

Tratamiento del carcinoma lobulillar *in situ* de la mama. Experiencia del Grupo de Estudios Mastológicos (GEMA)

C. Vázquez Albaladejo*, J. Díaz-Faes**, J.M. San Román Terán***, A. Tejerina****, J.M. Suárez Cueva***** y C. Sogo Manzano*****

*Instituto Valenciano de Oncología. **Hospital del INSALUD. León. ***Fundación Jiménez Díaz. Madrid. ****Centro de Patología Mamaria. Madrid. *****Hospital Valle del Nalón. Asturias. *****Hospital Juan Canalejo. La Coruña.

Resumen

Introducción. El carcinoma o neoplasia lobulillar *in situ* de la mama (CLIS) es una presentación tumoral, que se diagnostica mayoritariamente en mujeres premenopáusicas, en una frecuencia del 5 al 15%, y con una posibilidad de desarrollo de carcinomas infiltrantes sincrónicos o metacrónicos del 16 al 37%, de los cuales el 50% lo harán en la mama contralateral. Dada su baja frecuencia, se expone la experiencia del GEMA, así como las alternativas que se plantean en su terapéutica y seguimiento.

Pacientes y métodos. Se describen 61 pacientes estudiadas, el 70% entre los 31 y los 50 años, biopsiadas por nódulos sospechosos de neoplasias en el 42,6% de los casos y por microcalcificaciones agrupadas en el 22,9%. Tras el diagnóstico de CLIS, fueron tratadas por diferentes procedimientos quirúrgicos: 29 con tumorectomía simple, seis con resección ampliada, cuatro con tratamiento conservador, 16 con mastectomías, y seis con adenomastectomías con prótesis.

Resultados. Tras 39,7 meses, reapareció la enfermedad en la mama homolateral en 4 ocasiones, 2 carcinomas infiltrantes, un CLIS, y uno ductal *in situ*. Las 4 pacientes habían sido tratadas inicialmente mediante tumorectomía simple. En la mama contralateral se diagnosticaron 2 carcinomas ductales infiltrantes tras un intervalo de tiempo medio de 102 meses. Los 6 tumores fueron Tis-1 Nx-0.

Conclusiones. En la actualidad, la terapéutica del CLIS debe consistir en una reescisión quirúrgica, después de la biopsia diagnóstica, seguida de revisiones periódicas por el incremento de riesgo de aparición de carcinomas infiltrantes. Está por determinar si está indicado un tratamiento con tamoxifeno durante años, reservando técnicas más radicales como la adenomastectomía para pacientes muy seleccionadas tras proporcionarles una previa y puntual información.

Palabras clave: Carcinoma lobulillar *in situ*. Mastectomía. Adenomastectomía. Tumorectomía. Cuadrantectomía. Tamoxifeno.

Miembros del GEMA

A. Biete Solá. Hospital Clínic i Provincial. Barcelona.
P. Bolufer Gilabert. Hospital La Fe. Valencia.
J. Díaz-Faes. Hospital del INSALUD. León.
J. Gracia Marco. Hospital de Cabueñes. Gijón.
V. Guillem Porta. Instituto Valenciano de Oncología.
A. Lluch Hernández. Hospital Clínico. Valencia.
A. Ruibal Morell. Hospital General de Asturias. Oviedo.
J.M. San Román Terán. Fundación Jiménez Díaz. Madrid.
C. Sogo Manzano. Hospital Juan Canalejo. La Coruña.
A. Tejerina. Centro de Patología Mamaria. Madrid.
C. Vázquez Albaladejo. Instituto Valenciano de Oncología, y práctica privada.

Correspondencia: Dr. C. Vázquez Albaladejo.
Instituto Valenciano de Oncología (IVO).
Beltrán Báguena 8. 46009 Valencia.

Aceptado para su publicación el 10 de octubre de 1993.

TREATMENT OF LOBULILLAR BREAST CARCINOMA *IN SITU*. EXPERIENCE OF THE MASTOLOGY STUDY GROUP (GEMA)

Introduction. Lobulillar carcinoma or neoplasm *in situ* (LCIS) of the breast has been diagnosed mainly in premenopausal women. Its prevalence ranges between 5% an 15%, and it is associated with possible development of synchronous or metachronous infiltrating carcinomas in 16% to 37%; of these, 50% will occur in contralateral breast. Given the low incidence, the Mastology Study Group (GEMA) shares its experience and discusses the alternatives for therapy and follow-up in these cases.

Patients and methods. The report deals with 61 patients, 70% of whom were between 31 and 50 years of age, who underwent biopsy: 42.6% because of suspicious lymph nodes and 22.9% due to clustered microcalcifications. After being diagnosed as having LCIS, they were treated by different surgical procedures: 29 underwent simple tumor removal; 6, extensive resection; 4 recei-

ved conservative therapy; 16 underwent mastectomy and 6, adenomastectomy and prosthesis placement.

Results. After 39.7 months, disease reappeared in homolateral breast in some patients: 2 with infiltrating carcinomas, 1 with LCIS and 1, ductal carcinoma *in situ*. The 4 patients had initially been treated by simple tumor removal. Two infiltrating ductal carcinomas were diagnosed in contralateral breast after a mean interval of 102 months. These 6 tumors were Tis-1 Nx-0.

