

MONOGRAFÍA

PATOLOGÍA MAMARIA BENIGNA Y SU RELACIÓN CON EL CÁNCER DE MAMA

Valeria Romina Valko

RESUMEN

El siguiente artículo se ocupa de reconstruir las relaciones entre las lesiones mamarias benignas y el cáncer de mama. Para ello, define la patología mamaria benigna a partir de la clasificación de Dupont y Page, donde se distinguen tres tipos de lesiones según el riesgo de desarrollar cáncer de mama posteriormente. Las lesiones no proliferativas, que no presentan un aumento del riesgo; las lesiones proliferativas sin atipia, con un riesgo levemente incrementado de 1,5 a 2,0 veces mayor que la población general; y las lesiones proliferativas con atipia, con un riesgo de 3,5 a 5,0 veces más. En cada caso se describe tratamiento, seguimiento y forma de disminuir el riesgo, según corresponda. Se introduce el término neoplasia intraepitelial de mama. Por último, se analizan distintos factores que modifican el riesgo en combinación con la patología mamaria benigna.

Palabras clave

Patología mamaria benigna. Riesgo de cáncer de mama. Neoplasia intraepitelial de mama.

SUMMARY

The following article deals with rebuilding relationships between benign breast lesions and breast cancer. To do this, define benign breast disease from the classification of Dupont and Page, distinguishes three types of lesions according to the risk of developing breast cancer later. Nonproliferative lesions do not exhibit an increased risk; proliferative lesions without atypia, with a slightly increased risk of 1.5 to 2.0 times greater than the general population; and proliferative lesions with atypia, with a risk of 3.5 to 5.0 times. In each case, is described the treatment, monitoring and way of reducing the risk. The term intraepithelial neoplasia breast is introduced. Finally, various factors that modify the risk in combination with benign breast disease are discussed.

Key words

Benign breast disease. Risk of breast cancer. Breast intraepithelial neoplasia.

INTRODUCCIÓN

La mama humana es capaz de generar una enorme variedad de alteraciones, pero sólo unas cuantas tienen relevancia como factores de riesgo o precursor del cáncer de mama. Distintos investigadores, en múltiples lugares del mundo se han encargado de estudiar y realizar el seguimiento de pacientes a las que se les ha realizado el diagnóstico de una lesión correspondiente a una patología benigna. Así han surgido clasificaciones que diferencian a estas lesiones según el riesgo de presentar un cáncer invasivo posterior, y así poder tranquilizar a la paciente, hacer seguimiento estricto o tratamiento específico según el riesgo.

El siguiente texto se encarga de realizar una descripción de las patologías mamarias benignas, previa clasificación de las mismas según los criterios de Page y Dupont en:

- Lesiones no proliferativas, donde se describirán los quistes, cambio apocrino papilar, calcificaciones relacionadas con el epitelio, hiperplasia moderada de tipo normal; estas lesiones no presentan un riesgo incrementado posterior de cáncer de mama.
- Lesiones proliferativas sin atipia, donde se describirán la hiperplasia ductal moderada, el papiloma intraductal, la adenosis esclerosante, fibroadenomas, cicatriz radiada; estas pacientes presentan un ligero incremento del riesgo de presentar un posterior cáncer de mama que es de 1,5 a 2,0 veces mayor con respecto al resto de la población.
- El siguiente grupo es el de las hiperplasias atípicas, que incluyen la hiperplasia ductal atípica y la hiperplasia lobulillar atípica, con un incremento sustancial del riesgo de desarrollar cáncer de mama, que es 3,5 a 5,0 veces más que la población de referencia; también se describirá la atipia epitelial plana.

Se desarrollarán los conceptos de neoplasias intraepiteliales, incluyendo la neoplasia lobulillar

intraepitelial, describiendo al carcinoma lobulillar in situ, a la hiperplasia lobulillar atípica y a la neoplasia ductal intraepitelial, describiendo aquí a la hiperplasia ductal atípica y al carcinoma ductal in situ.

Se describirá el concepto introducido por Welling y Jensen hace 30 años, donde coloca a las lesiones preneoplásicas en un modelo evolutivo hacia el cáncer de mama. Según este modelo el origen de las neoplasias mamarias estaría en la unidad ductolobulillar terminal normal, y evolucionan a una serie de estadios más anormales: hiperplasia, atipia, carcinoma in situ y cáncer invasivo.

Además de la clasificación histológica, otras características influyen en el riesgo de estas lesiones benignas y serán descriptas en el presente texto.

PATOLOGÍA MAMARIA BENIGNA

Definición

El término trastornos benignos de la mama, abarca a un grupo heterogéneo de alteraciones del tejido mamario, las cuales no tienen la capacidad de diseminarse, que pueden responder a mecanismos de tipo hormonal, a factores externos, a hábitos nutricionales y que pueden presentarse como una masa palpable, como una alteración no palpable detectada en un estudio por imagen o como un hallazgo imprevisto en un estudio histológico. Esta gran variedad de lesiones no cancerosas se puede clasificar en categorías que predicen el riesgo de desarrollar cáncer de mama.

En las últimas décadas se han realizado estudios para evaluar el riesgo de cáncer de mama que presentan los distintos trastornos benignos y de acuerdo a éstos poder realizar una clasificación para orientar el tratamiento y seguimiento de estas pacientes.

