

## CÁNCER LOBULILLAR INVASIVO DE LA MAMA EXPERIENCIA EN EL SERVICIO ONCOLÓGICO HOSPITALARIO IVSS

JOSEPMILLY PEÑA, JOSÉ MUÑOZ, LEIDER CAMPOS, TATIANA FANDIÑO, YANIRA VUOLO, ÁLVARO GÓMEZ, JUAN C RODRÍGUEZ, YASMÍN VELÁSQUEZ

SERVICIO ONCOLÓGICO HOSPITALARIO DEL IVSS, CARACAS, VENEZUELA

### RESUMEN

**OBJETIVO:** Presentar incidencia, estadios y manejo del carcinoma lobulillar de mama en un servicio oncológico. **MÉTODO:** Se revisaron en forma retrospectiva, 253 historias médicas con diagnóstico de cáncer lobulillar de mama, tratadas en el Departamento de Patología Mamaria, en el período comprendido entre enero 1990 diciembre 2010. **RESULTADOS:** El carcinoma lobulillar representó el 8,43 % de todos los casos evaluados. La mediana de edad fue de 51 años. El 85,4 % no tuvo antecedentes familiares de cáncer de mama, 72,7 % fueron posmenopáusicas, 39,9 % se ubicó en el cuadrante supero externo de la mama. Siendo la mastectomía radical modificada tipo Madden (49,8 %) la intervención quirúrgica más frecuente, seguida de la mastectomía parcial oncológica más disección axilar en 28,8 %. El 36,75 % de los pacientes se presentaron en estadios II y III, de los cuales 22,9 % y 20,9% fueron IIA y IIIA respectivamente. La multicentricidad, multifocalidad y bilateralidad estuvo en 9,1 % 14,6 % 9,5 % respectivamente. El 69,6 % fueron receptores positivos. Doce pacientes de toda la muestra examinada tuvieron recurrencia local (4,7 %). Dos de estos pacientes presentaron multifocalidad. El intervalo libre de enfermedad y la sobrevida promedio de los pacientes estudiados fue de 50,22 y 58 meses respectivamente. **CONCLUSIÓN:** En nuestra serie el cáncer lobulillar infiltrante es el segundo en frecuencia, a pesar de su patrón de infiltración y expresión radiológica, el tratamiento multidisciplinario debe ser el mismo que en un carcinoma ductal.

**PALABRAS CLAVE:** Cáncer, mama, lobular, cirugía, conservadora.

### SUMMARY

**OBJECTIVE:** To present incidence, stage and the management of the breast lobular carcinoma in an oncological service. **METHOD:** We reviewed in retrospective form, 253 medical stories with lobular breast cancer diagnosis, treated in the department of breast pathology, in the period from January 1990-December 2010. **RESULTS:** The lobular carcinoma represented the 8.43 % of all evaluated cases. The median age was 51 years old. The 85.4 % did not have a family history of breast cancer, 72.7 % were in postmenopausal status, and 39.9 % was located in the superior quadrant external of the breast. The radical mastectomy modified type Madden (49.8 %) were the most frequent surgery, followed by the partial mastectomy oncological surgery with axillary dissection in 28.8 % of the cases. The 36.75 % of the patients were in stage II and III which 22.9 % and 20.9 % were IIA and IIIA respectively. The multicentricidad, multiplicity and the bilateralism were 9.1 % 14.6 % and 9.5 % respectively. The 69.6 % of the patients were positive receptors. Twelve patients from the entire sample examined had local recurrence (4.7%). Two of these patients presented multiple focuses. The disease free super life and the medial interval survival of the patients in our study were averaged of 50.22 and 58 months respectively. **CONCLUSION:** In our series infiltrating lobular cancer is second in frequency, despite their infiltration and radiological expression pattern; multidisciplinary treatment should be the same as ductal carcinoma.

**KEYWORDS:** Cancer, breast, lobular, surgery, preserved.

---

Recibido: 23/01/2016 Revisado: 05/05/2016

Aceptado para publicación: 25/06/2016

Correspondencia: Dra. Josepmilly Peña C. Servicio Oncológico Hospitalario IVSS. Calle Dr. Alejandro

---

---

Calvo Lairat. El Cementerio, Caracas, Venezuela.