Conclusions. Present therapy for LCIS should consist of surgical re-excision after diagnostic biopsy, followed by periodic check-ups, due to the increased risk of infiltrating carcinoma. It is yet to be determined whether long-term tamoxifen treatment is indicated, leaving radical techniques, such as adenomastectomy, to be performed in carefully screened patients after having provided them with all the available information.

Key words: Lobular carcinoma *in situ*. Mastectomy. Adenomastectomy. Tumorectomy. Quadrantectomy. Tamoxifen.

Introducción

Los carcinomas mamarios *in situ* (CIS) son la expresión de trastornos celulares que acontecen en el compartimiento epitelial de la estructura glandular mamaria, tanto en el área secretora o lobulillar como en la excretora o ductal. Al no infiltrar la membrana basal ni haber invasión de la estroma, por no provocar colagenólisis ni angiogénesis, respetan los vasos y no producen embolias neoplásicas, lo que minimiza la posibilidad de metastatización. Sus características han sido estudiadas con gran interés, desde la primera descripción por parte de Broders en 1932. Algunos autores han considerado los CIS como un episodio intermedio hacia el carcinoma infiltrante^{1-3, 12}.

Existen dos formas claramente diferenciadas y con un tratamiento y pronóstico notablemente distintos: el carcinoma originado sobre los lobulillos terminales o carcinoma lobulillar *in situ* (CLIS), y el que aparece dentro de los conductos o carcinoma ductal *in situ* (CDIS).

Foote y Stewart describen en 1941, y por primera vez, el CLIS, también llamado carcinoma intraacinar, y en 1950, el mismo Stewart segrega el CDIS¹⁰. La agrupación dentro de los llamados carcinomas mínimos de Gallagher y Martin, está en la actualidad cuestionada por la distinta evolución que los tumores CIS muestran a largo plazo, y que es muy diferente a la de los infiltrantes, aunque éstos lo sean mínimamente⁴.

Según Haagensen, se trata de una alteración de la mujer premenopáusica, que regresa con la menopausia, y que no necesariamente evoluciona a carcinoma infiltrante. Como su calificativo de carcinoma puede inducir a la toma de decisiones terapéuticas inadecuadas, recomienda denominarlo neoplasia lobulillar. Fisher también duda con respecto de la significación de la palabra carcinoma, y prefiere considerarlo como un marcador de riesgo, antes que una auténtica neoplasia^{15, 23}.

Características

Incidencia

Ha representado del 1 al 14% de todos los cánceres de mama, aunque con el advenimiento de la mamografía y el mejor poder resolutivo de los equipos en la década de los ochenta, su incidencia ha ido en aumento progresivo si se compara con los

resultados de los programas de detección de hace 15 años. El mayor incremento se registra en pacientes entre los 40 a 54 años (del 4,6 al 13,1%), seguidas de las comprendidas entre 55 y 69 años (del 2,10 al 8,09%)^{5-7, 11}.

La edad media de presentación es de 43 a 47 años, con un rango de 20 a 80 años y se diagnostica habitualmente por biopsias de nódulos palpables sospechosos de neoplasias o de tumores benignos tales como fibroadenomas. Con menor frecuencia, se detectan tras estudios radioquirúrgicos de microcalcificaciones, que ocasionalmente no se encuentran en el interior del núcleo carcinomatoso sino junto al mismo, fruto de la distrofia de los lóbulos adyacentes^{13, 21, 37, 63, 70, 73}. En algunas series de biopsias por esta última causa, los diagnósticos de CIS llegan al 14,2%, de los que fueron CLIS el 1,3%. La asociación de las dos formas *in situ* (CLIS + CDIS) puede llegar al 34% de los carcinomas diagnosticados. Programas de detección precoz, como señala el American College of Surgeons, indican una progresión en el diagnóstico del 2 al 22%^{7, 8, 11, 34}.

En un porcentaje del 20 al 40% de los casos suelen aparecer carcinomas infiltrantes metacrónicos o sincrónicos; estos últimos pueden darse en el 4 al 6% en forma de carcinomas ocultos en otra parte de la mama, con la misma capacidad de metastatización axilar y diseminación que cualquier otro tumor. La existencia de estos micronúcleos infiltrantes podría ser una de las explicaciones de la aparición de recidivas locales posteriores, en forma de carcinomas invasivos^{9, 14, 21, 49, 64}.

Multicentricidad

Existe tradicionalmente la descripción, en el 70% de los casos, de focos multicéntricos incluso en las lesiones diagnosticadas como no palpables (Leis 70%; Powers 60 al 90%; Beute 70%; Carter y Smith 63%; Newman 93%). Estos hallazgos podrían llevar a suponer que toda terapia para el cáncer tanto invasivo como no invasivo, y que no incluya toda la mama, supone un tratamiento insuficiente. Pero esta multicentricidad no tiene confirmación en los informes patológicos habituales, y desde luego el índice de recidivas locales tras la tumorectomía no se corresponde con la descripción de los multifocos. Algunos autores la correlacionan con la existencia de patrones mamográficos tipo DY^{3, 16-19, 37, 39, 70}.