Un estudio fundamental es el estudio retrospectivo de cohortes de Dupont y cols.^{1,2} En éste revisaron las preparaciones de biopsias mama-

rias de más de 3.000 mujeres en Nashville y utilizando criterios estrictamente definidos, clasificaron las lesiones presentes en tres categorías: lesiones no proliferativas, lesiones proliferativas sin atipia e hiperplasias atípicas; realizaron un seguimiento de las mismas durante 17 años. A continuación determinaron el riesgo de desarrollar cáncer de mama para cada grupo. Este planteamiento proporciona una perspectiva pragmática de las lesiones benignas. Diversos estudios han confirmado en gran medida las observaciones iniciales del grupo de Nashville y han ampliado los hallazgos proporcionando nueva información. Palli y cols.³ en un estudio en Florencia evaluaron 62 casos de cáncer de mama que tenían una biopsia previa con lesión benigna mamaria, junto con un grupo de 315 controles; un patólogo revisó y reclasificó todas las biopsias originales según los criterios de Page llegando a conclusiones similares.

Clasificación de las lesiones mamarias benignas

Según los criterios de Dupont, Page y Rogers las lesiones mamarias benignas se pueden clasificar de la siguiente manera:

No proliferativas

- Quistes.
- Cambio apocrino papilar.
- Calcificaciones relacionadas con el epitelio.
- Hiperplasia moderada de tipo normal.

Lesiones proliferativas sin atipia

- Hiperplasia ductal moderada o florida de tipo normal.
- Papiloma intraductal.
- Adenosis esclerosante.
- Fibroadenoma.

Hiperplasia atípica

- Hiperplasia ductal atípica.
- Hiperplasia lobulillar atípica.

LESIONES MAMARIAS NO PROLIFERATIVAS

Según la clasificación de Dupont y Page se incluye bajo este título a los quistes, los cambios papilares apocrinos, las calcificaciones relacionadas al epitelio y la hiperplasia leve de tipo normal.

Quistes

Son estructuras entre redondas y ovoides, llenas de líquido, con un tamaño que varía desde microscópico al visible a simple vista. La mayoría de los quistes intramamarios son uniloculares, se originarían como lesiones lobulillares en las cuales los acinos o los conductillos terminales individuales se dilatan, se desenrollan y se despliegan para aumentar de tamaño como un quiste. Haagensen,⁴ quien estudia los quistes mamarios, llama macroquistes a aquellos que tienen un tamaño suficiente como para producir masas palpables. Muchas veces quistes pequeños son palpables por estar asociados a fibrosis.

Habitualmente el epitelio del quiste está formado por dos capas: la capa luminal interna y la capa externa o mioepitelial. Muchos quistes es-

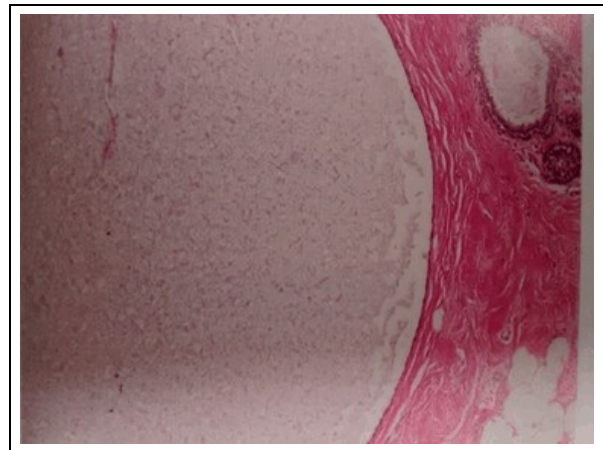


Figura 1. Quiste caracterizado por un espacio grande y dilatado lleno de material de secreción y revestido por una lámina aplanada de células epiteliales.

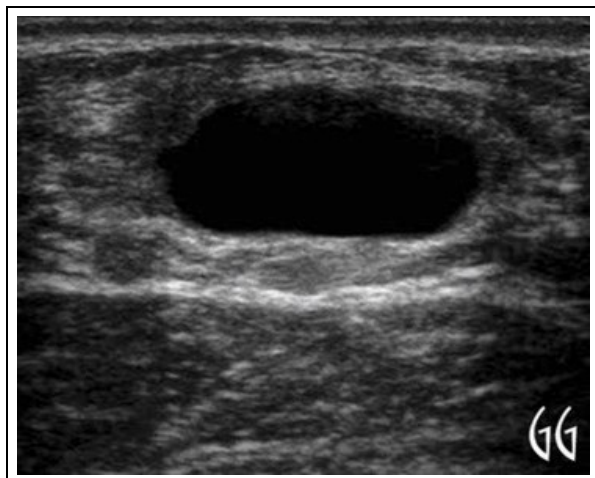


Figura 2. Quiste simple visto por ecografía.

tán revestidos por células que poseen rasgos citológicos característicos de las glándulas apocrinas.

Quiste caracterizado por un espacio grande y dilatado, lleno de material de secreción y revestido por una lámina aplanada de células epiteliales (Figura 1).

El diagnóstico es ecográfico, como una formación redonda u oval, anecoica, de bordes lisos, con refuerzo acústico posterior y sombra lateral (Figura 2).

La conducta es expectante, se puede realizar punción con aspiración en el caso que sean grandes, palpables y que generen dolor. Se plantea la resección del quiste en casos de recidiva, citología de punción sospechosa o sangüinolenta.