Tel:04166316160. E-mail: josepmillyp@hotmail.com

---

## INTRODUCCIÓN

**E**l término de carcinoma lobular infiltrante fue utilizado por Foot y Stewart en 1946, y representa del 5 % al 15 % de todos los cánceres de mama<sup>(1-4)</sup>, a pesar de esto, es el segundo en incidencia después del carcinoma ductal infiltrante<sup>(5-8)</sup>. Se caracteriza histológicamente por invadir el estroma en forma lineal, adoptando las células neoplásicas una disposición en fila india alrededor de los acinos y ductos terminales. Esta neoplasia se ha asociado con mayor frecuencia de multifocalidad, multicentricidad<sup>(4,9)</sup> y bilateralidad pudiendo llegar esta última hasta un 26 %<sup>(4,10,11)</sup>. Sus características histológicas con tendencia a la infiltración difusa, escasa reacción fibrótica, escasa clínica, el limitado valor de las exploraciones complementarias en las fases iniciales de la enfermedad muchas veces hacen difícil el diagnóstico<sup>(4)</sup> por estas y otras razones el tratamiento preconizado hasta hace 10 años solía ser más agresivo, contraindicando para algunos autores la cirugía conservadora. Sin embargo, se ha demostrado que el tratamiento quirúrgico conservador más la radioterapia empleando los mismos criterios que en el carcinoma ductal, se obtienen los mismos resultados en cuanto a sobrevida y recidiva.

## MÉTODO

Se revisaron en forma retrospectiva, 273 historias médicas con diagnóstico de cáncer lobulillar de mama, tratadas en el Departamento de Patología Mamaria, en el período comprendido entre enero 1990 y diciembre 2010; de las cuales se excluyeron 20 pacientes por no iniciar, asistir únicamente a la primera consulta o no continuar el tratamiento en el hospital. De las 253 pacientes

con diagnóstico de adenocarcinoma lobulillar infiltrante (CLI), se utilizó la clasificación de TNM de la AJCC del 2010<sup>(12)</sup>, (se reacomodaron los estadios retrospectivamente). Los receptores estrogénicos fueron tomados como positivos por métodos cualitativos y posteriormente cuantitativos en vista de la evolución a través de los años del procesamiento de los mismos por inmunohistoquímica. La terapia conservadora de la mama consistió en la mastectomía parcial oncológica, disección axilar de los niveles I y II, seguidos de radioterapia a la mama con un *boost* al área del tumor primario. El tiempo de seguimiento fue determinado tomando en cuenta la fecha de la última evaluación clínica registrada en la historia. El período libre de enfermedad fue calculado, desde la fecha del primer tratamiento hasta la última evaluación clínica o recaída de la enfermedad. El tipo de estudio realizado es descriptivo para los datos relacionados.

## RESULTADOS

Un total de 253 pacientes con cáncer lobulillar de mama fueron evaluados. La edad promedio de los pacientes estudiados fue de 52,74 años (rango de 25 a 88 años). La media fue 51 años. El rango de edad más frecuente fue entre los 41 a 50 años con 76 pacientes (30 %), no se encontraron hombres con diagnóstico de carcinoma lobulillar, el 14,6 % de las pacientes tuvieron historia familiar de cáncer de mama, el 72,7 % fueron posmenopáusicas. En más de la mitad de nuestros pacientes el tumor se ubicó en la mama izquierda, siendo el cuadrante súpero externo (CSE) la localización más frecuente con 39,9 %.

Dentro de sus variantes histológicas han sido descritas: sólida, alveolar, mixta, pleomórficas, y clásica, siendo esta última la más frecuente, como lo observado en nuestra serie donde representa el 92,1 %. Los carcinomas lobulillares de la

mama se caracterizan porque en su mayoría el estado de los receptores estrógenos son positivos, como lo observado en nuestra revisión: 69,9 %. La oncoproteína Cerb2neu fue expresada solo en el 11,1 % de las pacientes, cabe destacar que un 42,7 % esta no fue reportada, recordemos que este es un estudio retrospectivo, y a pesar que incluye la última década (2000-2010), la variación en relación con la cuantificación, y el procesamiento de la misma ha mejorado directamente proporcional a la importancia de esta oncoproteína en los últimos 10 años; lo cual explicaría el alto porcentaje de ausencia en nuestro estudio. Al realizar el estadiaje clínico de los tumores de mama basados en la clasificación TNM del AJCC de 2010 <sup>(12)</sup> se encontró que el 36,75 %, de las pacientes fueron estadio II y III de los cuales 22,9 % fueron IIA, y el 20,9 % fueron IIIA. El promedio de tamaño pre y pos quirúrgico fue de 40,65 cm y 31,8 cm respectivamente con un rango que varió de 0 mm a 110 mm para el posterior a cirugía.

