

CARCINOMA LOBULILLAR DE MAMA: (1) ALTERACIONES MICROSCOPICAS ASOCIADAS EN LOS DUCTOS EXTRALOBULILLARES. UN ANALISIS RETROSPECTIVO DE 72 CASOS

Vera Sempere, Francisco J. (*)

LOBULAR CARCINOMA OF THE BREAST. (1) ASSOCIATED MICROSCOPICAL FINDINGS IN THE EXTRALOBULAR DUCTS. A RETROSPECTIVE ANALYSIS OF 72 CASES

SUMMARY: In mammary lobular carcinoma three forms of ductular tumor extensions have been described that are not strictly confined to the proper glandular lobule. These are the clear pagetoid cells adherent to the basement membrane of small ducts and by some authors seen in relation with microcalcifications. Then there are clover-shaped or saccular changes of the ducts and finally solid or papillary intraductal tumor extensions not always neatly distinguishable from mammary dysplasia.

Both for their diagnostic significance of the main lesion as for the estimation of their prognostic value, the incidence of these findings was reviewed in 72 own cases, 29 of which were lobular carcinomas in situ and 43 lobular infiltrating carcinomas.

The mentioned findings were seen in 89.9%. The hyperplastic saccular pattern predominated (82 and 67%), followed by pagetoid cells (58 and 47%) not associable with microcalcifications. The solid intraductal tumor extensions were observed in 43 and 17% although also in the present material this change was difficult to differentiate from epitheliosis and papillomatosis.

The high incidence of these associated findings sustains their diagnostic significance when found in an isolated form at indicating the highly probable vicinity of a lobular carcinoma. No prognostic conclusion could be drawn with regard to a major or minor biological aggressiveness.

KEY WORDS: Lobular breast carcinoma. Extralobular duct changes.

INTRODUCCION

El carcinoma lobulillar "in situ" (CLIS) de la glándula mamaria, a pesar de su denominación, no se limita exclusivamente en su patrón de crecimiento al

territorio lobulillar. Foote y Stewart (1941) ya señalaron la existencia, asociada a esta lesión, de unas células claras (*pagetoides*) adosadas a la basal de los ductos de pequeño diámetro a modo de un manguito o collarate interno (6). Esta alteración ductal ha sido confirmada con posterioridad por diferentes autores, viéndose incluso dentro de conductos galactofóricos todavía indemnes (4,

(*) Profesor Adjunto interino de Anatomía Patológica. Cátedra de Histología y Anatomía Patológica de la Facultad de Medicina de Valencia.

Recibido: octubre 1980.

9, 13, 15, 16). La aparición de esta lesión y su significación han sido motivo de controversia en relación con la presencia de microcalcificaciones de vecindad (2, 7, 8, 15).

Además Haagensen (1971) ha añadido otro segundo modelo de afectación ductal que adopta una forma en "hoja de trébol" (9). Su presencia, a juicio de algunos autores (1, 12), tendría valor diagnóstico para la localización de un CLIS.

Un tercer tipo de alteración ductal (*patrón hiperplásico-sacular*) ha sido evidenciado por Fechner (1972) siendo equiparable éste, por su morfología: displasia epitelial dística en yemas sacciformes, al patrón en hoja de trébol de Haagensen (3).

Junto a estas alteraciones displásicas asociadas al CLIS el propio Fechner ha descrito patrones de extensión intraductal (hasta ductos interlobulares) del tumor, bien con un carácter sólido, o cribiforme o incluso papilar (3) si bien sin alcanzarse una delimitación neta ante la llamada epiteliosis o papilomatosis de las displasias mamarias, que con frecuencia se asocian a un CL.

La incidencia en la aparición de estas lesiones, su significado diagnóstico y su valor pronóstico es variado y discutido (1). Por este motivo hemos creído de interés revisar nuestra casuística personal dentro de este tema, en el contexto de un amplio estudio sobre el carcinoma lobulillar de la mama, con el fin de encontrar respuesta personal a tales cuestiones. Partimos para ello de 72 casos de carcinoma lobulillar diagnosticados en nuestro departamento en los últimos 20 años.