Bilateralidad

La bilateralidad es el mejor indicador de la posibilidad existente de que se desarrolle un carcinoma infiltrante en la segunda mama. También clásicamente se describe una incidencia media del 28% (Rosen 37%; Carter 39%; Leis 40%; Beute 50%; Rinberg 52%; Sonshine 67%). Las series que muestran un mayor porcentaje de bilateralidad son aquellas en las que por reconstrucciones posmastectomía la segunda mama fue extirpada mediante adenomastectomía, llegando a describirse neoplasia subclínica entre el 48% y el 60% de los casos^{3, 16, 20, 21, 22, 42, 70, 76}.

Pacientes y métodos

Se ha estudiado una serie histórica de 61 pacientes, diagnosticadas, tratadas y controladas por el Grupo de Estudios Mastológicos (GEMA). Las características de las pacientes en cuanto a edad, estado hormonal e historia familiar oncológica se detallan en la tabla I.

TABLA 1. Carcinoma lobulillar *in situ*. Serie GEMA

	Número	Porcentaje
Edad		
< 30	0	0
31-40	15	24,5
41-50	28	45,9
51-60	13	21,3
61-70	3	4,9
> 70	2	3,2
Estado hormonal		
Premenopáusicas	37	60,6
Perimenopáusicas	10	16,3
Postmenopáusicas	14	22,9
Antecedentes neoplásicos familiares		16,3
Mamarios	6	
Digestivos	2	
Ginecológicos	2	

TABLA 2. Características clínicas

	Número	Porcentaje
Forma de presentación		
Nódulos sospechosos	26	42,6
Nódulos no sospechosos	21	34,4
Microcalcificaciones	14	22,9
Citologías		
No efectuadas	45	
Clase II	3	
Clase IV	2	
Biopsias previas benignas	10	16,3
Receptores estrogénicos	12	19,6
Positivos	7	
Negativos	5	

TABLA 3. Tratamiento locorregional

	Número	Porcentaje
Biopsias		
Intraoperatorias	6	9,8
Diferidas	55	90,1
Tumorectomía	29*	
Tumorectomía ampliada	6	
Tratamiento conservador	4**	
Mastectomías	16***	
Adenomastectomías con prótesis	6	

* Ocho con radioterapia sobre mama; **tumorectomía ampliada + linfadenectomía axilar + radioterapia sobre mama; ***una simple, una radical ampliada, 14 radicales modificadas.

TABLA 4. CLIS. Evolución. Segundos tumores: mama (6 casos [9,8%]), otros (un caso [1,6%])

Localización	Edad primer tumor	Segundo tumor	Forma	Tratamiento	TNM	Intervalo (meses)
MH1	40	CDI	Nódulo	MRM	pT ₁ N ₀ M ₀	50
MH2	41	CDI	Nódulo	MRM	pT ₁ N ₀ M ₀	43
MH3	44	CDIS	Nódulo	TC	pTisN ₀ M ₀	24
MH4	64	CLIS	Microsc.	TA	pTisN _x M ₀	42
MC1	48	CDI	Nódulo	MRM	pT ₁ N ₀ M ₀	84
MC2	47	CDI	Nódulo	TC	pT ₁ N ₀ M ₀	120
OL	50	Cerviz		CIR+RT		41

MH: mama homolateral; MC: mama contralateral; OL: otras localizaciones; CIR: cirugía; RT: radioterapia; CDI: carcinoma ductal infiltrante; CDIS: carcinoma ductal *in situ*; CLIS: carcinoma lobulillar *in situ*.

El diagnóstico histológico de CLIS se constató como lesión única en todas las piezas quirúrgicas, en el sentido de que se excluyeron los casos en que se encontraba asociado a otra lesión maligna tanto a CDIS como a carcinomas infiltrantes. Tampoco se recogió ningún caso en que estuviera asociado a tumores benignos.

El motivo de la biopsia quirúrgica y el consiguiente diagnóstico fue la presencia de nódulos en el 77% de los casos, y microcalcificaciones, en el 22,9%. Algunas enfermas ya habían sufrido previamente intervenciones con diagnósticos de benignidad sobre la misma mama (16,3%). La práctica de punción citológica sobre el área sospechosa, en el 8,1% de los casos, así como la cuantificación de la tasa de receptores hormonales en sólo el 19,6%, son circunstancias infrecuentes para este tipo de tumores (tabla 2).

La forma de realizar la biopsia quirúrgica en cuanto a si fue intraoperatoria o diferida, es un dato que dé alguna forma homogeneiza la muestra, al ser mayoritaria la segunda modalidad pero, en cambio, el tratamiento local es muy distinto, fruto de las diversas tendencias que han sido predominantes en un momento dado y dependiendo de las distintas escuelas (tabla 3).

Resultados

Aunque el estudio histológico no confirmó las tasas de multicentricidad referidas en la literatura, en los 10 casos en los que se extirpó una parte significativa de la glándula (resecciones ampliadas y cuadrantectomías) y en los 22 en los que se resecó la totalidad de la misma (mastectomías y adenomastectomías), se diagnosticaron focos multicéntricos en 10 pacientes, lo que supone el 30%.

La linfadenectomía axilar completa, o al menos de los niveles I y II, no demostró que el CLIS sea capaz de producir diseminación linfonodal axilar. Se realizó en 21 ocasiones, estando siempre libres de tumor, con una media de ganglios resecaados de 13,3 (rango, 2-26).