La intervención quirúrgica más frecuente fue la mastectomía radical modificada tipo Madden que se realizó en 49,8 % de las pacientes seguida de la mastectomía parcial oncológica más disección axilar 28,8 %. Se ha de notar que de los 32,8 % pacientes a quienes se les practicó inicialmente mastectomías parciales oncológicas 5,5 % tuvieron márgenes positivos, por lo que se les realizó mastectomía total al 2,4 %, ampliación de márgenes 2 %, al 1,2 % se le realizó mastectomía radical modificada tipo Madden esta paciente le habían practicado una mastectomía parcial oncológica en otro centro; otra paciente que se le había practicado una mastectomía radical modificada tenía margen profundo que fue reportado como positivo y recibió radioterapia y la última paciente no fue operada porque era un estadio IV y se realizó una mastectomía parcial oncológica para control local. Solo 3,6 % pacientes se le practicó una linfadenectomía selectiva de ganglio centinela,

(el protocolo en nuestro hospital se inicia en el año 2001); los procedimientos parecieran pocos al comparar con la cantidad de pacientes que resultaron ser un estadio I (16,2 %) y un estadio IIA (PT2N0M0) (16,2 %) en la clasificación posoperatoria, de los cuales 14,2 % estadio I y 14,2 % IIA representando un 28,4 % de pacientes que se les realizó la disección axilar siendo pacientes N0; probablemente por el patrón de infiltración difusa, generalmente sin expresión radiológica, los falsos positivos en la palpación axilar, y la revisión retrospectiva desde hace 20 años hayan influido en estos resultados. Se realizó la disección axilar a 217 pacientes, siendo el promedio de ganglios disecados de 12,01 con un rango que varió de 0 a 40 ganglios, el promedio de ganglios positivos fue de 2,44, sin dejar de mencionar que el 5,5 % de los pacientes no se les realizó cirugía (bien sea por ser estadio IV, porque no regresaron a su control o por progresión de enfermedad). Otras de las características estudiadas en el carcinoma lobulillar de la mama es la multicentricidad, multifocalidad y bilateralidad esta se evidencia en nuestra serie en un 9,1 % 14,6 % y 9,5 % pacientes respectivamente.

Las pacientes recibieron tratamiento con quimioterapia primaria y/o adyuvante según el estadio de la enfermedad, 52,6 % de las pacientes recibieron radioterapia posoperatoria, del 32,4 % de pacientes que fueron sometidas a mastectomía parcial oncológica el 26,9 % recibió radioterapia posoperatoria solo el 5,5 % no la recibió; el cáncer de mama localmente avanzado ocupó el primer lugar en frecuencia junto con el estadio II representando cada uno 36,75 %, sin embargo, el 10,7 % de los estadios III no recibió radioterapia posoperatoria algunas causas están reportadas como domicilio lejano, edad de la paciente, referencias a otro centro o simplemente no regresaron; de la misma manera observamos la evolución de los esquemas de quimioterapia que incluyeron ciclofosfamida, metrotexate,

fluoracilo, adriamicina, taxano, hasta la utilización de anticuerpos monoclonales; el 20,6 % y el 64 % de las pacientes recibieron quimioterapia pre y posoperatoria respectivamente, con esto nos damos cuenta como los estadios III aumentaron de un 23,3 % a un 36,75 % en el estadiaje posquirúrgico, a expensas del número de ganglios positivos. El 61,7 % de las pacientes recibieron tratamiento hormonal. El tipo de hormonoterapia aplicada en el 52,2 % de los pacientes fue el tamoxifen solo o con tratamiento secuencial con exemestane, letrozol, 52,96 % pacientes de los 69,6 % con receptores estrógenos positivos recibieron tratamiento con hormonoterapia.

Doce pacientes de toda la muestra examinada tuvieron recurrencia local (4,7 %). Ninguno de estos pacientes tuvo márgenes positivos ni fueron multicéntricos; dos pacientes presentaron multifocalidad una de ellas a los 16 meses después le es diagnosticado un cáncer intraductal en la mama contralateral; 9 pacientes tuvieron recurrencia local a la mama (de estas 4 lo hicieron en un cuadrante diferente al tumor inicial); 3 recurrencias a la pared, 8 de esas pacientes con recurrencia local se les practicó una mastectomía total, dos de ellas con reconstrucción inmediata, el resto recibió radioterapia y/o quimioterapia; 3 pacientes de las que tuvieron recurrencia presentaron metástasis óseas. La incidencia de metástasis a distancia fue de 28,9 % (73 pacientes), de estas el 22,5 % desarrollaron metástasis en el transcurso de la enfermedad y el 6,3 % (16 pacientes) ingresaron con diagnóstico de estadio IV, solo el 16,6 % presentaron metástasis única siendo los órganos más afectados hueso y pulmón, 2,37 % presentó carcinomatosis peritoneal.