Será considerado como quiste complicado aquel que se infectó, presentó una hemorragia o tiene tabiques gruesos, corresponde a un BI-RADS 3, y la conducta es el seguimiento.

En cambio, un quiste complejo es aquel que tiene una imagen interna, pudiendo ser un septo engrosado, un nódulo intraquístico o un pedículo. En estos casos corresponde a un BI-RADS 4 y es necesario hacer la resección del mismo, ya que hay una posibilidad del 20% al 25% de que sea un carcinoma.

Cambio apocrino papilar

Se caracteriza por una proliferación de los conductos en la cual todas las células muestran cambios apocrinos, poseen varias mitocondrias, gránulos lisosómicos y secretorios que adquieren color rosado cuando se tiñen con eosina. Los núcleos son redondeados y regulares con un nucléolo redondeado y eosinófilo destacado. El epitelio es cilíndrico y muestra una protuberancia apical del citoplasma que parece una burbuja o un hocico. Con frecuencia las células apocrinas se ubican en ovillos o conglomerados papilares y a veces producen prolongaciones papilares que sobresalen desde la región de la membrana basal y que en algunos casos pueden contener un pedículo fibrovascular.

Es probable que este cambio apocrino papilar muestre patrones muy complejos, pero no se asocia con un aumento significativo del riesgo de desarrollar cáncer de mama más tarde, a menos que exista una hiperplasia atípica concomitante.¹⁴

Los quistes apocrinos se asocian con más frecuencia con multiplicidad y recidiva que los quistes no apocrinos. Parecería que estos cambios de epitelio mamario a uno que se asemeja a las glándulas sudoríparas apocrinas, representaría una verdadera metaplasia. Existe un marcador proteico del citoplasma característico, el GCDFP-15, también expresado en la adenosis esclerosante.

Diversos estudios no demostraron que los quistes aislados se asocien con riesgo, aun al analizar por separado los quistes más grandes. Sin embargo, según la presentación de Dixon y col.¹⁵ los quistes más grandes recidivantes pueden ser un indicador de riesgo de cáncer. Los quistes son más frecuentes en grupos geográficos de alto riesgo, pero no son determinantes de riesgo de cáncer dentro del grupo geográfico. Dupont y Page,¹⁶ demostraron una elevación muy leve del riesgo en las mujeres con antecedentes de cáncer de mama y quistes, comparadas con mujeres con antecedentes de cáncer de

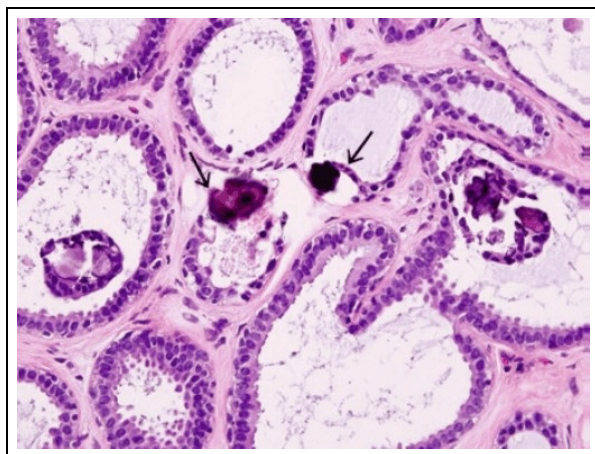


Figura 3. Microcalcificaciones benignas quísticas.

mama solamente. Este hallazgo representa una evidencia muy débil del carácter premaligno de los quistes, sobre todo si se tiene en cuenta que es una observación aislada.

En síntesis, ni los quistes ni las alteraciones apocrinas aumentan significativamente el riesgo de cáncer en un caso individual en ausencia de otras consideraciones.

Calcificaciones epiteliales

Se observan a menudo en el tejido mamario y pueden verse en lobulillos o conductos normales y en casi todas las alteraciones patológicas de la mama. También pueden verse calcificaciones en el estroma o en la pared de los vasos sanguíneos (Figura 3).

Hiperplasia leve de tipo normal

Se define como el aumento del número de células epiteliales dentro del conducto, con un espesor menor de cuatro células epiteliales. En este tipo de hiperplasia, las células epiteliales no atraviesan la luz del espacio afectado.

En el estudio de Dupont y Page,⁴ el 70% de las biopsias mostraban lesiones no proliferativas. En estas pacientes, el riesgo de cáncer de mama posterior no estaba incrementado respecto al de las mujeres que no habían sufrido ninguna biopsia de mama [riesgo relativo (RR=0,89)], inclu-

so en aquéllas con antecedentes de cáncer de mama (en la madre, una hermana o una hija). El único grupo de pacientes en la categoría de lesiones no proliferativas con un riesgo aumentado de desarrollar cáncer de mama era el que presentaba macroquistes además de antecedentes familiares de cáncer de mama. El RR, cuando únicamente había macroquistes, era de 1,5; pero de 3,0 en mujeres con macroquistes más antecedentes familiares.

Es preciso señalar que aunque Dupont y Page incluyeron inicialmente los fibroadenomas entre las lesiones no proliferativas, los resultados de estudios posteriores realizados por estos investigadores indicaron un RR de cáncer de mama más alto en las pacientes con fibroadenoma que en aquéllas con lesiones no proliferativas.²⁷ En consecuencia, los fibroadenomas ya no se incluyen entre las lesiones no proliferativas sin atipia.

