

A. Moreno-Elola*,
 A. Aguilar*,
 J. M. Román*,
 N. Izquierdo*,
 J. M. San Román**,
 E. Díaz Rubio***,
 P. de la Fuente****,
 M. Escudero*

Supervivencia del carcinoma lobulillar invasivo de la mama. Impacto del estadio tumoral en el pronóstico¹

Survival of invasive lobular breast carcinoma. Prognostic influence of tumor stage

SUMMARY

Introduction. *The world literature does not contain many studies of prognostic factors in invasive lobular carcinoma of the breast, perhaps because of the low incidence of this tumour. However, this entity, which is not very well known, has features that make it more aggressive than other breast tumours.*

Material and methods. *We designed a retrospective and prospective study that was carried out at the following centers: Hospital San Carlos, Hospital 12 de Octubre and Fundación Jiménez Díaz of Madrid, Spain. Information about 390 cases of this tumor in the 1980-1987 period was collected. The overall actuarial survival rate and the survival rate in relation to tumour stage were studied.*

Results. *Seventy percent of the patients presented early stage disease (stages I and IIa). More than 50% of the patients had tumours smaller than 2 cm and almost half of them did not have axillary disease. The 10-year survival rate was 65%. The most significant relation between survival rate and tumour stage was with stage IIb.*

Conclusions. *Invasive lobular carcinoma of the breast was diagnosed in early stages. The overall actuarial survival rate was similar to that of other series. The degree of axillary involvement was the best prognostic predictor for this disease.*

Palabras clave

Carcinoma lobulillar de la mama, Supervivencia, Estadio tumoral.

Key words

Invasive lobular breast carcinoma, Survival, Tumour stage.

* Departamento de Obstetricia y Ginecología. Hospital San Carlos. Madrid.

** Departamento de Cirugía General. Fundación Jiménez Díaz. Madrid.

*** Departamento de Oncología Médica. Hospital San Carlos. Madrid.

**** Departamento de Obstetricia y Ginecología. Hospital 12 de Octubre. Madrid.

¹ Artículo publicado simultáneamente en la revista *Le Sein* 1999;3.

Correspondencia:
 A. Moreno Elola.
 Azalea, 389. El Soto.
 28109 Alcobendas (Madrid).

INTRODUCCIÓN

La dirección en cuanto a la estrategia terapéutica y la predicción del cáncer de mama viene dada en primer lugar por una correcta estadificación, la cual comienza con el estudio del tamaño del tumor primario y de los ganglios linfáticos axilares. Sucesivos sistemas de clasificación han derivado en el actual siste-

ma TNM que permite agrupar los tumores en categorías delimitando los abordajes terapéuticos para diferenciar las pacientes que se benefician de un tratamiento coadyuvante de las pacientes potencialmente resecables.¹

El carcinoma lobulillar invasivo de la mama constituye una entidad diferente del resto de los carcinomas mamarios;²⁻⁵ el elevado porcentaje con que pre-

senta signos de agresividad, con un índice de afectación bilateral del 4 al 14%, contralateral del 24% o multicentricidad del 9 al 74%, han provocado que se suponga un peor pronóstico ante este tipo tumoral.^{6,7} Sin embargo, actualmente no existe consenso en relación con esta teoría.^{8,9}

MATERIAL Y MÉTODOS

Hemos efectuado un estudio *descriptivo ambipectivo multicéntrico y multidisciplinario* sobre una población de 404 pacientes diagnosticadas de carcinoma invasivo de mama tipo lobulillar puro o mixto, en estadios I, IIa, IIb, IIIa o IIIb.

Las pacientes se obtuvieron partiendo del estudio de la pieza anatomopatológica. Los estadios IV no se incluyeron, pues la presencia de metástasis a distancia fue motivo de exclusión del estudio. Tampoco se incluyeron los estadios 0, ya que la característica de carcinoma invasor fue requisito para formar parte de la muestra.