El intervalo libre de enfermedad (ILE) promedio de los pacientes estudiados fue de 50,22 meses (rango de 2 a 342 meses). La supervivencia global se cuantificó con un promedio en 58 meses (rango de 3 a 342 meses).

## DISCUSIÓN

El CLI representa del 5 % al 15 % de todos los cánceres de mama, es el segundo en frecuencia después del carcinoma ductal, sus dos características distintivas son la citología y el patrón de infiltración<sup>(12,13)</sup>, dentro de sus variantes se describen: la sólida, alveolar, histiocítica, túbulo-lobular<sup>(14,15-17)</sup>, pleomórficas, células en anillo de sello y clásica, siendo esta última la más frecuente; el CLI clásico está compuesto por células pequeñas con características citológicas idénticas a la del carcinoma lobulillar *in situ* (CLIS): núcleos regulares redondos y lisos y con luces intra-citoplasmáticas aisladas<sup>(14,15)</sup>, estas células infiltran en una sola hilera y con frecuencia rodean a los acinos y ductos (patrón de “blanco de tiro”). El diagnóstico de patrón clásico o puro del CLI, se realiza cuando estas dos características aparecen combinados y representa la variedad más frecuente de CL, con menos frecuencia encontramos la variedad de células en anillo de sello con morfología idéntica al tracto gastrointestinal su patrón de crecimiento infiltrativo, discontinuo de células epiteliales pequeñas y medianas, a veces con moco intracitoplasmático<sup>(16-21)</sup>, o la variedad pleomórfica donde la atipia nuclear, los nucléolos prominentes con o sin actividad mitótica son características, en estos dos últimos su comportamiento biológico tiende a ser más agresivo. En nuestra revisión observamos que el 92,1 % fue reportado como patrón clásico, tan solo el 5,5 % variedad pleomórfica. Se describe que menos del 5 % de los carcinomas invasivos pueden no clasificarse como ductal o lobular con certeza y son catalogados como tipo mixto; sin embargo, a través de la inmunohistoquímica con el anticuerpo agonista de la cadherina E, preferiblemente en combinación con CK34BE12 (contaje de citokeratina de alto peso molecular) podemos hacer el diagnóstico, siendo el primero negativo en caso de neoplasia lobular y CLI y el

último fuertemente positivo en caso de las NL y menos positivos en el CLI, estos nos podrían ayudar a la clasificación de los carcinomas primarios de la mama <sup>(19,21,22)</sup>.

Si bien es cierto que autores como Sastre-Garau y col., Weiss y col., y Wicks y col. <sup>(23-25)</sup>, reportan que el CLI ocurre en mujeres mayores de 60 al compararlas con el cáncer ductal, con un promedio de 56 años, otros reportes no reproducen estas estadísticas, siendo la mediana de presentación en nuestro estudio de 51 años y el rango de edad más frecuente fue entre los 41 a 50 años con 76 pacientes (30 %). Esta neoplasia se ha relacionado con una mayor frecuencia de multifocalidad, multicentricidad, reflejando la capacidad de transformación que ocurre independientemente en más de un foco del epitelio mamario, simultáneo o en diferentes tiempos <sup>(26)</sup>. En nuestra serie fue de un 14,6 % (37 pacientes), 9,1 % (23 pacientes) respectivamente lo cual es comparable a los resultados obtenidos en la literatura internacional <sup>(23,26,27)</sup>. En la serie publicada por Fisher y col. <sup>(28)</sup> realizada en el NSABP4 observaciones concernientes a la multicentricidad en el cáncer de mama, reporta hasta un 54 %, de la misma manera muchos estudios demuestran un aumento de riesgo en el cáncer de mama contralateral, en mujeres tratadas por carcinoma lobular infiltrante, los reportes van desde 5 % 26% <sup>(11,23,29,30)</sup>. Dixon y col. <sup>(31)</sup>, reportan 103 pacientes con carcinoma lobular infiltrante, donde la incidencia de bilateralidad fue de 20 %, a diferencia de nuestra serie que representó un 9,5 % (24 pacientes).