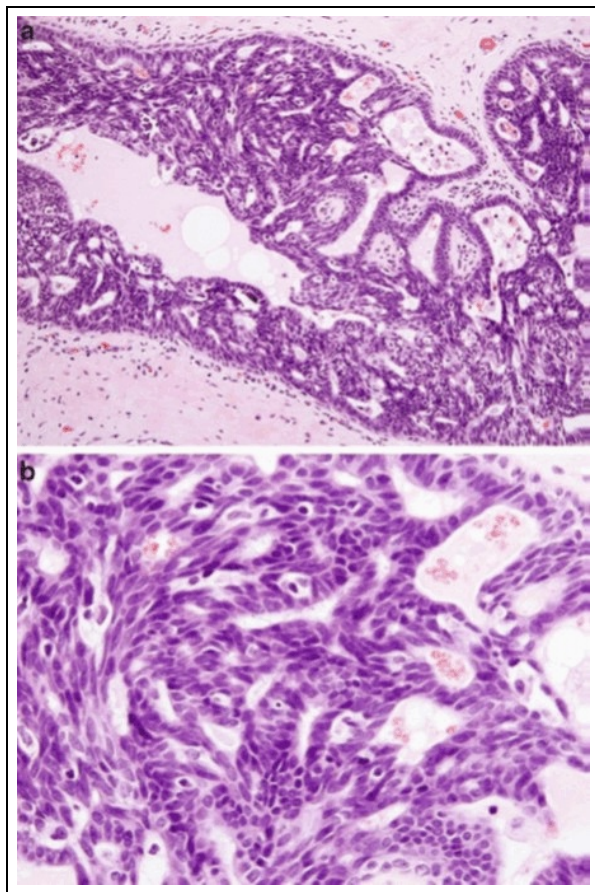
LESIONES PROLIFERATIVAS SIN ATIPIA

Se incluyen en el grupo de lesiones proliferativas sin atipia la hiperplasia ductal de tipo normal, también conocida como hiperplasia moderada o florida de tipo normal, los papilomas intraductales, la adenosis esclerosantes y las cicatrices radiales.

Las mujeres con una biopsia mamaria benigna que muestra lesiones proliferativas sin atipia, presentan un ligero incremento del riesgo de cáncer mamario, aproximadamente de 1,5 a 2,0 veces más que la población de referencia

Hiperplasia ductal de tipo normal o hiperplasia moderada

Los ductos normalmente tienen dos hileras de células, la célula epitelial luminal y la célula mioepitelial basal. La proliferación de ambas al espacio del ducto con un espesor de más de cuatro células es lo que se llama hiperplasia ductal usual. Se caracterizan por una tendencia a



Figuras 4 y 5. Hiperplasia ductal de tipo normal.

ocupar, y a menudo dilatar, el espacio afectado. La proliferación puede adoptar una estructura sólida, fenestrada o papilar. Si se conservan los espacios de la luz del conducto, son de forma irregular y variable. Estos espacios suelen tener aspecto de hendidura y se ordenan alrededor de la periferia de la proliferación, con sus ejes mayores en paralelo a la membrana basal. Las células que componen este tipo de proliferación son citológicamente benignas y tienen un tamaño, forma y orientación variables, a menudo dispuestas siguiendo un patrón en remolino.

No hay un síntoma o signo específico, puede presentarse como una induración o región de mayor consistencia, como una masa, nódulo o microcalcificación; en general es un hallazgo.

Estas pacientes no requieren tratamiento

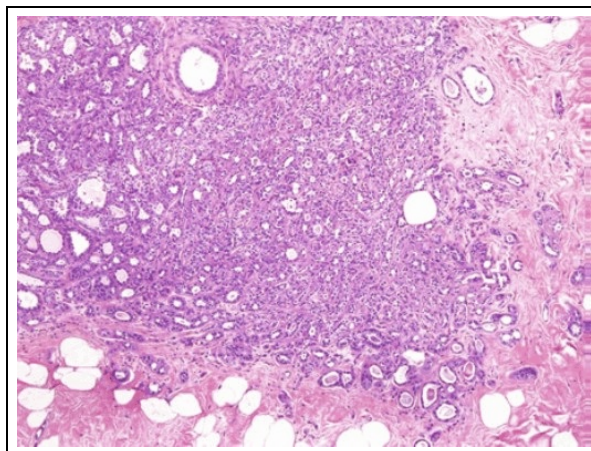


Figura 6. Adenosis esclerosante. Se observa el aumento del número de acinos que aparecen compactados en el centro junto con fibrosis y acinos abiertos en la periferia.

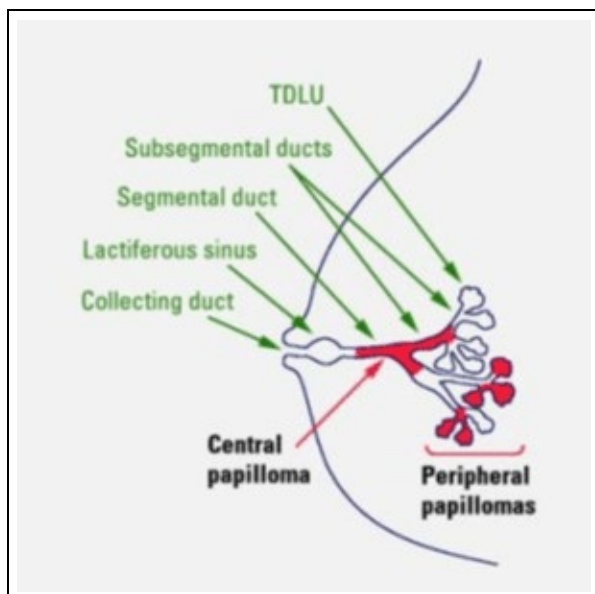
adicional, sólo se realiza la punción biopsia diagnóstica. Serán informadas que tienen un leve incremento del riesgo de presentar cáncer de mama, especialmente si tienen factores de riesgo para el mismo (Figuras 4 y 5).

