



[Presentación](#)

[Volver al
Índice](#)

[Volver al
Inicio](#)

Conferencia Invitada:

Carcinoma Lobulillar *in situ*. Problemas diagnósticos y significado clínico.

Dr. F. Ignacio Aranda López

Servicio de Patología. Hospital General Universitario de Alicante. ESPAÑA
aranda_ign@gva.es

Introducción histórica.

El carcinoma lobulillar in situ (CLIS) fue descrito en 1941 por Food y Steward, aunque ya se había reconocido con anterioridad. Estos autores definieron sus características principales: hallazgo como incidencia, lesión no palpable, sin expresión macroscópica, generalmente multifocal y con capacidad de progresión. Recomendaban la mastectomía simple como tratamiento (1). Posteriormente se comprobó una alta frecuencia de bilateralidad y la no progresión a carcinoma infiltrante en muchos casos. En 1967 McDivitt, en el seguimiento de mujeres no tratadas con mastectomía, describe un riesgo acumulado de desarrollo de carcinoma a los 20 años del 35 % en la misma mama , y del 25% en la mama contralateral (2).

El concepto de hiperplasia lobulillar atípica (HLA) surge sin una clara descripción de los criterios del CLIS en lo referente a numero de lobulillos y proporción de acinos afectados dentro de un lobulillo, grado de dilatación del acino, y persistencia de luces dentro del mismo, en un momento en que el tratamiento del CLIS era la mastectomía bilateral. Wheeler (3) aplica el termino de HLA cuando se observan acinos con células idénticas a las del CLIS pero con coexistencia de células epiteliales normales o mioepiteliales, con persistencia de luces o en ausencia de dilatación o cuando no se cumplen los requerimientos mínimos de CLIS como afectación uno (2), o de dos o tres lobulillos (4). En ese momento se proponen el seguimiento de las pacientes con HLA, en contraposición a la mastectomía recomendada en el CLIS. En 1978, Page define los criterios mínimos de diagnóstico del CLIS: proliferación de

células redondas, cuboidales, monótonas, de núcleo hiper cromático, que llenan completamente, distorsionan y dilatan la mitad o más de un acino (5). Si el grado de afectación es menor, corresponde a la HLA. Sin embargo no define claramente el concepto de "dilatación del acino" (5). Esta ausencia de criterios normalizados ha originado una variabilidad en el diagnóstico de CLIS, si bien cuando se aplican criterios unificados existe un buen nivel de concordancia (6). Tavassoli considera dilatado un acino cuando existen 6 o más células en el diámetro del mismo (aceptando que en casos la interpretación puede ser problemática, ya que en la mama atrófica, la presencia de 4 o 5 células indicaría dilatación), y cuando el diámetro del acino afectado es mayor que la media de tamaño de la correspondiente a los lobulillos normales (7).

El planteamiento de una actitud conservadora ante el CLIS permite la adopción de conceptos unificadores de la HLA y del CLIS (8). Para Tavassoli sería un espectro de cambios en el lobulillo (7) y define tres subtipos de neoplasia lobulillar:

- ≈ NL-1 Afectación parcial o completa del acino en uno o más lobulillos. Las células son generalmente uniformes, con márgenes mal definidos que pueden llenar, pero no dilatar el acino (en comparación con los acinos no afectados)
- ≈ NL-2. Proliferación de células similares a las de NL-1, que distienden (dilatan) alguno o todos los acinos. Los límites del acino permanecen definidos y separados por estroma intralobulillar.
- ≈ NL-3
 - ≈ Tipo 1. Proliferación de células similar a NL1 y NL2, pero ocasionalmente puede verse población celular más atípica. La dilatación acinar hace que exista contacto entre los acinos. El estroma interacinar se identifica con dificultad.
 - ≈ Tipo 2. La proliferación celular está constituida por célula en anillo de sello. No requiere distensión del acino.

A pesar de una mejor definición de los criterios morfológicos persiste la confusión terminológica. Algunos autores utilizan la clasificación de Tavassoli pero aplicada al término de "carcinoma lobulillar in situ" (9) o utilizan el concepto de "neoplasia lobulillar", pero sin aplicar los criterios de clasificación de Tavassoli (10). Otros mantienen la diferencia entre carcinoma lobulillar in situ e hiperplasia lobulillar atípica (6, 11, 12).