El estudio abarca un período de 17 años, incluyendo pacientes diagnosticadas y/o tratadas desde enero de 1980 a marzo de 1996, recogiendo los datos de los hospitales: Hospital San Carlos, Hospital Universitario 12 de Octubre y Fundación Jiménez Díaz de Madrid, con un seguimiento mediano de 51,4 meses (mínimo: 12, y máximo: 206 meses).

Del total del conjunto (404 pacientes), 12 pacientes se desecharon al no cumplimentar los requisitos del seguimiento para el estudio estadístico. Por tanto, la base de datos se conformó con 390 pacientes.

Los criterios de inclusión en el estudio fueron:

- Paciente mujer.
- Patología: carcinoma lobulillar invasivo de la mama diagnosticado en la pieza de anatomía patológica.
- Ausencia de metástasis a distancia.
- Período de reclutamiento: enero de 1980-marzo 1996.
- Período de seguimiento: enero de 1981-marzo 1997.
- Seguimiento mínimo: 12 meses.
- Diagnosticada, tratada y seguida en uno de los siguientes centros: Hospital Universitario San Carlos, Hospital Universitario 12 de Octubre o Fundación Jiménez Díaz de Madrid.

TABLA 1
TAMAÑO TUMORAL EN EL MOMENTO DEL DIAGNÓSTICO EN UNA POBLACIÓN DE 390 PACIENTES CON CARCINOMA LOBULILLAR INVASIVO DE MAMA. MADRID, 1980-1997

Tamaño	n	Porcentaje
T1 (menor o igual a 2 cm)	205	52,5%
T2 (mayor de 2 cm y menor de de 5 cm)	150	38,4%
T3 (mayor de 5 cm)	25	6,4%
T4 (extensión a pared torácica o piel)	10	2,5%

Para la estadificación se utilizó el sistema TNM (tabla 1). Para simplificar criterios sólo se tomó en cuenta la clasificación del tumor después del estudio histopatológico de la pieza y de los ganglios linfáticos. La técnica de estadiación en nuestras pacientes consistió en la resección en bloque de los niveles 1 y 2. La necesidad de la resección del nivel III se consideró intraoperatoriamente, dependiendo de los hallazgos quirúrgicos.

Se estimaron las funciones de supervivencia por el método de Kaplan-Meier para las variables independientes para el estudio del evento muerte. Se presentan las gráficas de las curvas estimadas y la mediana de distribución junto a su intervalo de confianza la media de seguimiento (IC95%). La comparación de las funciones de supervivencia de los distintos subgrupos se realizó mediante el test exacto de Breslow. Consiste en comparar el número de eventos esperados en el caso de que la distribución de la variable dependiente fuera la misma en todas las categorías (hipótesis nula).

RESULTADOS

Estadificación

Del total de los 390 tumores, 144 (36,9%) correspondieron al estadio IIa, 63 (16,2%) al IIb, 23 (5,9%) al estadio IIIa y 16 pacientes (4,1%) al estadio IIIb. El tamaño tumoral se clasificó según las categorías de la AJCC (TNM), de forma que se obtuvieron cuatro grupos (tabla 1).

Se realizó linfadenectomía axilar en 388 pacientes (99,4%). En 189 pacientes (48,7%) los ganglios axilares estudiados fueron negativos para malignidad y

positivos en 199 pacientes (51,2%). De éstas, 163 [42% del total (163/388)] se clasificaron como N1 y 36 [9,2% del total (36/388)] como N2 según la clasificación de la AJCC.

Supervivencia actuarial global

Del total de la población, a los 12 meses del diagnóstico el 89,4% de las pacientes estaban vivas. A los 24 meses el 86,1% sobrevivía, a los 48 meses vivía el 81%, a los 72 meses el 77,2% y a los 96 meses el 65,5% (error estándar: 0,0217).