Adenosis esclerosante

En general la adenosis esclerosante es un hallazgo casual, pero puede presentarse como una alteración en la mamografía (microcalcificaciones, distorsión de la arquitectura) o como una lesión nodular (también conocida como adenosis nodular o tumor adenoide).

Esta lesión está formada por elementos distorsionados epiteliales, mioepiteliales y estromales esclerosados, que surgen asociados a la unidad ductolobulillar terminal. Tal patrón lobulocéntrico es la clave para un diagnóstico correcto de la adenosis esclerosante y sus variantes. El epitelio puede sufrir una metaplasia apocrina, denominándose adenosis apocrina.

La pseudoinvasión perineural puede estar presente en el 2% de las adenosis esclerosantes y no debe confundirse con carcinoma invasivo. Por el patrón distorsionado glandular se puede confundir con un carcinoma tubular de bajo grado. A diferencia del patrón lobulocéntrico de



Figuras 7. Distribución de los papilomas intraductales.

la adenosis esclerosante, el carcinoma tubular es de naturaleza infiltrante y no se ajusta a la naturaleza lobulillar y ductal normal.

Suele asociarse a hiperplasia epitelial, papilomas o cicatrices radiadas (Figura 6).

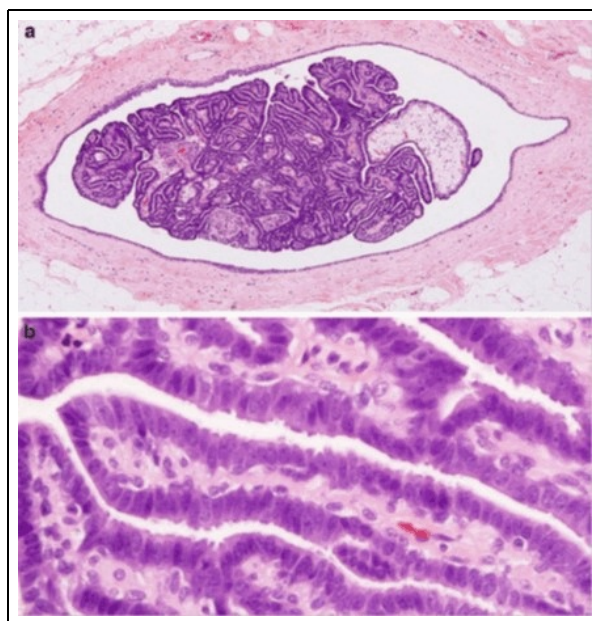
Las pacientes con estas lesiones tienen que ser informadas que tienen un riesgo levemente aumentado de presentar cáncer de mama, sobre todo si tienen antecedentes familiares. La punción biopsia es suficiente.

Papilomas intraductales

Los papilomas intraductales pueden dividirse en dos grandes categorías: solitarios (centrales) y múltiples (periféricos) (Figura 7).

Los papilomas intraductales solitarios son tumores de los conductos galactóforos mayores y se observan con mayor frecuencia en mujeres de 30 a 50 años de edad. Generalmente son lesiones de menos de 1 cm de diámetro; lo más frecuente es que midan 3 a 4 mm, aunque pueden alcanzar los 4 cm.

El examen macroscópico muestra un tumor rosado, friable, que se localiza en el interior de



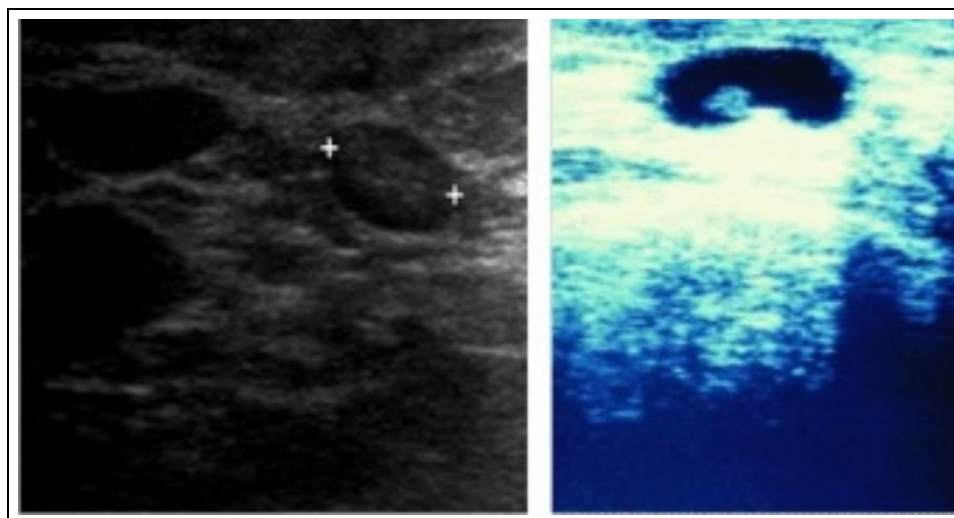
Figuras 8. Papiloma intraductal solitario con sus ramas y su centro fibroepitelial.

un conducto o un quiste. Puede estar unido al conducto por un tallo o puede ser sésil. Microscópicamente estos tumores están compuestos por papilas múltiples, ramificadas y que se anastomosan entre sí, cada una con una parte central fibrovascular y una capa de recubrimiento de células de epitelio columnar o cúbico. Puede producirse una cantidad variable de fibrosis que provoque la compresión de los elementos epiteliales, dando lugar a un patrón pseudoinfiltrativo.