Cuando se revisa la literatura encontramos que el tratamiento quirúrgico en pacientes con CLI es controversial debido a sus características clínicas y patológicas, hay quienes se atreven a mencionarlo como biológicamente distinto cuando se compara con un carcinoma ductal; esas características histológicas con tendencia a la infiltración difusa, la escasa reacción fibrótica, la clínica y el limitado valor de las exploraciones

complementarias en las fases iniciales de la enfermedad, son parte de los factores que dificultan el diagnóstico; de hecho se describe que el tamaño al momento del diagnóstico es mayor al compararlo con el carcinoma ductal, Yeatman y col. <sup>(4)</sup> reportan un promedio de 3,2 cm vs. 2,2 cm, en otro el 19 % era de 5 cm, en nuestra revisión el tamaño promedio posquirúrgico fue de 31,57 cm; por estas y otras razones el tratamiento preconizado hasta hace 10 años solía ser más agresivo, contraindicando para algunos autores la cirugía conservadora, quienes no apoyan esta última, coinciden que la infiltración del estroma y del tejido adiposo sin producir un tumor definido en la mayoría de los casos, puede ser la razón del alto porcentaje de márgenes positivos reportado en las diversas series que oscila en un rango de 18 % a 63 % <sup>(32-35)</sup>; al quedar carga tumoral después de una lumpectomía, un ejemplo de esto lo encontramos en el estudio prospectivo iniciado en el año 1987-2005 por Jobsen y col. <sup>(36)</sup>, en Holanda donde se estudiaron los márgenes de 330 pacientes con diagnóstico de CLI, a las cuales se le realizó tratamiento preservador y el 30 % de los mismos reportó positivo (carcinoma invasivo o carcinoma *in situ* en el margen con tinta), y de esas: 33 re-escisiones presentaron carcinoma infiltrante, CDIS o ambas; no debemos olvidar que nos referimos al CLI donde la multifocalidad, multicentricidad y los factores ya anteriormente mencionados pueden desempeñar un papel crucial a la hora de decidir el tratamiento preservador. Anwary col. <sup>(37)</sup>, recomiendan la mastectomía para enfermedad multifocal diagnosticada pre o posoperatoriamente independientemente sean márgenes libres (después de una cirugía conservadora), en nuestro estudio 5,5 % tuvieron márgenes positivos, sin embargo, hay que destacar que al 61,7 % de nuestras pacientes se les practicó una mastectomía lo que coincide con la mayoría de los reportes y de esta última solo el 0,4 % (una paciente) presentó margen positivo.

Actualmente la presencia de CLIS en los

márgenes de la lumpectomía es considerado irrelevante; algunos investigadores <sup>(38,39)</sup> describen que al encontrar en la pieza operatoria CLI y CLIS aumenta riesgo de eventos que tienden a ocurrir en el seguimiento y esto se traduciría en un aumento de riesgo en desarrollar un nuevo primario en la mama. En la víspera de la época actual todavía existen variedad de reportes acerca del tratamiento del CLI. Si bien es cierto, que hay autores que contraindican la cirugía preservadora convirtiendo la mastectomía en el tratamiento de elección; otros como Holland y col., Dutoir y col., Warneke y col. <sup>(9,10,32)</sup>, reportan que no hay diferencia significativa en el porcentaje de recurrencia local entre lumpectomía y mastectomía, Anwar y col. <sup>(36)</sup> comparan la recurrencia local entre las pacientes que se realiza una lumpectomía y las mastectomizadas, siendo mayor en el primer caso. Cabe destacar que muchas de las investigaciones incluyen estudios retrospectivos, revisiones de diversos números de paciente, y actualmente la mamografía digital, el ultrasonido mamario y la resonancia magnética, nos permite un diagnóstico preoperatorio más exacto a la hora de decidir el tipo de cirugía.

Está más que demostrado que factores como los márgenes, presencia de carcinoma *in situ*, invasión linfovascular, tamaño y el tratamiento adyuvante afectan la recurrencia local cuando hablamos de cirugía conservadora (mastectomía parcial oncológica+ radioterapia), pero cuando nos referimos a CLI la multifocalidad, multicentricidad, el patrón de infiltración difusa del tejido mamario, la alta tasa de márgenes positivos encontradas en algunas de las series va directamente proporcional a las tasas de recurrencias que varían de 3 % a 42 % <sup>(4,9,10,40-43)</sup>. Incluso, hay autores que llegan a describir que hace más de 10 años no era política en algunos centros la re-escisión en pacientes con márgenes focales positivos <sup>(44,45)</sup>; de la misma manera ya hay reportes que señalan la relación entre la edad y el estado del margen con respecto al control

local, señalando algunos autores como punto de cohorte 40 o 50 años, en el estudio holandés <sup>(36)</sup> los márgenes positivos con CLIS aumentaron la tasa de recurrencias solo para las mujeres menores de 50 años.