MATERIAL Y METODOS

Se ha procedido al estudio y revisión de un colectivo de 2.029 biopsias mamarias, que comprenden un total de 1.388 tumores, benignos y malignos, y

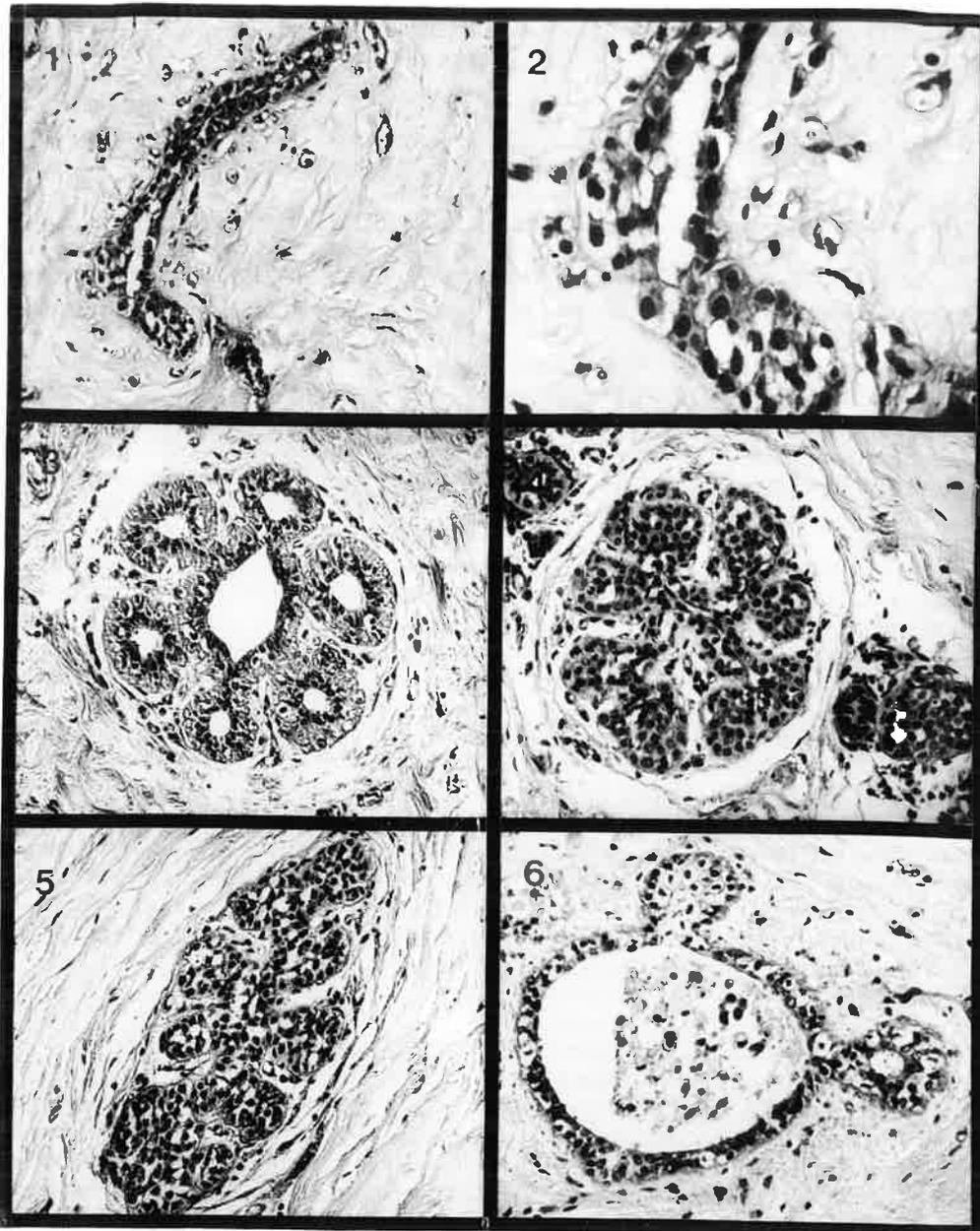
641 procesos de carácter displásico. Se ha realizado un estudio microscópico retrospectivo de todo este material biopsico, sobre los cortes histológicos originales, diagnosticando y reclasificando dicho material de acuerdo con la clasificación histológica internacional de la OMS (1980).