Los segundos tumores, posteriores o metacrónicos, ya sea en la misma mama o en la contralateral se detectaron en 7 pacientes (11, 4%), tras un intervalo libre de enfermedad de 85 meses de media (rango, 2-276) (tabla 4).

La recaída homolateral se produjo en 4 pacientes (6,5%), y lo hizo en forma de CLIS en un caso, en otro como CDIS y en dos como carcinoma ductal infiltrante, tras un período libre de enfermedad de 39 meses de media. La reaparición del tumor en la mama se sospechó por la presencia de nódulos o microcalcificaciones, lo que coincide con la forma de aparición del tumor primario. El tratamiento inicial en los 4 casos había sido tumorectomía simple. Como tratamiento de las recaídas, en una

paciente se efectuó rerresección, en otra tratamiento conservador, consistente en tumorectomía ampliada, linfadenectomía axilar y radioterapia sobre el volumen mamario, y en dos, mastectomía radical modificada.

En la mama contralateral se detectaron 2 carcinomas ductales infiltrantes, después de 102 meses de intervalo medio de seguimiento del CLIS, y se trataron con mastectomía y tratamiento conservador, respectivamente. La supervivencia actual de la serie es del 100%, tras 25 meses de seguimiento medio después del segundo tumor.

Discusión

El aspecto que mayor interés suscita en el CLIS es el que se refiere a su posible evolución y su tratamiento primario, una vez que se ha demostrado que la incidencia de tumores malignos mamarios homo o contralaterales es muy superior a lo esperado dentro de la población general.

Evolución

Tras 17 años de media de seguimiento, después del diagnóstico histológico, diversos autores detectaron la aparición de carcinomas en un 16 al 37% de las pacientes, sobre la base de la evolutividad de posibles lesiones *in situ* multicéntricas o del propio epitelio mamario sano. Si existen, además, gruesos quistes, esta posibilidad aumenta hasta 7 veces la de la población normal y llega hasta 11 veces, si existe historia familiar. Pero en el 50% de los casos el cáncer aparece en la segunda mama, lo que representa el mismo riesgo de haber padecido un carcinoma infiltrante en la primera. El pronóstico de los carcinomas desarrollados en estas circunstancias es semejante al de cualquier otro, ya que tumores considerados como iniciales tienen ganglios axilares afectados en el 27% de los casos^{23, 24, 27-30, 40, 48}.

Nuestra experiencia en 61 pacientes ofrece cifras menores en el riesgo de contraer cáncer infiltrante de la mama homo o contralateral (4 pacientes), lo que supone el 6,5%, pero el seguimiento es solamente de 120, 84, 50 y 43 meses, respectivamente, lo que supone algo más de 6 años de media, muy lejos de lo aportado por otros autores. Coincide, no obstante, en que el riesgo es mayor en pacientes en la cuarta década de la vida (44 años de media). Sí es evidente que el seguimiento clínico y mamográfico es la alternativa adecuada, y permite el diagnóstico temprano de las recaídas. Entre éstas, las homolaterales se diagnosticaron en forma de dos *in situ* (CLIS y CDIS), y dos infiltrantes en la fase de T₁N₀. La segunda mama presentó 2 carcinomas infiltrantes, también diagnosticados en el mismo estadio.

La posibilidad de predecir el futuro y posible desarrollo de un carcinoma infiltrante no existe, puesto que no existen elementos histológicos que lo puedan indicar. Únicamente se ha descrito un mayor riesgo en aquellos casos en los que existía diferenciación apocrina, hiperplasia atípica o gran extensión del CLIS en la muestra. También se ha analizado la excreción urinaria de andrógenos, sin que se obtengan datos concluyentes^{27, 32, 50}.

Otros trabajos han intentado correlacionar sin éxito la expresión de amplificación de oncogenes, como el *C-erbB-2*, con la posibilidad de poder indicar la evolución a un carcinoma infiltrante⁷¹. Con estudios morfométricos, se han encontrado valores nucleares mayores en los carcinomas lobulares infiltrantes que

en los CLIS, pero sin que a este dato pueda dársele valor predictivo⁷⁴.

Se trata de un marcador de riesgo real, porque el cáncer invasor aparecerá en el 20 al 30% de los casos, más aún si se diagnostica en la mama contralateral de pacientes ya tratada de un carcinoma infiltrante. También es, por tanto, un indicador de riesgo de aparición de un carcinoma metacrónico de segunda mama, siendo la mamografía el mejor método de vigilancia, aunque no existe la certeza de si un control más estricto podrá descubrir el cáncer en etapa curable^{28, 37, 77}.

Por ello, aunque la historia natural del CLIS no está aclarada totalmente, es evidente que las pacientes que lo han padecido tienen 9 veces más posibilidades de contraer un carcinoma infiltrante y 11 veces más de morir de cáncer de mama^{30, 31, 57}.