De las pacientes que fallecieron, en 57 (14,6%) la causa fue la afectación multiorgánica originada por el propio cáncer de mama y en 20 (5,1%) por otra causa. La supervivencia global a los 5 años (60 meses) fue del 80,8% de las pacientes. En el período entre los 5 años (60 meses) postratamiento y los 10 años (120 meses) fallecieron un 15,9% de las pacientes (número de eventos).

La supervivencia global a los 10 años (120 meses) fue del 65%. Al final del estudio la supervivencia global fue del 54,5%. El tiempo medio de supervivencia fue de 110 meses (IC95%: 98-130). No se analizó el tiempo mediano de supervivencia, pues al final del estudio un 54,5% de pacientes seguían con vida (> 50% de la población). El tiempo máximo de seguimiento fue de 206 meses y el mínimo de 12, con un tiempo mediano de seguimiento de 51,4 meses y con un rango intercuartílico de 59,2 (error estándar: 46,85) (Fig. 1).

Supervivencia por estadios

Los resultados se expresan en la figura 2.

DISCUSIÓN

En el momento del diagnóstico el *tamaño* de los carcinomas lobulillares suele ser mayor que el de los ductales; probablemente permanecen más tiempo antes de su detección.¹ Asimismo se ha encontrado un mayor porcentaje de lesiones T3 (14,8%) en el grupo de los carcinomas lobulillares comparándolo con los carcinomas ductales (4,5%).¹⁰ En su detección aproximadamente el 18% de los tumores lobulillares inva-

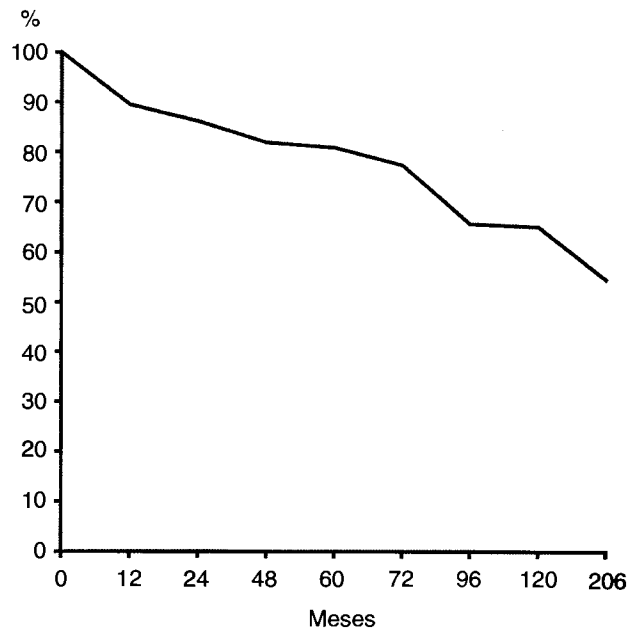


Fig. 1. Supervivencia actuarial global en una población de 390 pacientes con carcinoma lobulillar invasivo de mama. Madrid, 1980-1997.

sivos y el 13% de los ductales son estadio II (T2N0), respectivamente,¹¹ y ello ha llevado a algunos investigadores a sospechar un comportamiento menos agresivo en los carcinomas lobulillares.^{10, 11} Dado que en general el diagnóstico del carcinoma lobulillar de mama es más difícil que el de otros tipos anatomopatológicos, su estadio suele elevarse del I al II debido al tamaño (T2 o mayor) más que por la existencia de metástasis linfáticas, por lo que no parece condicionar un peor pronóstico.⁸⁻¹⁰ Otros autores no han encontrado diferencias estadísticamente significativas.^{10, 12}

Sin embargo, el estudio que presentamos concluye lo contrario, y el carcinoma lobulillar invasivo de la mama parece diagnosticarse precozmente: más del 50% de los casos presentados en este estudio correspondieron a tumores menores de 2 cm y el 38% a tumores menores de 5 cm (tabla 1). Una de las aportaciones a este resultado podría ser el importante avance técnico experimentado en el campo del diagnóstico radiológico. Para explicar este comportamiento diversos autores señalan que probablemente existen varios subtipos dentro del carcinoma lobulillar: así, mientras algunos pueden metastatizar precozmente, aunque el tumor primario sea de tamaño reducido, otros subtipos crecen sin metastatizar y

