas mamaros),³ estando esta variabilidad condicionada sin duda por el mayor o menor conocimiento de la lesión⁴ y por la meticulosidad del estudio morfológico realizado.⁵

La edad media de presentación del CL depende de la forma o variedad histológica; de modo que para las formas «in situ» (CLIS) se establece en 45 años y para la infiltrante (CLI) en 49 años,⁶ habiéndose comprobado esta diferencia en distintas series publicadas,^{7, 10} pero señalándose siempre una incidencia mayor, globalmente considerada, a lo largo de la década de los 40.

La aparición de un carcinoma en el interior de un fibroadenoma es una circunstancia infrecuente,^{11, 23} aunque posible, estando documentada en la literatura,

y correspondiendo las series más amplias a estudios retrospectivos de grandes centros.^{13, 22} En esta asociación lesional fibroadenoma-carcinoma, la forma tumoral que destaca por su predominio es el carcinoma lobulillar, y dentro de él, las formas «in situ».^{13, 14, 16, 17, 21, 22}

Esta coexistencia fibroadenoma-carcinoma plantea diferentes cuestiones clínico-patológicas y terapéuticas que serán revisadas en el presente trabajo, realizado con motivo de la presentación de 2 casos de esta asociación que hemos tenido la oportunidad de estudiar personalmente.

CASOS CLINICOS

Caso número 1

Paciente de 48 años de edad, nulípara, sin antecedentes de patología mamaria ni de medicación hormonal. Descubre por azar tumoración asintomática de mama, lo que motiva acudir a una consulta médica. En la exploración física se apreció una tumoración des-

plazable, no adherida a planos profundos, y con características clínicas de benignidad. Esta tumoración fue extirpada de forma completa. El seguimiento clínico posterior al tratamiento no estuvo disponible.

Caso número 2

Paciente de 81 años de edad, nulípara, sin antecedentes de medicación hormonal. En el año 1987 consulta por presentar secreción blanquecina a través del pezón izquierdo. Mamográficamente se detecta una mastopatía fibroquística con calcificaciones, compatible con una adenosis esclerosante en mama izquierda y un fibroadenoma calcificado en CSE de mama derecha. Se practicó biopsia de mama izquierda, en la que se apreció una mastopatía fibroquística con papilomatosis y epiteliosis. En abril del año 1989 se practica mamografía de control, en la que se aprecia lesión sospechosa de malignidad, no palpable, en vecindad de macrocalcificación en CSE de mama derecha. Se practica cuadrantectomía, en la que se descubre un carcinoma lobulillar infiltrante, por lo que posteriormente se realiza una mastectomía radical modificada. A los 6 meses de la intervención la paciente se encuentra sin signos clínicos de enfermedad.

RESULTADOS

Caso número 1

Se trataba de un fragmento de tejido mamario de 5 x 3 cm, en el seno del cual se apreciaba una tumoración de 2 cm de diámetro, nodular y bien delimitada, de coloración blanco-amarillenta y consistencia fibroelástica. Histológicamente se trataba de un típico fibroadenoma intracanalicular con áreas de estroma mixoide, el cual aparecía infiltrado por cordones de elementos neoplásicos que se disponían de forma disociada con ocasional formación de alineamientos en fila india. Asimismo aparecían focos de carcinoma lobulillar «in situ» y áreas invasoras de diferenciación tubular, con imágenes propias de un carcinoma tubulobulbar infiltrante. Las áreas de carcinoma «in situ» mostraban una distensión mínima de ductulos. La infiltración tumoral no quedaba confinada al estroma del fibroadenoma, sino que se extendía al tejido mamario circundante, que mostraba áreas de fibroadenomatosis y de

displasia mamaria proliferativa, con imágenes de adenosis glandular microquística. El diagnóstico histopatológico fue de carcinoma lobulillar infiltrante, con focos de carcinoma lobulillar «in situ» infiltrando el estroma del fibroadenoma y con áreas de carcinoma tubulobulbar (carcinoma tipo tubulobulbar de Fisher).²³