Los papilomas pueden sufrir un infarto total o parcial, acompañado a menudo por una distorsión del epitelio adyacente que produce un patrón que puede simular un carcinoma invasivo.

Algunos papilomas intraductales pueden sufrir metaplasia escamosa, que puede producir un patrón de crecimiento alterado teniendo que diferenciarlo de un carcinoma invasivo.

A veces los papilomas intraductales pueden tener áreas de atipia que van desde focos de hiperplasia ductal atípica hasta áreas de carcinoma ductal in situ. Si los focos de atipia miden menos



Figuras 9

de 3 mm se clasifican como papilomas con atipia, y si tiene más de 3 mm se considera un CDIS dentro de un papiloma.⁷

La relevancia clínica de la atipia o del CDIS dentro de un papiloma no está bien definida. Algunos autores han descrito que hay un importante aumento del riesgo (7,5 veces mayor) de desarrollo posterior de cáncer de mama, predominantemente en la mama homolateral.⁷ Mientras que otros autores hallaron que el riesgo de cáncer asociado a los papilomas con atipia era similar al de las pacientes con HDA en cualquier localización de la mama (4 a 5 veces mayor) y aproximadamente igual en ambas mamas.⁸ Otros autores han publicado que las pacientes con papilomas múltiples con atipia tienen un riesgo alto (siete veces mayor) de desarrollar cáncer de mama (figura 8).⁸

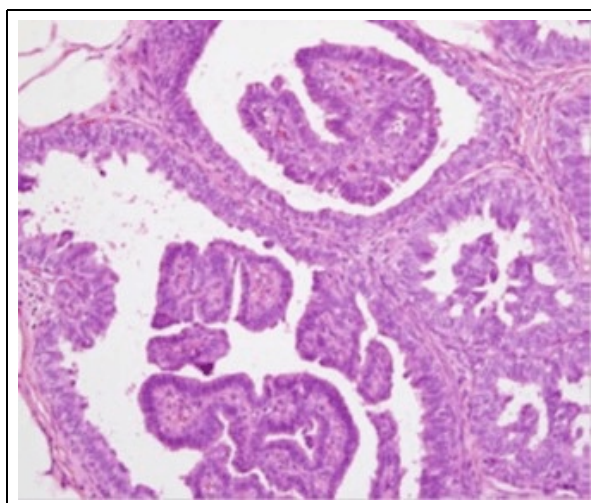
En general son unilaterales, muchas veces retroareolares, de forma frecuente dan derrame hemático.

En la ecografía se observa un crecimiento exofítico intraquístico, que muchas veces puede tener Doppler positivo (Figura 9).

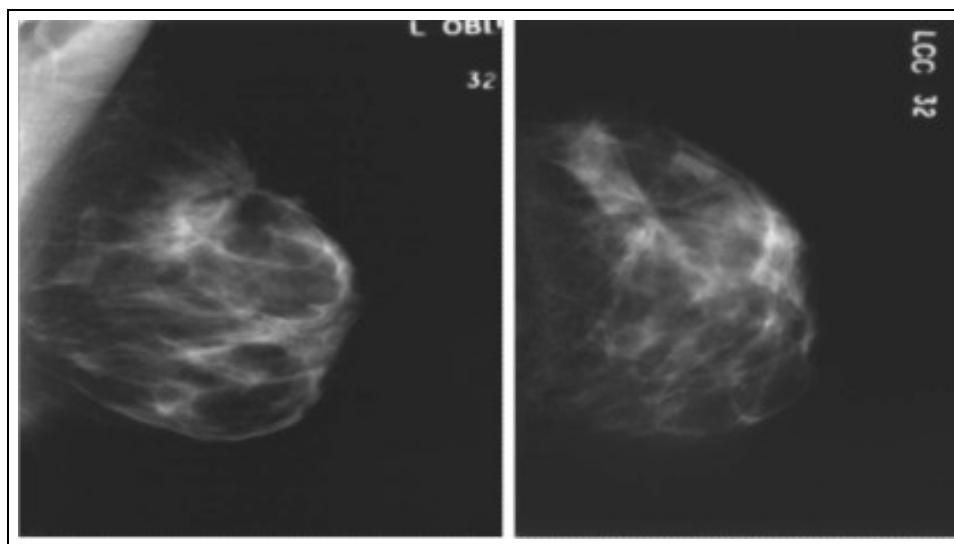
Como tratamiento debe realizarse la escisión quirúrgica del mismo con evaluación por diferido; no se hace punción biopsia.