Aspectos epidemiológicos y presentación clínica.

La neoplasia intralobulillar (NL), incluyendo en este término la HLA y el CLIS se identifica en un 0,3-3,8 % de las biopsias mamarias y en un 1,5 % de las

biopsias por lesión benigna. La proporción CLIS/HLA parece estar en torno a 2:1 (3). La edad de aparición oscila entre 15 y más de 80 años, si bien el 90 % de los casos aparece en mujeres menores de 54 años, especialmente entre los 44 y los 46. Es por lo tanto una enfermedad de mujeres premenopausicas. No produce masa palpable y es casi siempre un hallazgo anatomopatológico en biopsias por diversos tipos de patología benigna y maligna. No suele presentarse con microcalcificación, si bien se puede ver asociado con microcalcificaciones agrupadas de forma irregular, generalmente en lobulillos no afectados. De forma excepcional se han descrito casos de carcinoma lobulillar in situ detectado con mamografía, y que corresponden a calcificaciones en relación con necrosis tipo "comedo" (13). Generalmente el CLIS se presenta de forma multifocal y multicéntrica, en un 60-85%, y bilateral en un 35-70 %. Cuando se realiza mastectomía se identifica carcinoma infiltrante en un 5 % (11). No se conoce con exactitud el porcentaje de CLIS que progresan a carcinoma infiltrante. Mas que un precursor parece ser un marcador de riesgo. En seguimientos superiores a 20 años, un tercio de las pacientes desarrollan carcinoma infiltrante (10).

Características microscópicas.

El CLIS se caracteriza por una proliferación sólida, oclusiva en los lobulillos (en acinos y conductos intralobulillares) de células pequeñas de tamaño uniforme, que puede extenderse a conductos interlobulillares (Figuras 1, 2, 3, 4 y 5). Las células pueden tener pequeñas variaciones en el tamaño y en las características del citoplasma, que puede ser mas amplio y eosinófilo con aspecto "apocrinoide", y presentar luces intracitoplasmáticas, glóbulos mucosos y aspecto en anillo de sello. Los núcleos son relativamente uniformes. Si las células presentan cambio apocrinoide, los núcleos pueden presentar nucleolo prominente. Dependiendo de los cambios observados, las lesiones pueden ser gradadas entre neoplasia lobulillar (NL) grado 1 a grado 3 (7).

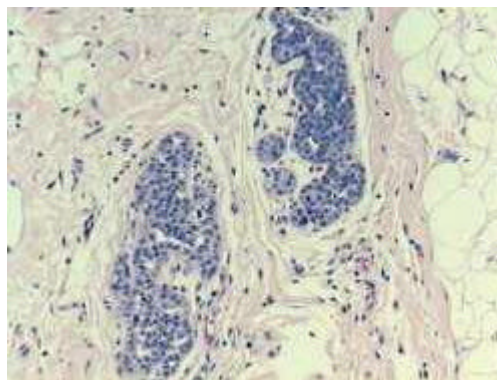


Figura 1. Carcinoma lobulillar in situ. Se observa proliferación celular que ocupa los acinos de dos lobulillos (H-E x 100).

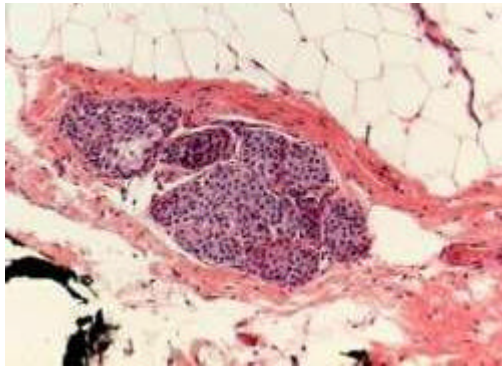


Figura 2. Un lobulillo con carcinoma lobulillar in situ que afecta a la totalidad de los acinos. La lesión se sitúa en la vecindad del margen (marcado con tinta china), lo que no determina una actitud quirúrgica posterior (H-E x 100).