Se seleccionaron aquellos casos en los que se observaba la presencia de un carcinoma lobulillar (CL) bien bajo la forma de un CLIS o de un carcinoma lobulillar infiltrante (CLI), bien como entidad única o asociada a otra patología mamaria de carácter displásico o tumoral.

En todos los casos seleccionados, así como en aquellos en los que existían imágenes de hiperplasia ductular o datos morfológicos orientadores hacia el diagnóstico de CL se procedió a la elaboración de nuevos cortes histológicos seriados sobre los bloques de parafina originales o sobre bloques adicionales que se confeccionaron en todos aquellos casos en los que se conservaba el material biopsico en el archivo de piezas quirúrgicas. Los cortes histológicos fueron teñidos con Hematoxilina-Eosina, PAS, Reticulina de Gomori, Tricromico de Masson y Rojo Congo. El número medio de bloques histológicos estudiados por biopsia mamaria fue de 3,12, determinándose dicha cifra media mediante la toma de una muestra aleatoria de 500 biopsias mamarias que contabilizaban un total de 1.560 bloques histológicos.

Con este proceder se han obtenido 72 casos de CL, de los cuales 29 correspondían a CLIS y 43 a CLI, estando constituidos 9 de estos últimos por la asociación de un carcinoma lobulillar infiltrante (CLI) y un carcinoma tubular (carcinoma tubolobulillar de Fischer y cols. 1977 (7).

En todo este material se ha analizado la presencia de los diferentes patrones de extensión extralobulillar (transformación pagetoide, patrón hiperplásico-



- Fig. 1.—Transformación pagetoide de un ducto extralobular, de luz parcialmente colapsada. H-E 240 X.
 Fig. 2.—Detalle de la anterior. Obsérvese la existencia de elementos celulares de citoplasma claro, vacuolado, que recuerdan a las células de Paget, junto a elementos galactofóricos indemnes. H-E 480 X.
 Fig. 3.—Patrón hiperplásico-sacular en un ducto extralobular, a modo de saculaciones o yemas saculares que surgen a partir de la pared dúctica. H-E 480 X.
 Fig. 4.—Patrón hiperplásico-sacular. Existen una serie de saculaciones en las que se inicia un desarrollo proliferativo sólido en su interior. H-E 480 X.
 Fig. 5.—Patrón hiperplásico-sacular en un ducto extralobular, de luz parcialmente colapsada. H-E 480 X.
 Fig. 6.—Ducto extralobular que ostenta dos imágenes de hiperplasia sacular junto a elementos de apariencia pagetoide adosados a su pared. H-E 480 X.

sacular, patrón sólido —cribiforme y papilar—).

RESULTADOS

El 89,9 % de todas las formas de CL estudiadas presentaron alguno de los patrones de extensión extralobulillar señalados en la literatura (transformación pagetoide, patrón hiperplásico-sacular, patrón sólido).