Papilomas intraductales múltiples (periféricos)

Se presentan en mujeres más jóvenes, se asocian menos con la telorrea, son periféricos con mayor frecuencia y son bilaterales más a menudo. Estas lesiones son particularmente propensas a desarrollar cáncer. En un estudio de Haagensen,⁴ que incluyó 68 pacientes con papilomas múltiples, en 22 de ellas (32%) se observó un carcinoma de tipo papilar apocrino y cribiforme, de forma simultánea o posterior. Es-



Figuras 10. Papilomatosis.



Figuras 11. Las mamografías muestran una distorsión estrellada de la arquitectura debido a una cicatriz radial.

tudios posteriores de Rosen y cols.⁹ confirman estas observaciones (Figura 10).

Cicatrices radiales

Las cicatrices radiales fueron identificadas por Semb en 1928. Se han descrito en la literatura con diversos nombres: proliferación papilar esclerosante, lesión esclerosante no encapsulada y lesión esclerosante radial.

Las cicatrices radiales pueden parecer carcinomas mamarios tanto en la mamografía como en la exploración macroscópica y microscópica (Figura 11).

La relación entre las cicatrices radiales y el cáncer posterior ha sido objeto de controversia; evidencias recientes sugieren que se asocian con un aumento del riesgo de cáncer.⁵

Las cicatrices radiales casi siempre son hallazgos microscópicos al realizar biopsias mamarias por otra indicación. Algunas son lo suficientemente grandes para detectarse por mamografía. Aparecen como masas espiculadas que no pueden diferenciarse de forma fidedigna de los carcinomas.

La incidencia de cicatrices radiales varía de un 4% a un 28%. En un reciente estudio de ca-

sos y control se identificaron cicatrices radiales en un 7% de las biopsias mamarias realizadas.⁵

Al examen macroscópico son lesiones irregulares, de color gris blanquecino e induradas, con una retracción central (aparición idéntica a la del carcinoma escirro).

El examen microscópico se caracteriza por una zona central de fibroelastosis a partir de la cual irradian los conductos y lobulillos, con varias alteraciones benignas, como microquistes, metaplasia apocrina y cambios proliferativos, como hiperplasia florida y papilomas. En el interior del área central del estroma fibroelástico se encuentran los conductos más pequeños comprimidos, que a menudo tienen un aspecto distorsionado o anfractuoso. Estos conductos están revestidos por una o más capas de epitelio y una capa externa de células mioepiteliales. La presencia de estas células mioepiteliales se puede confirmar por inmunohistoquímica utilizando marcadores como la cadena pesada de miosina del músculo liso, la p63 y la calponina. Las cicatrices radiales pueden complicarse con CLIS, CDIS o carcinoma invasivo.

Sloane y Mayers,⁶ revisaron 126 casos de cicatrices radiales y lesiones esclerosantes com-

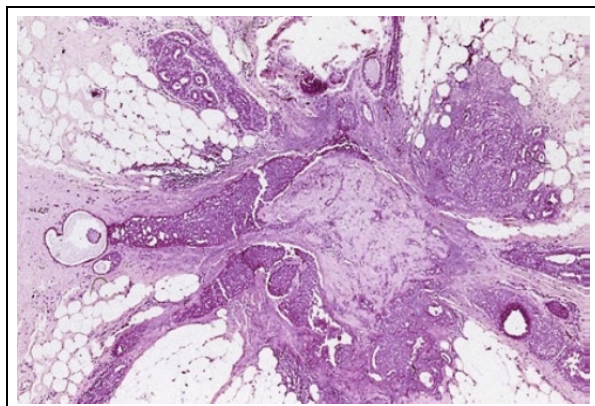


Figura 12. Cicatriz radiada. Se muestra un núcleo central fibroelástico y el componente epitelial radiante.

plejas, observando que el carcinoma y la hiperplasia atípica eran más frecuentes en lesiones mayores de 7 mm y en pacientes mayores de 50 años.

Jacobs⁵ realizó un estudio de tipo casos y controles, donde concluye que las pacientes que presentan una biopsia con una cicatriz radial tienen un riesgo aumentado del doble para desarrollar cáncer de mama. Además, se observó que aumenta más el riesgo de las pacientes que presentaban una lesión proliferativa. En particular el RR de desarrollar cáncer de mama en

mujeres con una lesión proliferativa sin atipia, sumado a una cicatriz radial es de 3, mientras que sin la cicatriz radial es de 1,5.

Las cicatrices radiales probablemente son marcadores de un incremento generalizado del riesgo de cáncer de mama; también debe considerarse la posibilidad de que al menos algunas cicatrices radiales sean precursoras directas de cáncer. Estas dos posibilidades no son mutuamente excluyentes. Así, aunque el riesgo está incrementado tanto en la mama homolateral como en la contralateral, si se presenta una biopsia con cicatriz radial hay que extirpar toda la lesión (Figura 12).

Fibroadenoma

Macroscópicamente están pseudoencapsulados y se distinguen claramente del tejido mamario que los rodea, son esféricos u ovoides, aunque pueden ser multilobulados. La superficie de corte es blanco grisáceo, y con frecuencia pueden observarse espacios en forma de hendidura y pequeñas áreas puntiformes de color amarillo o rosa pálido. En ocasiones puede tener consistencia mucoide o gelatinosa.

Microscópicamente muestran un componente estromal y otro epitelial. El componente epitelial está formado por espacios en forma de conducto o de glándula, bien definidos, revestidos por células columnares o cuboides con núcleos uniformes; a menudo se observan distintos grados de hiperplasia epitelial. El componente estromal está formado por tejido conjuntivo con un componente variable de mucopolisacáridos y colágeno. En las lesiones antiguas el estroma puede estar hialinizado, calcificado e incluso osificado (Figura 13).