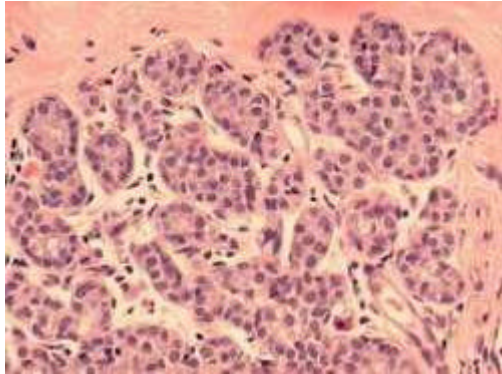


Figura 3. Los acinos están ocupados por células uniformes, con poca cohesividad. No se observa dilatación. (H-E x 200).

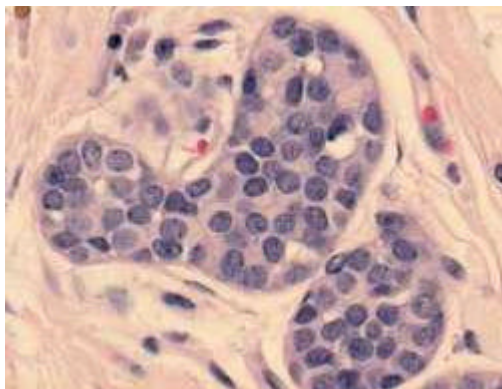


Figura 4. Detalle de dos acinos ocupados por células de núcleos redondos, uniformes. En algunos citoplasmas se identifican vacuolas, adoptando las células morfología en anillo de sello (H-E x400)

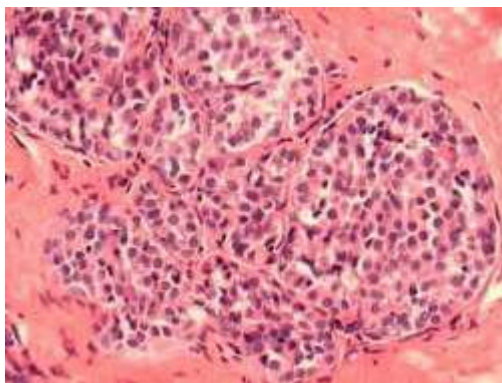


Figura 5. Lobulillos con acinos dilatados y ocupados por células uniformes. Los acinos contactan entre si, sin apenas estroma. Corresponde a la neoplasia lobulillar grado 3 de Tavassoli (H-E x200).

Otros aspectos morfológicos.

Haagensen (8) describió dos tipos celulares en el carcinoma lobulillar in situ. El tipo A corresponde al clásico, de célula pequeña, uniforme. En el tipo B las células son algo más grandes, más pleomórficas y los núcleos pueden tener nucleolos. Si la lesión esta constituida solo por células de tipo B puede ser difícil de diferenciar de la afectación lobulillar por carcinoma ductal in situ. La necrosis y la calcificación se observan raramente. Puede existir necrosis especialmente en la NL3. El aspecto de la capa mioepitelial es variable, puede persistir, estar atenuada o presentar discontinuidad (figura 6). En NL3 a menudo es difícil de identificar. La membrana basal alrededor de los acinos está intacta. A veces es irregular, especialmente con técnicas de reticulina y PAS. También puede estudiarse con anticuerpos frente a colágeno IV y laminina. En un 65-75% de los casos se observa afectación ductal por la NL (figura 7). La extensión al segmento intralobulillar del conducto terminal adopta una morfología descrita como en "hoja de trébol". Este patrón no refleja la extensión pagetoide al conducto extralobulillar. Las tinciones para actina demuestran el crecimiento de las células lobulillares entre las células mioepiteliales (Figura 8). La extensión pagetoide consiste en infiltración del epitelio ductal por células aisladas de CLIS (figura 9). La presencia de histiocitos en el epitelio y la hiperplasia mioepitelial pueden simular este fenómeno. Las células del CLIS/NL también puede extenderse a áreas de adenosis esclerosante, y simular carcinoma infiltrante. Es fundamental la evaluación arquitectural a bajo aumento. La identificación de mioepitelio con técnicas especiales ayuda en el diagnóstico diferencial. La tinción de laminina, colágeno IV, y actina puede ser útil en la diferenciación. También puede observarse en cicatriz radial, papiloma, fibroadenoma, y tumor filodes. Con frecuencia el carcinoma lobulillar in situ se extiende a acinos y conductos con microcalcificaciones (Figura 10), que determinan imágenes mamográficas que son el origen de la biopsia. La extensión a conductos no parece tener significado como marcador de riesgo de carcinoma infiltrante. El diagnóstico diferencial debe establecerse con la hiperplasia intraductal, el carcinoma ductal in situ, la hiperplasia secretora y la cancerización de lobulillos.