La alteración ductal que con mayor frecuencia hemos observado, tanto en el CLIS como en el CLI, es el denominado patrón *hiperplásico-sacular* que estaba presente en el 82 % de los CLIS y en el 67 % de los CLI. Esta lesión adopta una imagen de carácter proliferativo configurando una serie de saculaciones o yemas sacciformes que se introducen en el estroma periférico al ducto y que acaban en su desarrollo formando pequeños acinos sólidamente rellenos por un epitelio neoplásico que surge de los ductos interlobulares (figs. 3, 4, 5, 6, 10, 11, 12, 13, 14, y 15). El número de estas yemas sacciformes, su grado de desarrollo y de complejidad es muy variable, pudiendo encontrarnos tan sólo con pequeños esbozos saculares, que conservan todavía una luz central (figs. 3 y 14) comunicada con la luz del ducto, o bien un desarrollo más avanzado en el que se constituyen brotes acinares dotados de un relleno celular interno, carentes de luz, adosados a la pared del ducto a modo de brotes o yemas de carácter sólido (figs. 4 y 5). Ocasionalmente existe un cierto grado de esclerosis peridúctica (fig. 13) si bien el estroma periductal es habitualmente laxo y delicado.

La aparición de las células *pagetoides*, es en nuestra casuística, la segunda alteración ductal asociada en orden de frecuencia al CL. El 58 % de los CLIS y el 47 % de los CLI las presentan. Morfológicamente se caracteriza por la aparición de unos elementos celulares de

citoplasma claro (figs. 1 y 2) que aparecen dispuestos bien como elementos aislados o formando un ribete celular adosado a la membrana basal ductal, por bajo de un epitelio galactofórico íntegro, en frecuente vecindad a focos de CL.

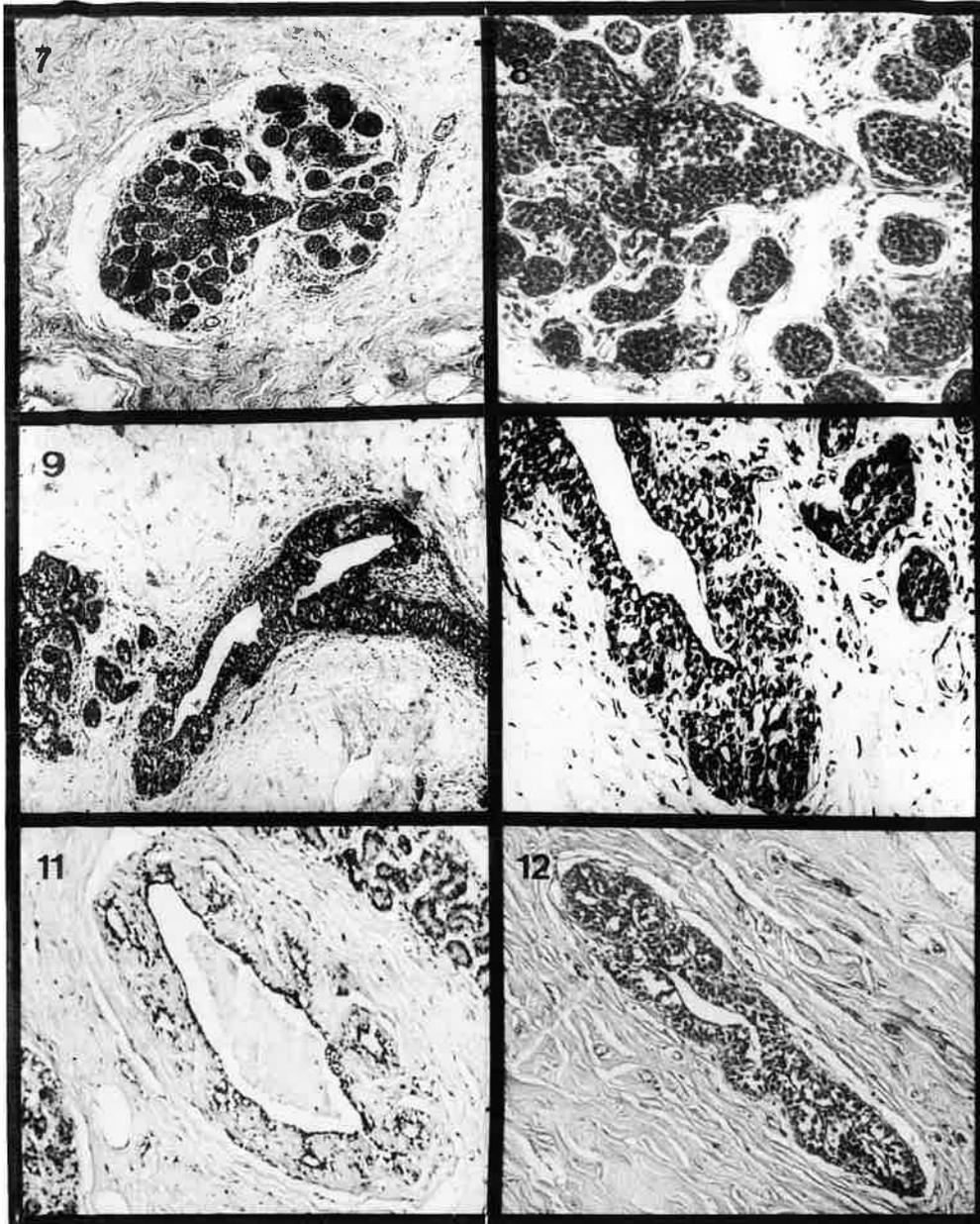
Esta transformación pagetoide puede en ocasiones aparecer asociada a un patrón hiperplásico-sacular (fig. 6) o más frecuentemente establecerse como una alteración aislada.