El estado ganglionar, el tamaño del tumor, el estadio de la enfermedad, el grado, la invasión vascular, son factores predictivos para la sobrevida libre de enfermedad (SLE) y sobrevida global (SG) en el cáncer de mama. Pestalozzi y col. <sup>(46)</sup> compararon 767 pacientes con diagnóstico de CLI vs. 8 607 pacientes con CDI tratados en diferentes estudios clínicos entre 1978 a 2002, ellos encontraron que los pacientes con CLI fueron de mayor edad, los tumores más grandes, mejor diferenciados, receptores estrogénicos positivos y la mastectomía fue la intervención quirúrgica más frecuente; lo más interesante de este estudio fue que la SLI y la SG cambió a medida que aumentaba el tiempo de seguimiento; ambas fueron mejor en el cáncer lobulillar, cuando se comparó con el CDI durante los primeros 6 a 10 años, pero después de los 10 años la sobrevida fue mejor en el CDI.

Una de características interesantes del CLI es el patrón de diseminación metastásica con preferencia a las vísceras y al peritoneo, baja incidencia al pulmón y pleura y mayor incidencia al hueso, al tracto gastrointestinal o/ y ginecológico <sup>(23,47)</sup>, en nuestro estudio las metástasis a peritoneo representaron tan solo un 2,3 %, siendo las más frecuentes a nivel óseo. El promedio de sobrevida global de nuestra revisión fue de 58 meses.

El CLI constituye una entidad clínica distinta del cáncer de mama. El 36,7 % de nuestras pacientes fueron cánceres de mama localmente avanzados, la escasa reacción fibrótica, la clínica y el limitado valor de las exploraciones complementarias en las fases iniciales de la enfermedad; son parte de los factores que dificultan el diagnóstico de CLI; sin embargo, el tratamiento multidisciplinario debe ser el

mismo que en un carcinoma ductal. En nuestro estudio la mastectomía se realizó en más de la mitad de nuestras pacientes, como lo descrito por la mayoría de los autores, no obstante la cirugía conservadora debe realizarse en pacientes seleccionadas cumpliendo los criterios para la preservación mamaria.

Nuestra revisión tiene limitaciones, en contexto que no contamos con un registro de tumores digital, este se inició en el año 2000, algunas historias se encuentran en archivo muerto, a donde no podemos acceder, por lo que no se descarta un sub-registro.