Tratamiento

La forma de efectuar la biopsia es importante para establecer el diagnóstico histológico. Si se lleva a cabo el estudio intraoperatorio, existe una gran dificultad hasta la inclusión en parafina en dos tercios de los casos. Únicamente el 38% de los CDIS y prácticamente un 0% de los CLIS se diagnostican de esta forma. Por ello, se ha recomendado que las intervenciones deben programarse en dos tiempos, para que el cirujano tenga la posibilidad de decidir el tratamiento adecuado^{36, 65}. En la experiencia del GEMA, la mayor parte de las pacientes fueron diagnosticadas de forma diferida (90%), y en sólo 6 ocasiones se informó de forma intraoperatoria, aunque en ninguna se tomó una decisión de tratamiento inmediata.

En un planteamiento estrictamente teórico, no habría justificación para la mastectomía unilateral, por la bilateralidad. Y el hecho de que se trate de un proceso microscópico multifocal y difuso conllevaría que su futuro no se modifique con la simple escisión del núcleo tumoral^{9, 30, 49}.

Por ello, se han utilizado tradicionalmente multitud de combinaciones terapéuticas, desde la simple observación tras la biopsia, hasta la rescisión, pasando por la cuadrantectomía, mamoplastia de reducción, mastectomía subcutánea, mastectomía simple, con o sin vaciamiento axilar, y mastectomía radical modificada, con o sin reconstrucción inmediata^{9, 25, 37, 38, 44, 49, 60}. Estas técnicas reseccionistas, en mayor o menor grado, son consecuencia de la posibilidad existente de desarrollar un carcinoma infiltrante en el 33% de los casos, aun 10 años después de efectuado el diagnóstico biopsico⁴⁰.

Pero aunque también la mastectomía total se ha justificado por la multicentricidad o por la posible asociación de un carcinoma oculto mínimamente invasivo, lo que llevaría a una alta tasa de recidivas locales, lo más cierto es que dada la escasa frecuencia con que en la realidad éstas se producen, la práctica de esta estrategia llevaría a un gran número de mastectomías innecesarias^{23, 57}.

De ahí que se plantee una alternativa menos mutilante: la adenomastectomía o mastectomía subcutánea, que considera que con la escisión de la mayor parte del tejido mamario se reducen considerablemente las posibilidades de desarrollar un carcinoma en la evolución. Pero la aparición de éste, en los restos glandulares, ha hecho disminuir el interés por esta técnica. No obstante, se pueden realizar múltiples consideraciones acerca de la cantidad de glándula mamaria que cada autor reseca en la intervención, de las técnicas empleadas y, en definitiva, si el hallazgo tumoral fue efectuado con motivo del análisis del tejido resecaado con motivo de una mastopexia, mamoplastia

de reducción, o adenomastectomías de la segunda mama, en procesos de reconstrucción posmastectomía^{23, 29, 39, 40, 66}.

Supone un compromiso razonable entre la mastectomía y la tumorectomía, al eliminar el 90% del tejido mamario y podría indicarse en pacientes con diagnóstico de CLIS, y antecedentes de cáncer de mama familiar, preferentemente en la premenopausia, gran cantidad de biopsias previas, patrón mamográfico de alto riesgo, y dificultad de seguimiento. En definitiva, es una estrategia alternativa a efectuar revisiones clinicoradiológicas periódicas de acuerdo con la paciente^{41-43, 52-56, 62, 66, 67, 76}.

Diversas revisiones retrospectivas corroboran el hecho de que no existe diferencia alguna en la supervivencia utilizando los distintos procedimientos quirúrgicos y que el control local es aceptable si se practica una rescisión quirúrgica tras la biopsia diagnóstica^{23, 35, 39, 51, 57, 68, 72, 73, 75}.

En la serie del GEMA, los 2 casos de segundos tumores infiltrantes, así como los otros dos *in situ* (CLIS y CDIS) que aparecieron en la masa homolateral, fueron tras tumorectomía diagnóstica simple. Esto supone, en nuestra experiencia, que toda alternativa quirúrgica mayor de esta técnica podría ser aceptable, ya que ha evitado la recaída homolateral. Pero parecen excesivas técnicas como la mastectomía o el tratamiento conservador, por lo que al menos la rescisión ampliada sería una de las alternativas a tener en cuenta.

Al informar el BCDDP³³ de que la posibilidad de afectación axilar puede ser del 2%, aun en ausencia de enfermedad invasiva, se ha recomendado la mastectomía simple con biopsia axilar baja, asociando o no la biopsia de la segunda mama⁴⁹. Otros autores creen que el muestreo o la linfadenectomía axilar no son necesarios si se practica mastectomía, reservándola para los casos en los que se efectúa sólo la biopsia mamaria, para mayor seguridad de diagnóstico de un posible carcinoma oculto^{26, 30, 39, 45, 61}.

La linfadenectomía axilar, en la experiencia del GEMA, se muestra innecesaria, toda vez que en los 21 casos en la que fue efectuada los ganglios fueron negativos. Esta opinión es extensiva a la práctica de cualquier estudio de extensión, así como a la utilización de radioterapia.

Por otra parte, existen ciertos datos de orden clínico que abogan en favor de una posible hormonodependencia, tales como la regresión con la menopausia, la alta carga en receptores de estrógenos en los pocos casos en los que se puede practicar dicha determinación y una cierta sensibilidad a los antiestrógenos. También algunos estudios histológicos e histoquímicos son indicativos, como el que indica que la carga de ADN y ploidía sea semejante a la del endometrio y tiroides, y el que la cantidad de receptores de estrógenos en sus formas infiltrantes sea también muy alta.