La tercera lesión ductal asociada, el patrón de *extensión* sólida, tan sólo la hemos comprobado en el 43 % de los CIS y en el 17 %, de los CLI. Esta alteración consiste en un relleno sólido, por continuidad, de la luz de ductos intra e interlobulillares por elementos citológicamente idénticos a los del CL (figs. 7 y 8). Este patrón de extensión ductal es, sin duda, el que plantea mayor dificultad a la hora de establecer su existencia, ya que tan sólo podremos aseverarla cuando exista una continuidad directa entre el ducto afecto y el foco del CL. Esta continuidad nos permite asegurar que el origen del relleno sólido ductal son los elementos provinientes del CL. En el 26 % de los CLIS y en el 2 % de los CLI este relleno celular ductal no adoptaba un patrón sólido, sino que presentaba restos luminales a modo de lagunas (variedad cribiforme).

DISCUSION

Tres grandes formas de extensión ductal se han descrito en el carcinoma lobulillar: la denominada transformación pagetoide (5, 6, 15, 16), la hiperplasia sacular ductal o patrón rosetoide (3, 9) y un patrón de extensión sólida (1, 3) (Fechner, 1972) (Andersen 1974).

La aparición de las células *pagetoides* es un hecho frecuente (9) y para Wheeler y cols. (16) se da de modo constante en todos los casos de CLIS, siendo esta lesión prácticamente aceptada por to-



- Fig. 7.—Carcinoma lobulillar "in situ" de distensión mínima. A nivel central existe un patrón de extensión sólida a un ducto intralobulillar. H-E 160 X.
- Fig. 8.—Detalle de la anterior. Obsérvese la celularidad de pequeño tamaño y el relleno por extensión sólida del ducto intralobulillar central. H-E 320 X.
- Fig. 9.—Ducto extralobular que ostenta un patrón mixto, hiperplásico sacular y sólido. En vecindad aparecen algunos ductúlos mínimamente distendidos afectados de un CLIS. H-E 160 X.
- Fig. 10.—Detalle de la anterior que muestra la presencia de pequeñas saculaciones de carácter sólido adosadas a la pared del ducto. A la derecha aparecen algunos focos de CLIS de distensión mínima. H-E 240 X.
- Fig. 11.—Ducto extralobular de mediano calibre afecto de un patrón proliferativo parietal de carácter hiperplásico-sacular. H-E 240 X.
- Fig. 12.—Ducto de luz elongada y serpenteante, que presenta pequeñas saculaciones de crecimiento inicial adosadas a su pared. H-E 480 X.

dos los autores (11); en nuestros casos aparece con una incidencia del 58 % para el CLIS y del 47 % para el CLI, pero sin embargo, no hemos podido constatar una relación entre transformación pagetoide y la presencia de microcalcificaciones señalada por Gadd y Azzopardi (7).