## REFERENCIAS

- Pierson K, Wilkinson EJ. Malignant neoplasia of the breast: Infiltrating carcinomas. En: Bland KI, Copeland EM, editores. *The Breast*. Filadelfia, PA:WB Saunders Co.; 1991.p.193-209.
- Miller N, McPherson K, Jones L, Vessey M. Histopathology of breast cancer in younger women in relation to use of oral contraceptives. *J Clin Path*. 1989;42(4):387-390.
- Rosen PP. The pathology of invasive breast carcinoma. En: Harris JR, Hellman S, Henderson JC, Kinne DW, editores. *Breast Diseases*. 2ª edición. Filadelfia PA: JB Lippincott; 1991.p.245-296.
- Hussien M, Lioe TF, Finnegan J, Spence RA. Surgical treatment for invasive lobular carcinoma of the breast. *The Breast*. 2003;12(1):23-35.
- Schroen AM, Wobbes T, van der Sluis RF. Infiltrating lobular carcinoma of the breast detected by screening. *Br J Surg*. 1998;85(3):390-392.
- Tavassoli FA. Infiltrating carcinoma: Common and familiar special types. En: Tavassoli FA, editor. *Pathology of the Breast*. 2ª edición. EE.UU: Appleton & Lange; 2001.p.401-480.
- Winchester DJ, Chang HR, Graves TA, Menck HR, Bland KI, Winchester DP. A comparative analysis of lobular and ductal carcinoma of the breast: Presentation, treatment, and outcomes. *J Am Coll Surg*. 1998;186(4):416-422.
- Mersin H, Yildirim E, Gulben K, Berberoglu. Is invasive lobular carcinoma different from invasive ductal carcinoma? *Eur J Surg Oncol*. 2003;29(4):390-395.
- Holland PA, Shah A, Howell A, Baildam AD, Bundred NJ. Lobular carcinoma of the breast can be managed by breast conserving therapy. *Br J Surg*. 1995;82(10):1364-1366.
- Du Toit RS, Locker AP, Ellis IO, Elston CW, Nicholson RL, Robertson JFR, et al. An evaluation of differences in prognosis, recurrence patterns and receptor status between invasive lobular and other invasive carcinomas of the breast. *Eur J Surg Oncol*. 1991;17(3):251-257.
- Baker RR. Unusual lesions and their management. *Surg Clin North Am*. 1990;70(4):963-975.
- Edge S, Byrd D, Compton C, Fritz A, Greene F, Trotti A, editores. *AJCC Cancer Staging Manual*. 7ª edición. Nueva York, NY: Springer-Verlag; 2010.
- Donegan WL, Perez-Mesa CM. Lobular carcinoma and indication for elective biopsy of the second breast. *Ann Surg*. 1972;176(2):178-187.
- Battifora H. Intracytoplasmic lumina in breast carcinoma: A helpful histopathologic feature. *Arch Pathol*. 1975;99(11):614-617.
- Quincy C, Raitt N, Bell J, Ellis IO. Intracytoplasmic lumina: A useful diagnostic feature of adenocarcinomas. *Histopathology*. 1991;19(1):83-87.
- Fechner ER. Histologic variants of infiltrating lobular carcinoma of the breast. *Hum Pathol*. 1975;6(3):373-378.
- Martinez V, Azzopardi JG. Invasive lobular carcinoma of the breast: Incidence and variants. *Histopathology*. 1979;3(6):467-488.
- Frost AR, Terahata S, Yeh IT, Siegel RS, Overmoyer B, Silverberg SG. The significance of signet-ring cells in infiltrating lobular carcinoma of the breast. *Arch Pathol Lab Med*. 1995;119(1):64-68.
- Moinfar F. *Essential of diagnostic breast pathology. Invasive lobular carcinoma*. Berlin: Springer-Verlag Berlin Heidelberg; 2007.
- Frolik D, Caduff R, Varga Z. Pleomorphic lobular carcinoma of the breast: Its cell kinetics, expression of oncogenes and tumour and classical infiltrating lobular carcinomas. *Histopathology*. 2001;39(5):503-513.
- Fujiwara M, Horiguchi M, Mori S, Yokoyama K, Horiguchi H, Fukazawa M, et al. Histiocytoid breast carcinoma: Solid variant of invasive lobular carcinoma with increased expression of both E-cadherin and CD 44 epithelial variant. *Pathol Int*. 2005;55(6):353-459.