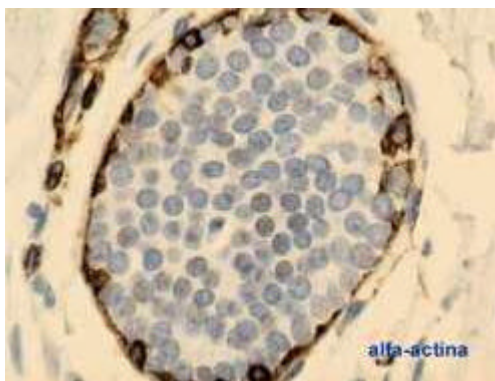


Figura 6. Carcinoma lobulillar in situ. La tinción para actina permite identificar la persistencia de células mioepiteliales en el acino dilatado (alfa actina x 400)

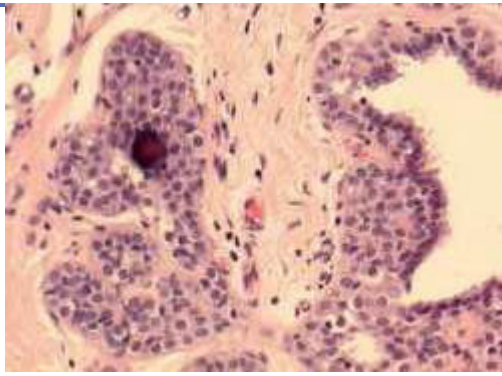


Figura 7. Carcinoma lobulillar que se extiende a un conducto interlobulillar. En uno de los acinos se identifica una calcificación (H-E x100).

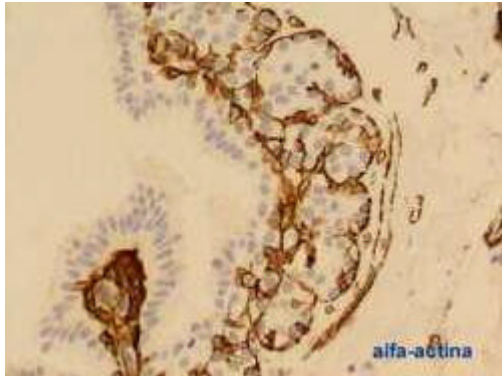


Figura 8. Extensión de células de un carcinoma lobulillar in situ a un conducto. Las células lobulillares se disponen entre las células mioepiteliales teñidas con actina (alfa actina x 200).

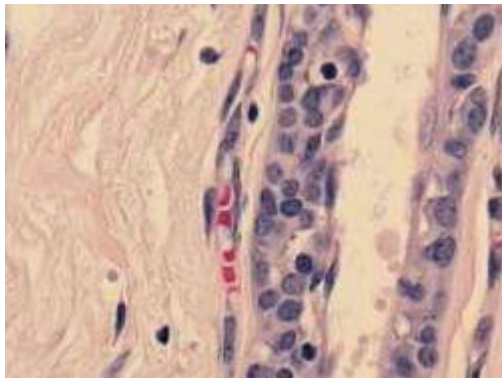


Figura 9. Extensión pagetoide de células de tipo lobulillar a un conducto (H-E x200).

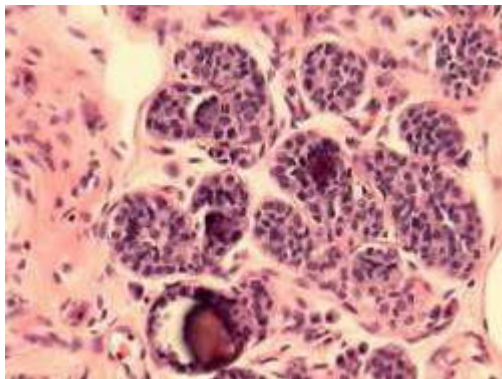


Figura 10. Carcinoma lobulillar in situ que afecta a lobulillos con microcalcificaciones posiblemente preexistentes (H-E x200).