El patrón rosetoide o en hoja de trébol de Haagensen (9) y su sinónimo el patrón hiperplásico sacular de Fechner (3) es en nuestro estudio la forma más frecuente de afectación ductal asociada al CL. La identidad de esta lesión ha quedado claramente definida al comprobar Ozello que la celularidad de este patrón es idéntica ultraestructuralmente a la del CLIS (14).

La tercera forma lesional es el patrón sólido (3) que en nuestra casuística es la menos frecuente y que además sin duda plantea problemas de diagnóstico diferencial con los fenómenos de epiteliosis y papilomatosis, sobre todo cuando la lesión aparece desprovista de un foco de CLIS en vecindad.

Nuestros resultados globales indican que el 89,9 % de todas las formas de CL estudiadas presentaban algún tipo de las alteraciones ductales descritas en la literatura; las cifras remitidas, al respecto, por otros autores son variables y así Fechner (3) señala una incidencia global del 99 % si bien para Andersen (1) esta cifra es más reducida, no llegando al 78 % de sus casos, pero a pesar de estos resultados algo dispares la veracidad de estos fenómenos es incuestionable.

Algunos autores han intentado asignar un valor pronóstico-evolutivo a la presencia de estas lesiones ductales. Así Fechner (3) señaló cómo el patrón de extensión sólida era la forma de acompañamiento dominante en el caso del CLI, mientras que la forma "in situ" presentaba predominantemente el patrón rosetoide o de hiperplasia intramural. Este estudio de Fechner se planteó sobre un número de casos de CL muy limitado, sobre todo por lo que

respecta al CLIS ya que sólo analizó 6 casos de esta entidad. Los resultados obtenidos de nuestro material, sin embargo, no permiten establecer que existan diferencias significativas en los patrones de extensión extralobulillar del CLIS y del CLI; ni que exista una asociación específica entre un patrón concreto de extensión y el CLIS o el CLI.

Andersen asimismo considera, sobre 52 casos de CLIS, que las diferentes formas de extensión ductal no constituyen un marcador específico que indique una forma más agresiva del tumor, pero sí que señala el valor de estas formas de extensión ductal desde un punto de vista diagnóstico del CL (1). En nuestra casuística, tal como indicábamos anteriormente, el 89,9 % de todas las formas de CL presentaban alguno de los patrones ductales señalados y tan sólo en 8 casos no se evidenció ninguno de ellos. Esto hace que tanto el patrón hiperplásico-sacular como la transformación pagetoide adquieran un alto valor orientativo desde el punto de vista diagnóstico, por cuanto que su presencia es indicativa de que en vecindad existe probablemente un foco de CL. Este valor orientativo-diagnóstico se ve confirmado cuando se analiza la especificidad de estas lesiones, y así Andersen (1) señala cómo revisando una larga serie de 3.300 biopsias mamarias no puede encontrar ningún caso en que la presencia de estas lesiones no se diera acompañada de un CL.