22. Fisher ER, Gregorio RM, Redmond C, Fisher B. Tubule-lobular invasive breast cancer: A variant of lobular invasive carcinoma. *Hum Pathol.* 1977;8(6):679-683.
23. Sastre-Garau X, Jouve M, Asselain B, Vincent-Salomon A, Beuzebec P, Dorval T, et al. Infiltrating lobular carcinoma of the breast. Clinicopathologic analysis of 975 cases with reference to data on conservative therapy and metastatic patterns. *Cancer.* 1996;77(1):113-120.
24. Weiss ML, Fowble BL, Solin J, Tien Yeh I, Schultz DJ. Outcome of conservative therapy for invasive breast cancer by histologic subtype. *Int J Radiat Oncol Biol Phys.* 1992;23(5):941-947.
25. Wicks K, Fisher CJ, Sentiman IS. Breast cancer history and age. *J Pathol.* 1992;167:139A.
26. Lesser ML, Rosen PP, Kinne DW. Multicentricity and bilaterally in invasive breast carcinoma. *Surgery.* 1982;91(2):234-240.
27. Di Costanzo D, Rosen PP, Gareen I, Franklin S, Lesser M. Prognosis in infiltrating lobular carcinoma. An analysis of "classical" and variant tumours. *Am J Surg Pathol.* 1990;14(1):12-23.
28. Fisher ER, Gregorio R, Redmond C, Vellios F, Sommers SC, Fisher B. Pathologic findings from the national surgical adjuvant breast project (protocol 4): Observations concerning the multicentricity of mammary cancer. *Cancer.* 1975;35(1):247-325.
29. Holland PA, Shah A, Howell A, Baildam AD, Bundred NJ. Lobular carcinoma of the breast can be managed by breast conserving therapy. *Br J Surg.* 1995;82(10):1364-1366.
30. Baker RR. Unusual lesions and their management. *Surg Clin North Am.* 1990;70(4):963-975.
31. Dixon JM, Anderson TJ, Page DL, Lee D, Duffy SW, Stewart HJ. Infiltrating lobular carcinoma of the breast: An evaluation of the incidence and consequence of bilateral disease. *Br J Surg.* 1983;70(9):513-516.
32. Warneke J, Berger R, Johnson C, Stea D, Villar H. Lumpectomy and radiation treatment for invasive lobular carcinoma of the breast. *Am J Surg.* 1996;172(5):496-500.
33. Moore MM, Borossa G, Imbrie JZ, Fechner RE, Harvey JA, Slingluff CL Jr, et al. Association of infiltrating lobular carcinoma with positive surgical margins after breast-conservative therapy. *Ann Surg.* 2000;231(6):877-882.
34. Salvadori B, Biganzoli E, Veronesi P, Saccozzi R, Rilke F. Conservative surgery for infiltrating lobular breast carcinoma. *Br J Surg.* 1997;84(1):106-109.
35. Rakha EA, El-Sayed ME, Powe DG, Green AR, Habashy H, Grainge MJ, et al. Invasive lobular carcinoma of the breast: Response to hormonal therapy and outcomes. *Eur J Cancer.* 2008;44(1):73-83.
36. Jobsen J, Riemersma S, Van der Palen J, Ong F, Jonkman A, Struikmans H. The impact of margin status in breast-conserving therapy for lobular carcinoma is age related. *Eur J Surg Oncol.* 2010;36(2):176-181.
37. Anwar I, Down S, Rizvi S, Farooq N, Burge A, Morgan A, et al. Invasive lobular carcinoma of the breast: Should this be regarded as a chronic disease? *Int J Surg.* 2010;8(5):346-352.
38. Pereira H, Pinder SE, Sibbering DM, Galea MH, Elston CW, Blamey RW, et al. Pathological prognostic factors in breast cancer. IV: Should you be a type or a grader? A comparative study of two histological prognostic features in operable breast carcinoma. *Histopathology.* 1995;27(3):219-226.
39. Sasson AR, Fowble B, Hanlon AL, Torosian MH, Freedman G, Boraas M, et al. Lobular carcinoma in situ increases the risk of local recurrence in selected patients with stages I and II breast carcinoma treated with breast conservative surgery and radiation. *Cancer.* 2001;91(10):1862-1869.
40. Mate TP, Carter D, Fischer DB, Hartman PV, McKhann C, Merino M, et al. A clinical and histopathologic analysis of the results of conservation surgery and radiation therapy in stage I and II breast cancer. *Cancer.* 1986;58(9):1995-2002.
41. Kurtz JM, Jacquemier J, Torhorst J, Spitalier JM, Amalric R, Hünig R, et al. Conservation therapy for breast cancers other than infiltrating duct carcinoma. *Cancer.* 1989;63(8):1630-1635.
42. Nemoto T, Patel JK, Rosner D, Dao TL, Schuh M, Penetrante R. Factors affecting recurrence in lumpectomy without irradiation for breast cancer. *Cancer.* 1991;67(8):2079-2082.
43. Silverstein MJ, Lewinsky BS, Waisman JR, Gierson ED, Colburn WJ, Senofsky GM, et al. Infiltrating lobular carcinoma: Is it different from infiltrating duct carcinoma? *Cancer.* 1994;73(6):1673-1677.
44. Jobsen JJ, van der Palen J, Ong F, Meerwaldt JH. The value of a positive margin for invasive carcinoma in breast conservative treatment in relation to local recurrence is limited to young women only. *Int J Radiat Oncol Biol Phys.* 2003;57(3):724-731.
45. Jobsen JJ, van der Palen J, Ong F, Meerwaldt JH. Differences in outcome for positive margins in a large

- 
- cohort of breast cancer patients treated with breast-conserving therapy. *Acta Oncol.* 2007;46(2):172-180.
46. Pestlozzi BC, Zahrieh D, Allon E, Gusterson BA, Price KN, Gelber RD, et al. Distinct clinical and prognostic features of infiltrating lobular carcinoma of the breast: Combined results of 15 International Breast Cancer Study Group Clinical Trials. *J Clin Oncol.* 2008;26(18):3006-3014.
47. Borst MJ, Ingold JA. Metastatic patterns of invasive lobular versus invasive ductal carcinoma of the breast. *Surgery.* 1993;114(4):637-642.