Diferenciación entre CLIS y afectación lobulillar por CDIS (Tabla 1).

Las claves a favor de carcinoma ductal son: formación de luces secundarias, disposición rosetoide de los núcleos y márgenes celulares definidos, adoptando aspecto en mosaico. A favor de lobulillar: células poco cohesivas, presencia de luces intracitoplásmicas, glóbulos secretorios, o positividad para azul alcian. La tinción con caderina E, negativa en el CLIS puede ser útil. En ocasiones lesiones constituidas por células similares a las observadas en el CLIS puede presentar necrosis central tipo comedo (14). No está claro el significado clínico de estas lesiones y si deben ser clasificadas como CLIS o CDIS. La ausencia de expresión de caderina E favorece su interpretación como CLIS (13).

Tabla 1. Diferencias entre CLIS Y CDIS.

CLIS	CDIS
Multifocal/multicéntrico	Foco único
Con frecuencia, bilateral	En caso de focos múltiples, limitados a un cuadrante
	Raramente multicéntrico
Asociación con C. infiltrante (RR 5-10)	Asociación con C. infiltrante (RR >10)
Ipsilateral y contralateral	Ipsilateral
Pérdida de cohesión celular, vacuolas intracitoplásmicas, afectación pagetoide de conductos.	Cohesión celular, microacinos
Caderina E negativa	Expresión de caderina E
Mutaciones en p53 o c-erbB2, excepcionales.	Mutaciones en p53/c o erbB2 frecuentes

Coexistencia de CLIS/NL y carcinoma intraductal.

La coexistencia de ambas lesiones se observa entre 7-16% (9, 14), aunque es posible que aumente, al incrementarse el número de biopsias como consecuencia de los programas de diagnóstico precoz del cáncer de mama. Estos casos deben ser tratados como CDIS.

CLIS y probabilidad de desarrollar carcinoma infiltrante. Riesgo relativo (RR) (Tabla 2).

El CLIS (NL) constituyen un marcador de riesgo para la aparición del carcinoma infiltrante (RR entre 5.5 y 12 veces respecto a la población control) (2, 7, 8, 9, 15, 16, 17) El RR es mayor cuando el diagnóstico se hace en mujeres jóvenes (10) y aumenta con el tiempo desde el diagnóstico inicial. El tipo 3 de

Tavassoli se asocia con un RR mayor. Por otra parte, la observación de que la HLA presenta un RR menor que el CLIS (aproximadamente la mitad) justifica para algunos autores su separación ya que puede condicionar el consejo clínico (14)

Tabla 2. Incidencia de carcinoma infiltrante y RR en seguimiento de CLIS (tratados sólo con biopsia escisional) (seguimiento de 5 o más años).

Autor (referencia)	n	Carcinoma infiltrante ipsilateral	Carcinoma infiltrante contralateral	% total	RR
Andersen (15)	44	9	4	30	x12
Wheeler (3)	25	1	3	16	
Haagensen (8)	263	27	24	20	x7
Rosen (17)	83	18	17	42	x9
Page (16)	39	5	2	18	x9
Tavassoli (7)	535	71	59	24	
Fisher (9)	182	4	2	3	

R.R. Riesgo relativo de desarrollar carcinoma infiltrante.

Presencia de CLIS en asociación con carcinoma infiltrante y riesgo de recurrencia.

Algunas series han analizado la relación entre presencia de CLIS en tejido mamario procedente de tratamiento conservador por carcinoma infiltrante y recidiva local. La mayor parte de los autores parecen demostrar un aumento de riesgo de recidiva local, si bien la diferencia no justifica ninguna actuación adicional (14).

Alteraciones moleculares en el CLIS.

El CLIS es positivo para receptores de estrógenos y progesterona (figura 11) en un 60-90% de los casos (18) y raramente presenta sobreexpresión de p53 (figura 12) o de c-erbB2 (18, 19).