RESUMEN

En el carcinoma lobulillar, mamario tres formas de extensión tumoral han sido descritas, que no se confinan estrictamente al lobulillo glandular mamario. Son las células claras pagetoides adosadas a la membrana basal de pequeños conductos relacionados por algunos con microcalcificaciones, luego la afectación ductal en hoja de trébol o

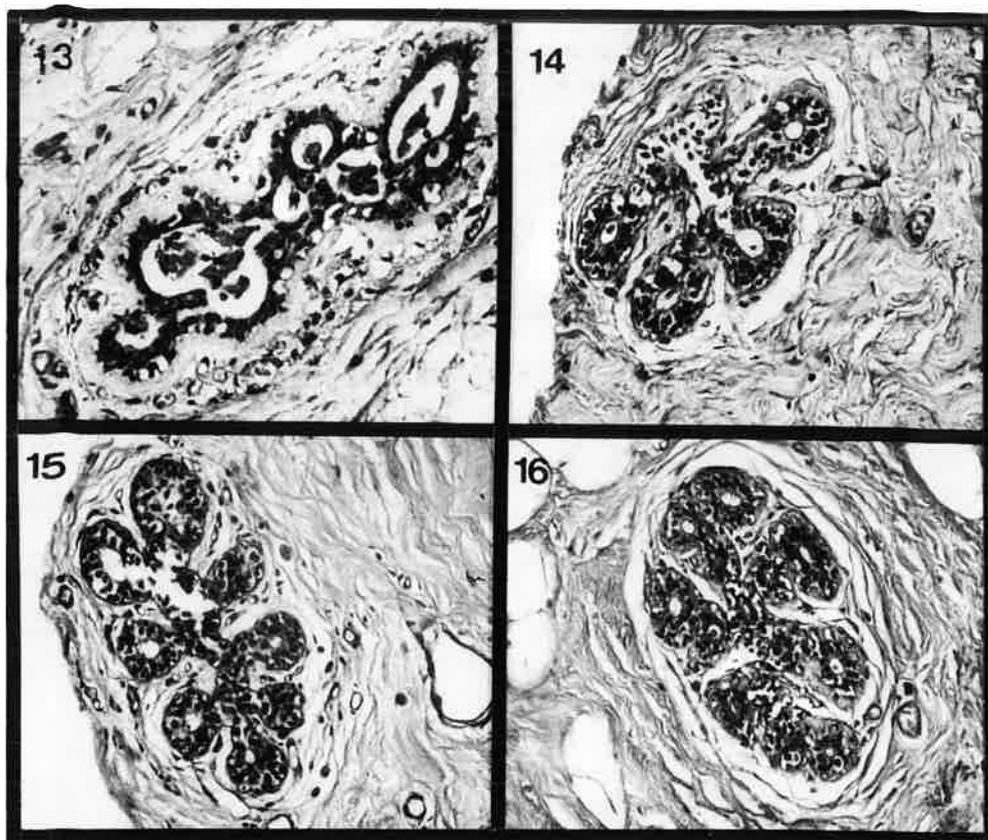


Fig. 13.—Imagen similar a la anterior pero en la que se asocia un cierto grado de esclerosis periductal. H-E 480 X.
 Fig. 14.—Patrón en hoja de trébol de Haagensen o hiperplásico-sacular en un ducto extralobular. H-E 480 X.
 Fig. 15 y 16.—Dos formas evolutivas del patrón hiperplásico sacular H-E 480 X.

en yemas sacciformes y las extensiones tumorales intraductales sólidas o papilares, que no siempre se delimitan netamente de las displasias mamarias.

Tanto para el significado diagnóstico de la lesión principal, como para la estimación de su valor pronóstico, nos interesaba revisar la frecuencia de estas alteraciones en 72 casos propios, de los cuales 29 eran carcinomas lobulillares "in situ", y 43 carcinomas lobulillares infiltrantes.

Las alteraciones mencionadas se encontraron en un 89,9%. El patrón hiperplásico sacular fue la más frecuente (82 y

67%), seguida por el hallazgo de células pagetoides (58 y 47%), sin poderse relacionar estas con microcalcificaciones. En tercer lugar quedó el patrón de extensión sólida intraductal (43 y 17%), el cual también en nuestro material puso problemas de diagnóstico diferencial con una epiteliosis o papilomatosis. La alta frecuencia de estos hallazgos asociados, corrobora su importancia diagnóstica cuando se encuentran aislados, ya que señalan la muy probable vecindad de un carcinoma lobulillar. En cambio no ha podido asegurarse ninguna conclusión pronóstica relativa a una agresividad biológica mayor o menor.