De cualquier forma, la toma de estrógenos está contraindicada y ya existen en desarrollo algunos trabajos aleatorizados con la utilización de tamoxifeno. La revisión de series muy amplias de pacientes posmenopáusicas, intervenidas de un cáncer unilateral de mama, ha significado la frecuencia del carcinoma primario de segunda mama, separándolas en dos grupos: aquellas que recibieron o no recibieron tamoxifeno durante 2 a 5 años tras la cirugía, sin otro tratamiento endocrino. El resultado indica una reducción en la aparición de cáncer contralateral a favor de las que lo habían recibido. Este beneficio fue mayor en los primeros 2 años, aunque se mantuvo durante más de 10 desde la cesación del tratamiento. Un metaanálisis de más de 10.000 pacientes indicó que el tamoxifeno como medicación adyuvante en el cáncer de mama redujo la aparición del carcino-

ma contralateral primario hasta el 1,6% frente al 2,4% del grupo control que no recibió tratamiento. Se produjo, por tanto, un descenso del 35% del riesgo de contraer un carcinoma primario de segunda mama. La experiencia con el uso de radioterapia es muy escasa y no resulta concluyente^{9, 25, 44, 23, 26, 46, 47, 58, 59, 66, 69}.

Por tanto, aunque no está todavía suficientemente aclarado el hecho de saber si se trata o no de una verdadera neoplasia, es evidente que su tratamiento ha cambiado desde que ya no se considera una presentación tumoral que necesariamente vaya a evolucionar a la invasión, aunque no dispongamos de elementos histológicos predictivos de esa posible evolución. Son pacientes de mayor riesgo de degeneración neoplásica aquellas en las que se produce la asociación del CLIS con antecedentes familiares de cáncer de mama, en madre o hermana, lo que puede ser de gran interés para las decisiones terapéuticas.

Supondría una estrategia correcta para el tratamiento del CLIS, que tras considerar que el tumor no es un cáncer en sí mismo, sino que es un auténtico marcador de riesgo de cáncer de mama para el futuro de la paciente, pudieran desarrollarse formas de tratamiento no quirúrgico que, de base hormonal, o de cualquier otra manera, impidan el posible desarrollo de tumores infiltrantes. En la actualidad, el mantener una postura expectante con revisiones periódicas, tras la exéresis quirúrgica ampliada, puede considerarse razonable siempre y cuando la paciente consienta informadamente esta alternativa.

Bibliografía

1. Lagios MD. Carcinoma canalicular *in situ*: cuadro patológico y tratamiento. Clin Quir North Am 1990; 4:861-879.
2. Fisher ER. Importancia del estudio histopatológico en las consideraciones biológicas, diagnósticas, pronósticas y terapéuticas del cáncer mamario. Clin Quir North Am 1984; 6:1.093-1.114.
3. Shield AMA. Clinical treatise on disease of the breast. Londres: McMillan and Co. Ltd., 1898; 313.
4. Gallagher HS, Martin JE. An orientation to the concept of minimal breast cancer. Cancer 1971; 28:1.505-1.507.
5. Smart CR, Meyers MH, Gkieckler LA. Implication for SEER data on breast cancer management. Cancer 1978; 41:787-789.
6. Rosner D, Bedwari RN, Vana J. Non invasive breast carcinoma. Results of a National Survey breast carcinoma by the American College of Surgeons. Ann Surg 1980; 192:139-147.
7. Silverstein MJ, Gammagani P, Rosser RJ. Hoodedwire directed breast biopsy and overpenetrated mammography. Cancer 1987; 59:715-722.
8. Poole JR. Occult lesions of the breast. Surg Gynecol Obstet 1986; 163:107-110.
9. Hutter R. The management of patients with lobular carcinoma *in situ* of the breast. Cancer 1984; 53:798-802.
10. Foote FW, Stewart FW. Lobular carcinoma *in situ*: A rare form of mammary cancer. Am J Pathol 1941; 17:491-495.
11. Simar MS, Schwartz DG, Martino S. Trends in the diagnosis of *in situ* breast. Cancer in the Detroit Metropolitan area, 1973-1987. Cancer 1992; 69:466-469.
12. Broders AC. Carcinoma *in situ* contrasted with benign penetrating epithelium. JAMA 1932; 99:1.670-1.672.
13. Ferrando J, Fuster E, Salvador I. Neoplasia lobular en fibroadenoma mamario. A propósito de un caso de carcinoma lobular *in situ*. Rev Senol Patol Mam 1991; 4:157-159.
14. Hutter RP. The influence of pathologic factors on breast cancer management. Cancer 1980; 46:961-976.
15. Fisher ER, Sass R, Fisher B. Pathologic findings from the National Surgical Adjuvant Breast Project (Protocol 6). Cancer 1986; 57:197-208.
16. Leis HP. Currents methods for biopsy and treatment of potentially curable breast cancer. Int Surg 1990; 75:1-7.
17. Schwartz G, Patchesky A, Feig S. Multicentricity of non palpable breast cancer. Cancer 1980; 45:2.819-2.916.