Caso número 2

Macroscópicamente se trataba de un fragmento de tejido mamario de 7 x 3,5 cm de consistencia fibrosa, con pequeños quistes y con tumoración nodular de 1,5 cm, de diámetro máximo parcialmente calcificada. Histológicamente se trataba de un fibroadenoma intracanalicular de estroma hialinizado que presentaba múltiples focos de CLIS, con moderada distensión de ductulos, que aparecían con su luz ocupada por elementos epiteliales disociados, de mediano tamaño, y con ligeras atipias nucleares. Estos elementos neoplásicos rompían la basal e infiltraban el estroma del fibroadenoma, adoptando una disposición en fila india. El crecimiento neoplásico quedaba confinado al fibroadenoma, no afectando al tejido mamario circundante, que por otra parte presentaba una mastopatía con marcada hiperplasia epitelial y formación de quistes. Tampoco se observó ningún foco de CLIS en la pieza de mastectomía extirpada posteriormente.

DISCUSION

La aparición de un carcinoma en el interior de un fibroadenoma es un evento raro. Su frecuencia varía en las distintas series publicadas, y los resultados obtenidos a menudo no son comparables por utilizar métodos distintos. Así, Eusebi y col. (1972)¹⁸ detectan sólo 1 caso sobre un total de 161 fibroadenomas (0,6%). Buzanowski y col.¹⁶ (1975) encuentran 5 casos de una revisión de 4.000 fibroadenomas (0,1%). Ozello y col. (1985),²² en una revisión de 5.000 fibroadenomas, encuentran en el 0,6% de casos esta asociación. De cualquier modo, parece lógica la consideración establecida por Buzanowski y col. (1975),¹⁶ quienes indican que la incidencia real de carcinomas a partir de fibroadenomas es imposible de determinar, dado que en los carcinomas muy evolucionados, generalmente de gran tamaño, se establece una destrucción total de la textura propia del posible fibroadenoma preexistente.

Un dato interesante ligado a la asociación carcinoma-fibroadenoma es la edad de los pacientes que pre-

TABLA I
ASOCIACION CARCINOMA MAMARIO-FIBROADENOMA. CASOS PUBLICADOS

	CLIS + FAD	CLI + FAD	CID + FAD	CDI + FAD
McDivitt et al. (1967) ¹³	13	3	6	4
Goldman et al. (1969) ¹⁴	2	2	1	2
Bosincu et al. (1972) ¹⁵	1	—	—	—
Buzanowski et al. (1975) ¹⁶	5	—	—	—
Fondo et al. (1979) ¹⁷	8	—	4	2
Pick et al. (1984) ²⁰	1	—	—	—
Betta et al. (1985) ²¹	1	—	—	—
Ozello et al. (1985) ²²	16	—	5	4
Levzzi et al. (1988) ²³	1	—	—	—
Vera—Sempere et al. (1990). Presente estudio....	—	2	—	—
Total (%)	48 (58%)	7 (8%)	16 (19%)	12 (14%)

FAD: Fibroadenoma. CLIS: Carcinoma lobulillar «in situ». CLI: Carcinoma lobulillar infiltrante. CID: Carcinoma intraductal. CDI: Carcinoma ductal infiltrante.