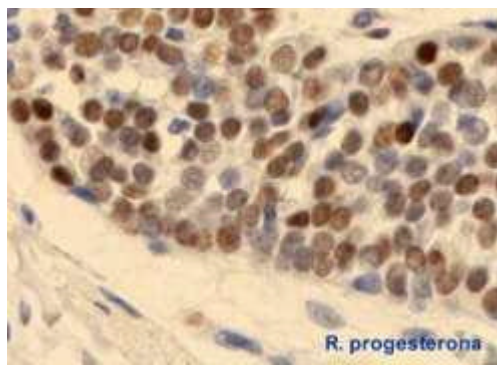


Figura 11. Carcinoma lobulillar in situ positivo para receptores de progesterona (x200).

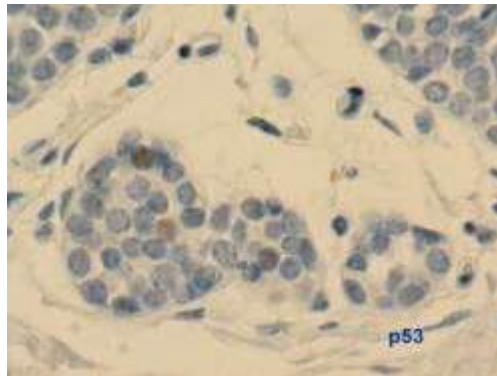


Figura 12. Carcinoma lobulillar in situ negativo para p53. Se observan ocasionales núcleos débilmente positivos. (x400).

La E-caderina, una molécula de adhesión epitelial, está codificada por un gen localizado en 16q22.1. Los estudios moleculares han demostrado mutaciones puntuales en el gen que codifica la caderina E en el carcinoma lobulillar infiltrante y en el CLIS pero nunca en el carcinoma ductal infiltrante o en el carcinoma ductal in situ (20). Las alteraciones se observan tanto en el CLIS puro como en el asociado a CLI (20). Por otra parte, no se ha identificado mutación del gen de la caderina E en la línea germinal de pacientes diagnosticadas de CLIS (21). La inmunohistoquímica demuestra ausencia de expresión de la caderina E en el CLIS (Figura 13 y 14), lo que es útil en la diferenciación con el CDIS. Las alteraciones en estadios precoces del gen de la caderina E sugieren un papel en la carcinogénesis del carcinoma lobulillar (18, 20).

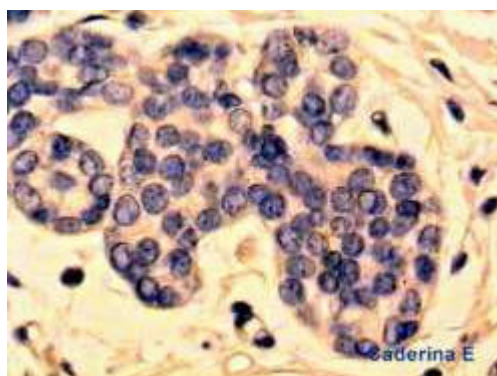


Figura 13. Carcinoma lobulillar in situ, negativo para caderina E (x400).

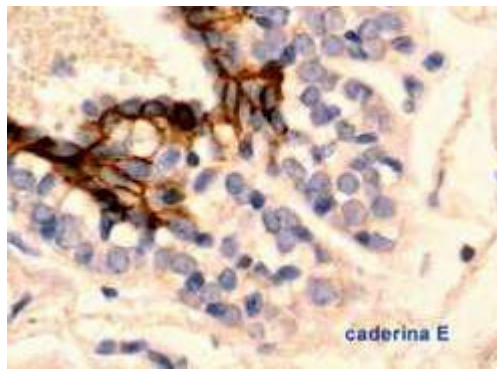


Figura 14. Células de carcinoma lobulillar in situ, negativas para caderina E. Las células ductales son positivas (x 400).