18. Newman W. In situ lobular carcinoma of the breast. Report of women with 32 cancers. *Ann Surg* 1963; 157:591-594.
19. Powers RWO, Brien PH, Kreutner A. Lobular carcinoma in situ. *J Surg Oncol* 1980; 13:269-273.
20. Carter D, Smith RL. Carcinoma in situ of the breast. *Cancer* 1977; 40:1.189-1.191.
21. Rosen PP, Senie R, Schottenfeld D. Non invasive breast carcinoma: Frequency of unsuspected invasion and implication for treatment. *Ann Surg* 1979; 189:377-382.
22. Sunshine JA, Meseley HS, Fletcher WS. Breast carcinoma in situ. A retrospective review of 112 cases with a minimum 10 years follow-up. *Am J Surg* 1985; 150:44-49.
23. Haagensen CD, Lane N, Lattes R. Lobular neoplasia (so-called lobular carcinoma in situ) of the breast. *Cancer* 1978; 42:737-741.
24. Gump FE. Enfermedades premalignas de la mama. *Clin Quir North Am* 1984; 6:1.068-1.077.
25. Fentiman IS. The treatment of in situ breast cancer. *Acta Oncol* 1989; 28:923-926.
26. Swain SM. Lobular carcinoma in situ: incidence, presentation guidelines treatment. *Oncology* 1989; 3:35-40.
27. Tulusan AH. Lobular carcinoma in situ and its relation to invasive breast cancer. En: Zander J, Baltzer J, editores. *Early breast cancer*. Berlín: Springer Verlag, 1985; 48-51.
28. Ashjikari R, Huvos AG, Urban JA. Infiltrating lobular carcinoma of the breast. *Cancer* 1973; 31:110-116.
29. Andersen JA. Lobular carcinoma in situ. A long term follow up in 52 cases. *Acta Pathol Microbiol Scand* 1974; 82:519-522.
30. Rosen PP, Liberman PH, Braun DW. Lobular carcinoma in situ of the breast: detailed analysis of 99 patients with average follow-up of 24 years. *Amer J Surg Path* 1978; 2:225-251.
31. Hartmann WH. Minimal breast cancer. *Cancer* 1984; 53:681-684.
32. Harris M, Howell A, Chrissohov M. A comparison of the metastasis pattern of infiltrating lobular carcinoma and infiltrating ductal carcinoma of the breast. *Br J Cancer* 1984; 50:23-26.
33. Report of the Working Group to Review the NCI/ACS Breast Cancer Detection Demonstration Projects. *J Natl Cancer Inst* 1979; 62:641-643.
34. Franceschi D, Crowe J, Zollinger R. Breast biopsy for calcifications in non palpable breast lesions. A prospective study. *Arch Surg* 1990; 125:170-173.
35. Farrow JH. Current concepts in the detection and treatment in the earliest of the early breast cancer. *Cancer* 1970; 25:458-477.
36. Newman W. Lobular carcinoma of the female breast. Report of 73 cases. *Ann Surg* 1966; 164:305-314.
37. Pera C, Capdevila-Torra J, León J. Carcinoma lobular de la mama. *Med Clin (Barc)* 1972; 58:102-107.
38. Gump FE. Carcinoma lobulillar in situ. Cuadro patológico y tratamiento. *Clin Quir North Am* 1990; 4:881-891.
39. Hutter RVP, Foote FW. Lobular carcinoma in situ: Long term follow-up. *Cancer* 1969; 24:1.081-1.084.
40. Muller A. Subcutaneous mastectomy: surgical indications and pathologic anatomic. *Geburtschilfe-Frauenheikd* 1988; 48:687-693.
41. Rinberg A, Palmer B, Linell F. The contralateral breast at reconstructive surgery after breast cancer operation: a histological study. *Breast Cancer Res Treat* 1982; 2:151-161.
42. Eugene OR. Prophylactic mastectomy with immediate reconstruction. En: Gant TD, Vasconce LO, editores. *Postmastectomy reconstruction* (2.ª ed.). Baltimore: Williams and Wilkins, 1988; 125-149.
43. Rosen PP, Braun DW, Kinne DE. The clinical significance of the pre-invasive breast carcinoma. *Cancer* 1980; 46:919-925.
44. Frykberg FR, Santiago F, Betsill W. Lobular carcinoma in situ of the breast. *Surg Gynecol Obstet* 1987; 164:285-301.
45. Rutquist LE, Cedermarck B, Glas U. Contralateral primary tumors in breast cancer. Patients in a randomized trial of adjuvant tamoxifen therapy. *J Natl Cancer Inst* 1991; 83:1.299-1.306.
46. Rutquist LE, Cedermarck B, Glas U. Contralateral primary tumors in breast cancer. Patients in a randomized trial of adjuvant tamoxifen therapy. *J Natl Cancer Inst* 1991; 83:1.299-1.306.
47. Nayfield SG, Karp JE, Ford LG. Potential role of tamoxifen in prevention of the breast cancer. *J Natl Cancer Inst* 1991; 83:1.450-1.459.
48. Webber BL, Heise H, Neifeld JP. Risk of subsequent contralateral breast carcinoma in a population of patients with in situ breast carcinoma. *Cancer* 1981; 47:2.928-2.932.