sentan esta asociación. Las edades referidas en la literatura oscilan entre los 15 (Bosincu y col., 1972)¹⁵ y los 70 años (Ozello y col., 1985),²² con una media estimada en torno a los 42-45 años.^{13, 14, 16, 22} En nuestros 2 casos las edades fueron de 48 y 81 años, respectivamente. Estos resultados contrastan con el predominio de los fibroadenomas en la tercera década, estando más cercana la presentación de esta asociación a la edad media referida en los carcinomas lobulillares, que según Newmann (1963)^{8, 9} es de 45 y 48,3 años, y asimismo, según nuestra experiencia,⁶ es de 45 y 49 años, respectivamente, para el CLIS y el CLI. La edad de presentación de la asociación fibroadenoma-carcinoma es por lo tanto unos 20 años superior a la edad de presentación del fibroadenoma. Estas diferencias no han sido bien dilucidadas en sus causas. Se podría sugerir que en los fibroadenomas de larga evolución se produciría una transformación maligna del componente epitelial. Sin embargo, bastantes de los casos publicados^{14, 17} muestran un corto período de tiempo desde el descubrimiento del fibroadenoma hasta su extirpación. Otra explicación podría venir dada en que las dos lesiones, benigna y maligna, ocurrieran independientemente una de la otra, tal como ha sugerido Azzopardi (1979).²⁵

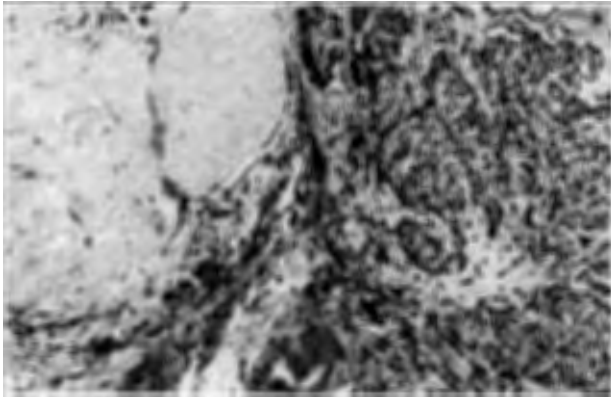
Al revisar los 80 casos previamente publicados y los 2 motivo de este trabajo, destaca el gran predominio de la asociación carcinoma lobulillar-fibroadenoma, con un total de 56 casos (tabla I), lo que supone el 66% del total de casos descritos, y de éstos, 48 (89%) eran carcinomas lobulillares «in situ», bien confinados al fibroadenoma o afectando al fibroadenoma y al tejido

mamario circundante. Este predominio histológico del carcinoma lobulillar cabría explicarlo recordando, tal como demostró Demetrakoupoulos (1958)²⁶ en reconstrucciones tridimensionales, que el origen del componente epitelial del fibroadenoma son los ductos terminales y preterminales del lobulillo, área que coincide con el origen del propio carcinoma lobulillar, durante un tiempo también denominado carcinoma ductular.²⁷

Por otra parte, las características histopatológicas y de comportamiento de los carcinomas que tienen su origen en fibroadenomas no difieren de los restantes carcinomas mamarios, si bien generalmente suelen ser de buen pronóstico, probablemente debido al gran número de formas «in situ» que se diagnostican, realizándose una detección y diagnóstico precoz por su asociación a fibroadenoma. Dados estos hechos, el tratamiento de los carcinomas que nacen de un fibroadenoma ha de ser igual al de los carcinomas convencionales de mama.

Teniendo en cuenta la alta incidencia de multicentricidad y bilateralidad que se dan en las formas de CLIS, que se ha cifrado en un 70 y 20%, respectivamente, de los casos,²⁸ y considerando que en un 60% de las piezas de mastectomía realizadas, tras un diagnóstico de CLIS, se descubren nuevos focos de CLIS,²⁹ diversos autores^{13, 17, 22} aconsejan como tratamiento mínimo la mastectomía simple, acompañada de una biopsia del cuadrante en espejo de la mama contralateral.