Estudios moleculares realizados en CLIS y en HLA demuestran pérdida de heterocigosis en 17p (8%), 13q (33%) y 17 q (50%) (22). La incidencia de LOH para 16q y 17 q es similar a la observada en CDIS. Estos autores observan además pérdidas en 16q, lugar donde se sitúa el gen de la caderina E, en un 29 % y concluyen que el CLIS y la HLA son lesiones con el mismo nivel de evolución genética, y que éstas constituidas por proliferaciones clonales (neoplásicas) observando en los casos multifocales diferentes mutaciones (multiclonaes).

Nayar y cols. observan pérdida de heterocigosis (LOH) en 11q13 en aproximadamente una tercera parte de los casos informativos de CLIS y de CLI, sobre ADN obtenido mediante microdissección (23). En los casos de CLIS asociado con CLI encuentran pérdida en el 50% de los casos. Sin embargo, en los casos de CLIS puro (sin CLI) la incidencia de LOH es mucho mas baja y comparable a la observada en la HLA. Estos resultados sugieren que la pérdida en el cromosoma 11q13 jugaría un importante papel en el desarrollo del carcinoma lobulillar infiltrante (23).

Tratamiento del CLIS.

La actitud conservadora es lo mas aceptado en la actualidad. La tumorectomía aislada puede ser adecuada cuando se trata de un foco pequeño, asociado a microcalcificación. En los tumores de mayor tamaño no se aplica radioterapia, ya que la experiencia es casi nula. En la actualidad lo mas aceptado es realizar escisión de la lesión, seguimiento y tratamiento con tamoxifeno, que ha demostrado una disminución del riesgo relativo de desarrollo de carcinoma (24)

Resumen

- ≠ El CLIS/NL, con independencia de la clasificación que se utilice, constituye un marcador de riesgo para la aparición del carcinoma (riesgo relativo-RR- entre 5.5 y 12 veces respecto a la población control).
- ≠ El RR es mayor cuando el diagnóstico se hace en mujeres jóvenes y aumenta con el tiempo desde el diagnóstico inicial.

- ≈ Dentro de los aspectos morfológicos, la NL tipo 3 de Tavassoli se asocia con un RR mayor. La extensión ductal no parece representar factor de riesgo.
- ≈ Cuando se diagnóstica un carcinoma en una paciente con diagnóstico previo de CLIS, aquel aparece en la misma mama en ~ 50%, en la contralateral en el 40 %, siendo bilateral en un 10 %.
- ≈ Para la mayoría de los autores el tipo de carcinoma infiltrante más frecuentemente asociado es el ductal con o sin CDIS. Otros, sin embargo, observan con más frecuencia el carcinoma lobulillar infiltrante, lo que les permite afirmar que, además de marcador de riesgo, el CLIS es una lesión precursora.
- ≈ La presencia de CLIS asociado a carcinoma ductal tratado de forma conservadora no debe condicionar ninguna actitud quirúrgica.
- ≈ Los estudios inmunohistoquímicos y moleculares muestran diferencias con el CDIS. Raramente el CLIS presenta mutación o sobreexpresión de p53 o de c-erbB2 (Fisher,1996), y presentan contenido diploide de ADN (Fisher,1996). La cadherina E es negativa en el carcinoma lobulillar. La HLA y el CLIS parecen representar el mismo tipo de lesión desde el punto de vista biológico.
- ≈ El tratamiento debe ser conservador, con escisión de la lesión y seguimiento. El tratamiento con tamoxifeno reduce el riesgo de aparición de cáncer.

REFERENCIAS.

1. Foote FW Jr, Stewart FW. Lobular carcinoma in situ: a rare form of mammary carcinoma. *Am J Pathol* 1941; 17: 491-99
2. McDivitt RW, Hutter RVP, Foot FW Jr, et al. In situ lobular carcinoma: a prospective follow-up study indicating cumulative patient risks. *JAMA* 1967; 201:82-6.
3. Wheeler JE, Enterline HT, Roserman JM, et al. Lobular carcinoma in situ of the breast. Long-term follow-up. *Cancer* 1974; 34: 554-63.
4. Hutter RVP. The management of patients with lobular carcinoma in situ of the breast. *Cancer* 1984; 53: 798-802.
5. Page DL, Dupont WD. Anatomic markers of human premalignancy and risk of breast cancer: a long-term follow-up study. *Cancer* 1985; 55: 2698-708.
6. Fitzgibbons PL. Atypical lobular hyperplasia of the breast: a study of pathologists' responses in the College of American Pathologists Performance Improvement Program in Surgical Pathology. *Arch Pathol Lab Med* 2000; 124:463-4.
7. Tavassoli FA. Lobular neoplasia (lobular carcinoma in situ). En *Pathology of the breast*. Tavassoli FA. Appleton&Lange, Norwalk, 1992. Pgs 263-91.
8. Haagensen CD, Lane N, Lattes R, Bodian C. Lobular neoplasia (so-called lobular carcinoma in situ) of the breast. *Cancer* 1978; 42: 737-69.