49. Rosen PP, Braun DW, Lingholm B. Lobular carcinoma in situ of the breast: preliminary results of treatment by ipsilateral mastectomy and contralateral breast biopsy. *Cancer* 1981; 47:813-819.
50. Bulbrook RD, Hayward JL. Abnormal urinary steroid excretion and subsequent breast cancer: a prospective study in the island of Guernsey. *Lancet* 1967; 1:519-522.
51. Morris DM, Walker AP, Cocker DC. Lack of efficacy of xeromammography in preoperatively detecting lobular carcinoma in situ of the breast. *Breast Cancer Res Treat* 1982; 1:365-367.
52. Tulusan AH, Egger H, Schneider MH. A contribution to the natural history of breast cancer: lobular carcinoma in situ: its relation to breast cancer. *Arch Gynecol* 1982; 231:219-226.
53. Benfield JR, Fingerhut AG, Warner NE. Lobular carcinoma of the breast: a therapeutic proposal. *Arch Surg* 1969; 99:129-131.
54. Daveis RP, Nora PF, Kooy RG. Experience with lobular carcinoma of the breast: emphasis on recent aspects of management. *Arch Surg* 1979; 114:485-488.
55. Goodnight JE, Quagliana M, Morton DL. Failure of subcutaneous mastectomy to prevent the development of breast cancer. *J Surg Oncol* 1984; 26:198-201.
56. McKenna RJ. Applied cancer prevention in practice. *Cancer* 1983; 51:2.430-2.439.
57. Dupont WD, Page DL. Relationship to previous breast cancer. En: Stoll BA, editor. *Women at high risk to breast cancer*. Boston: Kluwer Academic Publishers, 1989; 47-56.
58. Eusebi V, Pich A, Macchiolatti E. Morpho-functional differentiation in lobular carcinoma of the breast. *Histopathology* 1977; 1:301-314.
59. Rosen PP, Mendez-Botet CJ, Niesselbaum JS. Pathological review of the breast lesions analyzed for oestrogen receptor protein. *Cancer Res* 1975; 35:3.187-3.194.
60. Kinne DW. Surgical management of clinically early breast cancer. *Cancer* 1984; 53:685-690.
61. Heyden CW. Tratamiento de las lesiones premalignas o histológicamente dudosas. En: Gallagher HS, editor. *Cáncer de mama precoz. Detección y tratamiento*. Serie AC de Oncología. Madrid: Editorial AC, 1978; 173-176.
62. Snyderman RK. Tratamiento de las lesiones premalignas o histológicamente dudosas. En: Gallager HS, editor. *Serie AC de Oncología*. Madrid: Editorial AC, 1978; 173-176.
63. Hutter RVP, Snyder RE, Lucas JC. Clinical and pathological correlation with mammography finding in lobular carcinoma in situ. *Cancer* 1974; 33:349-357.
64. Wanebo HJ, Huvos AG, Urban JA. Treatment of minimal breast cancer. *Cancer* 1974; 33:349-357.
65. Contesso G. Le role du pathologiste dans le traitement des cancers du sein. En: Garbay M, Durand JC, editores. *Les traitements des cancers du sein*. Paris: Edit. Masson, 1985; 4-5.
66. Blondon J, Lefranc LP. Traitements des cancers intrapitheliaux. En: Garbay M, Durand JC, editores. *Les cancers du sein au stade apparemment curable*. Paris: Edit. Masson, 1985; 173-185.
67. Giordano JM. Lobular carcinoma in situ: incidence and treatment. *Cancer* 1977; 31:105-109.
68. Schwartz GF, Feig SA, Rosenberg AL. Staging and treatment of clinically occult breast cancer. *Cancer* 1984; 53:1.379-1.382.
69. Bur ME, Zimarowski MI, Schinitt SI. Eutropen receptor. Immunohistochemistry in carcinoma in situ of the breast. *Cancer* 1992; 69:1.174-1.181.
70. Beute BI, Kalisher L, Hutter RV. Lobular carcinoma in situ of the breast: clinical, pathologic and mammographic features. *Am J Roentgenol* 1991; 157:257-265.
71. Porter PL, Garcia R, Moe R. C-erb-2 oncogene protein in situ and invasive lobular breast neoplasia. *Cancer* 1981.
72. Graham MD, Lakani S, Gaset IC. Breast conserving surgery in the management of in situ breast carcinoma. *Eur J Surg Oncol* 1991; 17:258-264.
73. Díaz NM, Palmar IO, DeDivitt RW. Carcinoma arising within fibroadenomas of the breast. A clinicopathologic study of the 105 patients. *Am J Clin Pathol* 1991; 95:614-622.
74. Maiorana A, Nigrisoli E, Sannicola C. Proliferative lesions of the breast lobular. A morphometric analysis. *Pathologica* 1990; 82:271-277.
75. Salvadori B, Bartoli C, Zurrada S. Risk of invasive cancer in women with lobular carcinoma in situ of the breast. *Eur J Cancer* 1991; 27:35-37.
76. Rinberg A, Palmer B, Linell F. Bilateral and multifocal breast carcinoma. A clinical and autopsy study with special emphasis on carcinoma in situ. *Eur J Surg Oncol* 1991; 17:20-29.
77. Donovan AJ. Bilateral breast cancer. *Surg Clin North Am* 1990; 70:1.141-1.149.