En conclusión, cabe considerar que la presencia de un carcinoma implantado sobre un fibroadenoma es

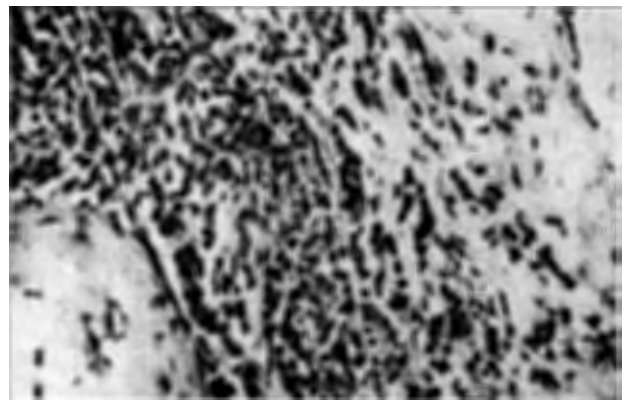
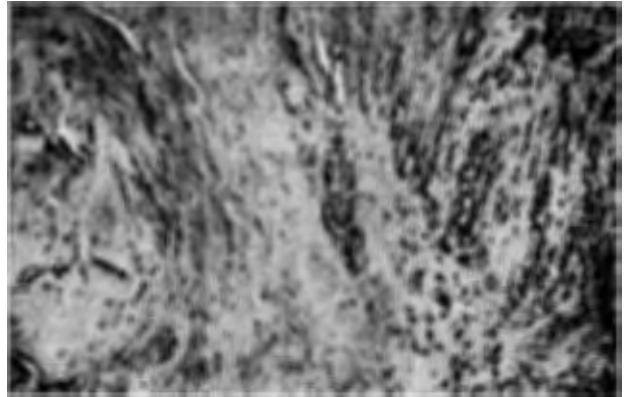


Figs. 1 y 2. Carcinoma lobulillar «in situ» (CLIS) alojado en el interior de un fibroadenoma mamario de tipo intracanalicular. En estrecha vecindad a los nódulos hialinizados del fibroadenoma aparecen focos de CLIS con distensión lobulillar mínima. HE 200 y 250X.

un evento de gran rareza que se suele dar en mujeres en torno a los 40 años de edad, existiendo un predominio histológico del carcinoma lobulillar «in situ». Por todo ello, y aun sin considerar al fibroadenoma como una enfermedad precancerosa, cabe pensar que es aconsejable la extirpación de todos los fibroadenomas (junto al tejido mamario circundante) que se descubren en mujeres de 40 o más años, realizando un minucioso estudio histológico ante la posibilidad de un precoz hallazgo de un carcinoma lobulillar.

RESUMEN

Se presentan 2 casos de carcinoma lobulillar infiltrante —CLI— con focos de carcinoma lobulillar «in situ» —CLIS— que fueron encontrados asociados a fi-



Figs. 3 y 4. Infiltración del estroma del fibroadenoma por elementos epiteliales que se disponen a modo de regueros celulares dispuestos de forma alineada. HE 200 y 400X.

broadenomas y ubicados en su interior. Las edades de estas pacientes fueron 48 y 81 años, respectivamente. Se presentan las características clínicas y morfológicas de ambas observaciones, comentando el significado y las peculiaridades de esta interesante asociación tumoral.

REFERENCIAS

1. Haagensen CD. Diseases of the breast. 2nd ed WB Saunders Co. Philadelphia 1971; 212-226.
2. Rosai J. Patología quirúrgica. Ed Panamericana. Buenos Aires, 2.º tomo, 1983, 1.121-1124.
3. Martínez V, Azzopardi JG. Invasive lobular carcinoma of the breast: Incidence and variants. Histopathology 1979; 3: 467-488.
4. Vera Sempere FJ. Carcinoma lobulillar de la glándula mamaria: Estudio óptico y ultraestructural acerca de 72 casos. Tesis doctoral. Universidad de Valencia 1980.