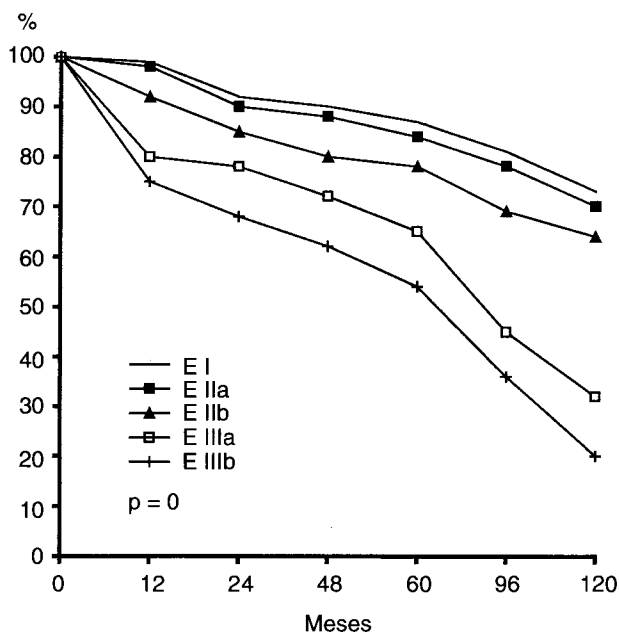


Fig. 2. Supervivencia por estadios en una población de 390 pacientes con carcinoma lobulillar invasivo de mama. Madrid, 1980-1997.

presentan un pronóstico favorable.^{1, 6, 8, 10, 13} Incluso se ha descrito que el carcinoma lobulillar metastatiza precozmente, pero pierde esta capacidad al alcanzar el tumor un tamaño aún no determinado.^{6,10,14,15}

De la misma forma hemos podido corroborar hallazgos de otros autores en relación con la menor tendencia de este tipo de cáncer a mamario a invadir la axila. El hecho de que el carcinoma lobulillar no presente generalmente metástasis a nivel regional constituye sin duda un hecho de gran importancia pronóstica, y quizá en este tipo tumoral otros factores, como el tamaño del tumor primario, no sean características esenciales para evaluar las posibilidades de supervivencia. En los carcinomas lobulillares se ha observado menor porcentaje de metástasis linfáticas axilares (32%, siendo en los carcinomas ductales un 37%) a pesar de este tamaño tumoral aumentado,⁸ es decir, no existe una correlación entre el tamaño tumoral (T) y la afectación axilar (N). En la literatura se señala una tasa de positividad de dos ganglios en el carcinoma lobulillar y 4,5 en el ductal, en el estadio III.⁴⁻¹¹ En efecto, el carcinoma lobulillar invasivo de la mama aparecen este estudio como tumor que se presenta en estadios bajos, con tamaños menores de 2 cm y sin afectación axilar (estadios I y IIa).

Respecto a la supervivencia del carcinoma lobulillar invasivo de la mama existe una creencia generalizada de que presenta un peor pronóstico que los demás tipos de anatomopatológicos.^{7, 16, 17} No obstante, recientemente se ha observado idéntico pronóstico en el carcinoma lobulillar y en el ductal, e incluso se ha demostrado un pronóstico ventajoso para los lobulillares,^{8, 9, 18} lo cual estaría más en consonancia con nuestro hallazgo de que el tumor se diagnostica en estadios precoces. Para poder llegar a conclusiones definitivas se debe partir de series largas con un período de seguimiento mayor de 10 años, como el estudio que presentamos: la conclusión es que el pronóstico del carcinoma lobulillar invasivo de la mama no es favorable, e incluso se demuestra una supervivencia mayor del 50% tras 17 años de seguimiento (Fig. 1).