9. Fisher ER, Constantino J, Fisher B, et al. Pathologic findings from the National Surgical Adjuvant Breast Project (NSABP) Protocol B-17. *Cancer* 1996; 78: 1403-1416.
10. Bodian CA, Perzin KH, Lattes R. Lobular neoplasia. Long term risk of breast cancer and relation to other factors. *Cancer* 1996; 78: 1024-34.
11. Rosen PP. *Rosen's Breast Pathology*. Lippincott-Raven, Philadelphia, 1996.
12. E.C. Working Group on Breast Screening Pathology. Quality assurance guidelines for pathology in mammography screening In *European Guidelines for Quality Assurance in Mammography Screening*. 2nd edition. June 1996.
13. Sapino A, Frigerio A, Peterse JL, Arisio R, Coluccia C, Bussolati G Mammographically detected in situ lobular carcinomas of the breast. *Virchows Arch* 2000;436:421-30
14. Schnitt SJ, Morrow M. Lobular carcinoma in situ: current concepts and controversies. *Semin Diagn Pathol* 1999; 16: 209-223.
15. Andersen JA. Lobular carcinoma in situ: an approach to rational treatment. *Cancer* 1977; 39: 2597-602.
16. Page DL, Kidd TE, Dupont WD, et al. Lobular neoplasia of the breast. Higher risk for subsequent invasive cancer predicted by more extensive disease. *Hum Pathol* 1991; 22: 1232-39.
17. Rosen PP, Lieberman PH, Braun DW, et al. Lobular carcinoma in situ of the breast: detailed analysis of 99 patients with average follow-up of 24 years. *Am J Surg Pathol* 1978; 2: 225-51.
18. Lishman SC, Lakhani SR. Atypical lobular hyperplasia and lobular carcinoma in situ: surgical and molecular pathology. *Histopathology* 1999; 35:195-200.
19. Rudas M, Neumayer R, Gnant MF, Mittelbock M, Jakesz R, Reiner A. p53 protein expression, cell proliferation and steroid hormone receptors in ductal and lobular in situ carcinomas of the breast. *Eur J Cancer* 1997; 33:39-44.
20. Vos CB, Cleton-Jansen AM, Berx G, de Leeuw WJ, ter Haar NT, van Roy F, Cornelisse CJ, Peterse JL, van de Vijver MJ. E-cadherin inactivation in lobular carcinoma in situ of the breast: an early event in tumorigenesis. *Br J Cancer* 1997;76:1131-3.
21. Rahman N, Stone JG, Coleman G, Gusterson B, Seal S, Marossy A, Lakhani SR, Ward A, Nash A, McKinna A, A'Hern R, Stratton MR, Houlston RS. Lobular carcinoma in situ of the breast is not caused by constitutional mutations in the E-cadherin gene. *Br J Cancer* 2000;82:568-70.
22. Lakhani SR, Collins N, Sloane JP, Stratton MR. Loss of heterozygosity in lobular carcinoma in situ of the breast. *J Clin Pathol: Mol Pathol* 1995; 48:M74-M78.
23. Nayar R, Zhuang Z, Merino MJ, Silverberg SG. Loss of heterozygosity on chromosome 11q13 in lobular lesions of the breast using tissue microdissection and polymerase chain reaction. *Hum Pathol* 1997;28:277-82.
24. Fisher B, Constantino JP, Wickerham DL, et al. Tamoxifen for prevention of breast cancer: report of the National Surgical Adjuvant Breast and Bowel Project P-1 study. *J Natl Cancer Inst* 1998; 90:1371-88.