5. Lambird PA, Shelley WM. The spatial distribution of lobular «in situ» mammary carcinoma. *JAMA* 1969; 210: 689-693.
6. Vera Sempere FJ, Llombart Bosch A. Carcinoma lobulillar de mama. Datos epidemiológicos. *Rev Quir Esp* 1982; 295-300
7. Donegan WL, Pérez-Mesa CM. Lobular carcinoma – an indication for elective biopsy of the second breast. *Ann Surg* 1972; 176: 178-187.
8. Newman W. «In situ» lobular carcinoma of the breast: Report of 26 women with 32 cancers. *Ann Surg* 1963; 167: 591-599.
9. Newman W. Lobular carcinoma of the female breast. Report of 73 cases. *Ann Surg*; 164: 305-314.
10. Lewinson EF, Finney GG Jr. Lobular carcinoma «in situ» of the breast. *Surg Gyn Obst* 1968; 126: 1280-1286.
11. Austin WE, Fidler HK. Carcinoma developing in fibroadenoma of the breast. *Am J Clin Pathol* 1953; 23: 688-690.
12. Kellet HS, Martin FRR. Carcinoma of breast arising in a fibroadenoma. *Brit J Surg* 1958; 45: 620-622.
13. McDivitt RW, Stewart FW, Farrow JH. Breast carcinoma arising in solitary fibroadenomas. *Surg Gynecol Obstet* 1967; 125: 572-576.
14. Goldmand RL, Friedman NB. Carcinoma of the breast arising in fibroadenomas, with emphasis in lobular carcinoma. A clinicopathologic study. *Cancer* 1969; 23: 544-550.
15. Bosincu L, Eusebi V. Carcinoma della mammella insorto in fibroadenoma. *Tumori* 1972; 58: 195-202.
16. Buzanowski K, Harrison EG Jr, Payne WS. Lobular carcinoma arising in fibroadenoma of the breast. *Cancer* 1975; 35: 450-456.
17. Fondo EY, Rosen PP, Fracchia AA, Urbani JA. The problem of carcinoma developing in a fibroadenoma. *Cancer* 1979; 43: 563-567.
18. Eusebi V, Azzopardi JG. Lobular endocrine neoplasia in fibroadenoma of the breast. *Histopathology* 1980; 4: 413-428.
19. Govoni E, Bazzochi F, Pileri S, Martinelli G. Lobular endocrine neoplasia in a fibroadenoma of the breast. An ultrastructural study. *Virchows Arch A* 1981; 393: 299-306.
20. Pick PN, Jossifides IA. Occurrence of breast carcinoma within a fibroadenoma. A review. *Arch Pathol Lab Med* 1984; 108: 590-594.
21. Betta PG, Cosimi MF. Breast lobular carcinoma in a fibroadenoma. *Eur J Surg Oncol* 1985; 11: 283-285.
22. Ozello L, Gump FE. The management of patients with carcinomas in fibroadenomatosis tumors of the breast. *Surg Gynecol Obstet* 1985; 160: 99-104.
23. Levzzi R, Barillari P, Bianco C, Caruso L, Ranieri E, Virno F. Neoplasia lobulare inserta in un fibroadenoma. Contributo clinico. *Minerva Chir* 1988; 48: 1.099-1.101.
24. Fisher ER, Gregorio RM, Redmond C, Fisher B. Tubulolobular breast cancer: A variant of lobular invasive cancer. *Hum Pathol* 1977; 8: 679-683.
25. Azzopardi JG. Problems in breast pathology. Vol 11 in *Major Problems in Pathology*, Bennington JL ed Saunders WB Co Ltd London 1979; 240-241 y 325-333.
26. Demetrakoupoulos NJ. Three-dimensional reconstruction of a human mammary fibroadenoma. *Q Bull Northwest Univ M School* 1985; 32: 221-228.
27. Murad TM. Ultrastructure of ductular carcinoma of the breast («in situ» and infiltrating lobular carcinoma). *Cancer* 1971; 27: 18-28.
28. Warner NE. Lobular carcinoma of the breast. *Cancer* 1969; 23: 840-846.
29. Rosen PP, Lieberman PH, Braun DW Jr, Coslow C, Adair F. Lobular carcinoma «in situ» of the breast. Detailed analysis of 99 patients with average follow-up of 24 years. *Am J Surg Pathol* 1987; 2: 225-251.