La mayoría de las publicaciones constan de una menor cantidad de pacientes que este estudio.¹⁹⁻²³ Los seguimientos más prolongados de la literatura^{10, 11, 24} (tabla 2) han observado resultados globales similares. La supervivencia global a los 5 años es parecida a la obtenida en otros estudios^{15, 25} y mejor que la de algunos^{14, 26}. Sin embargo, es interesante señalar que después de 10 años la curva sigue la misma inclinación; es decir, siguen produciéndose fallecimientos por la enfermedad.^{10, 14-16}

En relación con el estadio en el momento del diagnóstico, la supervivencia resultó parecida a la demostrada en la literatura, presentó elevada significación estadística. (Fig. 2). A partir del estadio IIb se observó en nuestro estudio una reflexión de la curva. Es decir, la influencia del estado axilar en la supervivencia parece mayor que la del tamaño tumoral,^{18, 27-32}

TABLA 2
SUPERVIVENCIA ACTUARIAL GLOBAL EN EL CARCINOMA LOBULILLAR INVASIVO DE LA MAMA EN LA LITERATURA Y EN UNA POBLACIÓN DE 390 CASOS. ESTUDIO MULTICÉNTRICO*. MADRID 1980-1997

	12 meses (1 año)	60 meses (5 años)	96 meses (8 años)	120 meses (10 años)	206 meses (17 años)
Sariago J, et al ⁵⁷	94,6%	75%	—	64,3%	—
Elston CW, et al ⁷⁴	89%	80,5%	67%	—	—
Sastre-Garau J, et al ⁸⁵ ...	93%	87%	—	67%	—
Yeatman TJ, et al ⁸⁰	95%	77%	—	—	—
Estudio multicéntrico*	89,4%	80,8%	65,5%	65%	54,5%

constituyendo esta última una característica de importancia secundaria en la valoración pronóstica del carcinoma lobulillar invasivo de la mama.

RESUMEN

Introducción. No existen muchos trabajos en la literatura mundial que estudien los factores pronósticos del carcinoma lobulillar invasivo de la mama, quizá por su reducida incidencia; sin embargo, se trata de una entidad, en parte desconocida, a la que se le han conferido una serie de rasgos de agresividad tumoral mayores que para otros tumores mamarios.

Material y métodos. Hemos planteado un estudio descriptivo ambiepectivo en los centros: Hospital San Carlos, Hospital 12 de Octubre y Fundación Jiménez Díaz de Madrid, recogiendo la experiencia en relación con 390 casos de este tipo tumoral en el período 1980-1997. Se ha estudiado la supervivencia actuarial global y en relación con el estadio tumoral.

Resultados. El 70% de las pacientes presentaron estadios precoces de la enfermedad (estadios I y IIa), más del 50% de la población presentó tumores menores de 2 cm y cerca de la mitad de las pacientes no presentaron enfermedad a nivel axilar. La supervivencia a los 10 años fue del 65%. La relación más significativa de la supervivencia con el estadio tumoral fue con el estadio IIb.

Conclusiones. El carcinoma lobulillar invasivo de la mama se diagnostica en estadios precoces. La supervivencia actuarial es superponible a la de otras series. El nivel de afectación axilar es el mejor predictor pronóstico para esta enfermedad.