BIBLIOGRAFIA

1. ANDERSEN, J. A.: "Lobular Carcinoma In Situ of the Breast with Ductal Involvement. Frequency and Possible Influence on Prognosis". *Acta Pathol. Microbiol. Scand. Sect. A*, 82, 655-662, 1974.
2. DONEGAN, W. L. y PEREZ-MESA, C. M.: "Lobular Carcinoma - an Indication for Elective Biopsy of the Second Breast". *Ann. Surg.* 176, 178-187, 1972.
3. FECHNER, R. E.: "Epithelial Alterations in the Extra-lobular Ducts of Breast with Lobular Carcinoma". *Arch. Path.* 93, 164-171, 1972.
4. FISHER, E. R. y FISHER, B.: "Lobular Carcinoma of the Breast: An Overview". *Ann. Surg.* 185, 377-385, 1977.
5. FISHER, E. R.; GREGORIO, R. M.; REDMOND, C. y FISHER, B.: "Tubulolobular breast cancer: A variant of lobular invasive cancer". *Human Pathology*, 8, 679-683, 1977.
6. FOOTE, F. W. y STEWART, F. W.: "Lobular Carcinoma in Situ. A rare form of Mammary Cancer". *Am. J. Path.* 17, 491-496, 1941.
7. GADD, A. y AZZOPARDI, J. G.: "Lobular carcinoma of the breast: a special variant of mucin-secreting carcinoma". *J. Clin. Path.* 28, 711-716, 1975.
8. GERSHON-COHEN, J.; BERGER, S. M. y CURCIO, S. M.: "Breast Cancer with Microcalcifications: Diagnostic Difficulties". *Radiology*, 87, 613-622, 1966.
9. HAAGENSEN, C. D.: "Diseases of the Breast". W. B. Saunders. 2nd. Ed. Philadelphia, 1971.
10. HAAGENSEN, C. D.; LANE, N.; LATTES, R. y BODIAN, C.: "Lobular neoplasia (so-called lobular carcinoma in situ) of the breast". *Cancer*, 42, 737-769, 1978.
11. LATTES, R.: "Problemas diagnóstico en Patología Mamaria". Academia de Ciencias Médicas de Cataluña y Baleares. Asociación de Anatomía Patológica. Reuniones Científicas Internacionales. Barcelona, 1979.
12. MATEOS LOPEZ, V.; MATEOS OTERO, J.; MATEOS OTERO, V.; PERAL MARTINEZ, J. I. y MATEOS OTERO, J. J.: "Carcinoma lobulillar "in situ" de la mama". *Gaceta Médica de Bilbao*, 75, 161-165, 1978.
13. MURAD, T. M.: "Ultrastructure of ductular carcinoma of the breast (in situ and infiltrating lobular carcinoma)". *Cancer*, 27, 18-28, 1971.
14. OZELLO, L.: "Ultrastructure of Intra-Epithelial Carcinomas of the Breast". *Cancer*, 28, 1508-1515, 1971.
15. WARNER, N. E.: "Lobular Carcinoma of the Breast". *Cancer*, 23, 840-846, 1969.
16. WHEELER, J. E.; ENTERLINER, H. T.; ROSEMAN, J. M.; TOMASULO, J. P.; MCILVAINE, Ch. H.; FITT, W. Jr. y KIRSHENBAUM, J.: "Lobular Carcinoma "in situ" of the Breast. Long-Term Followup". *Cancer*, 34, 554-563, 1974.

Francisco J. Vera Sempere
 Profesor Adjunto interino de Anatomía Patológica,
 Cátedra de Histología y Anatomía Patológica de la
 Facultad de Medicina de Valencia.