REFERENCIAS

1. Newstead GM, Baute PB, Toth HK. Invasive lobulillar and ductal carcinoma: mammographic findings and stage at diagnosis. *Radiology* 1992;184:623-7.
2. Wagner FB Jr. History of breast disease and its treatment. En: Bland KL, Copeland EM, eds. *The breast: comprehensive management of benign and malignant diseases*. Philadelphia: WB Saunders; 1991.
3. Pérez-Mesa C. Gross and microscopic pathology. En: Donegan, Spratt. *Cancer of the breast*, 4.^a ed. Philadelphia: WB Saunders; 1995. p. 248.
4. Dixon AR, Ellis IO, Elston CW, Blamey RW. A comparison of the clinical metastatic patterns of invasive lobulillar and ductal carcinomas of the breast. *Br J Cancer* 1991;63:634-5.
5. Chevinsky AH, Ferrara J, James AG, et al. Prospective evaluation of clinical and pathologic detection of axillary metastases in patients with breast cancer. *Surgery* 1990;108:612.
6. Laderkal M, Sorensen FB. Prognostic quantitative histopathologic variables in lobular carcinoma of the breast. *Cancer* 1993;72:2602-11.
7. Vadmal M, Brones C, Haddy SI. Metastatic lobular carcinoma of the breast in a cervical-vaginal smear. *Acta Cytol* 1997;41:1236-7.
8. Toikkannen S, Phylkannen L, Joensuu H. Lobular carcinoma of the breast has better short term and long term survival than ductal carcinoma. *Br J Cancer* 1997;76:1234.
9. Elledge Rm, McGuire WL, Osborne CK. Prognostic factors in breast cancer *Semin Oncol* 1992;19:244.
10. Yeatman TJ, Cantor AB, Smith TJ, Smith SK, Reintgen DS, Miller MS, Ku NNK, Baekey PA, Cox CE. Tumor biology of infiltrating lobular carcinoma. Implications for management *Ann Surg* 1995;222:549-61.
11. Silverstein MJ, Lewinsky BS, Waisman JR, Gierson DE, Colburn WJ, Senofsky GM, Gamagami P. Infiltrating lobular carcinoma: is it different from infiltrating duct carcinoma? *Cancer* 1994;13:1673-7.
12. Borst MJ, Ingold JA. Metastatic patterns of invasive lobular carcinoma: is it different from infiltrating duct carcinoma? *Cancer* 1994;13:1673-7.
13. Bumpers HL, Hassett JM, Penetrante RB, Hoover EI, Holyoke DE. Endocrine organ metastases in subjects with lobular carcinoma of the breast. *Arch Surg* 1993;128:1344-7.
14. Sariago J, Byrd M, Kerstein M, Matsumoto T. Factors influencing survival in infiltrating lobular carcinoma of the breast. *The American Surgeon* 1993;59:405-9.
15. Sastre-Garau X, Jouve M, Asselain B, et al. Infiltrating lobular carcinoma of the breast. *Cancer* 1996;77:113-20.
16. Holland PA, Shah A, Howell A, Baidam AD, Bundred NJ. Lobular carcinoma of the breast can be managed by breast-conserving therapy *British Journal of Surgery* 1995;82:1364-6.
17. Dhingra K, Hortobaganyi GN. Critical evaluation of prognostic factors. *Seminars in Oncology* 1996;23(4): 436-45.
18. 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;95:7-60.
19. Harris JR, Recht A. Conservative surgery and radiotherapy. En: Harris JR, Hellman S, Henderson IC, Kinne DW, eds. *Breast diseases*. Philadelphia: JB Lippincott; 1991. p. 388.
20. Jackman RJ, Nowels KW, Shepard MJ, et al. Stereotaxic large-core needle biopsy of 450 nonpalpable breast lesions with surgical correlations in lesions with cancer or atypical hyperplasia. *Radiology* 1994;193: 91-5.
21. Donegan WL, Spratt JS. *Cancer of the breast*, 4.^a ed. Philadelphia: WB Saunders; 1995. p. 1-13.
22. Banks WM. The results of the operative treatment of cancer of the breast. En: Robbins GF, eds. *The breast silvergillis surgery*, 1.^a ed. 1984; Part II. p. 72-78.
23. Auger M, Huttner I. Fine-needle aspiration cytology of pleomorphic lobular carcinoma of the breast. Comparison with the classic type. *Cancer* 1997;81:29-32.
24. Warneke J, Berger R, Johnson C, Stea D, et al. Lumpectomy and radiation treatment for invasive lobular carcinoma of the breast. *Am J Surgery* 1996; 172: 496-500.