Los fibroadenomas exhiben un amplia gama de patrones histológicos y citológicos. Así, aunque tradicionalmente se consideró que los fibroadenomas no se relacionaban con el riesgo de cáncer de mama, diversos autores informaron que estas lesiones tenían un riesgo algo elevado de cáncer mamario.

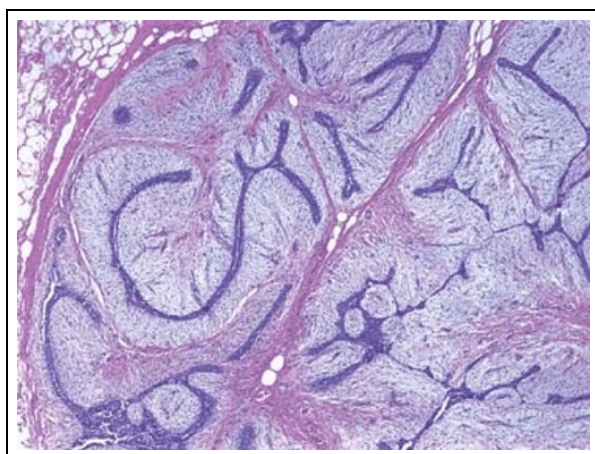


Figura 13. Fibroadenoma. El tumor está bien delimitado.

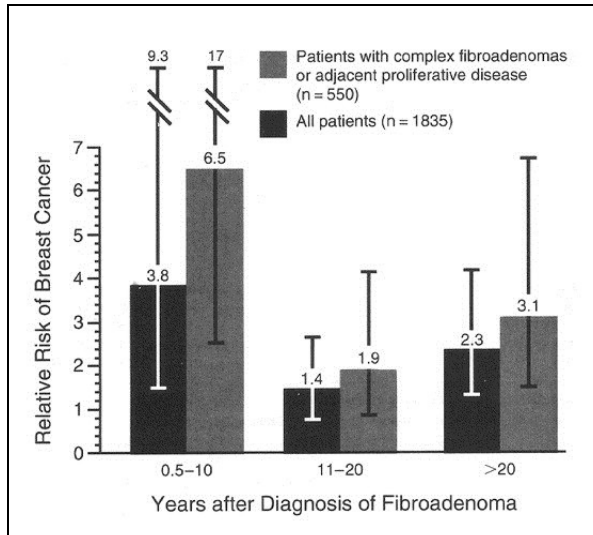


Figura 14. Riesgo de cáncer de mama en el transcurso de 25 años luego del diagnóstico de fibroadenoma, diferenciando a los fibroadenomas complejo o con atipia. El riesgo relativo se obtuvo con las cuñadas que se utilizaron como grupo control.

En el estudio de Nashville,¹⁰ se realizó seguimiento de 1.835 pacientes en las que se diagnosticó fibroadenoma. El riesgo de cáncer de mama en pacientes con fibroadenoma fue 2,17 veces mayor que el de las mujeres pertenecientes a un grupo control compuesto por las cuñadas. Este riesgo aumentó a 3,1 en pacientes con fibroadenomas complejos. Se clasifica a un fibroadenoma como complejo cuando presenta quistes de más de 3 mm de diámetro, adenosis esclerosante, calcificaciones epiteliales o cambio apocrino papilar. En la revisión de Nashville estos cambios se observaron en un 23% de los casos.¹⁰

La presencia de hiperplasia atípica en los fibroadenomas, se evaluó en el estudio de Nashville, donde se halló hiperplasia atípica en el 0,81% de los fibroadenomas.¹¹ En este estudio la presencia de atipia dentro del fibroadenoma no era predicción de la presencia de hiperplasia atípica en el tejido mamario circundante, ni tampoco se asociaba con un incremento significativo del riesgo de cáncer de mama posterior.

De particular importancia es que el riesgo aumentado persiste durante más de 20 años de realizado el diagnóstico de fibroadenoma (Figura 14).

Las implicancias clínicas de estos resultados son más importantes en las mujeres con antecedentes de cáncer de mama en familiares de primer grado. En ellas la presencia de hiperplasia atípica o la presencia de un fibroadenoma complejo se suma a la magnitud de su riesgo de cáncer de mama. Las pacientes con fibroadenomas no complejos que no presentan enfermedad proliferativa adyacente, ni antecedentes familiares de cáncer de mama, no presentan riesgo aumentado de cáncer mamario, corresponden a dos tercios de las pacientes con fibroadenoma (Figura 15).

La presencia de carcinoma en los fibroadenomas ha sido estudiada por Azzopardi¹² y por Pick y Iossifides.¹³ La presentación de un carcinoma asociado a un fibroadenoma es infrecuente. Se ha observado en el 0,1% al 0,3% de los fibroadenomas, con una edad pico entre los 42 a 44 años. El tipo de carcinoma que más frecuentemente está implicado es el CLIS, pero también se ha observado CDIS, carcinoma ductal invasivo y carcinoma lobulillar invasivo. En la mitad de los casos el tumor canceroso afecta el tejido circundante. Cuando el carcinoma se limita al fibroadenoma, el pronóstico es excelente.

HIPERPLASIAS ATÍPICAS

Las hiperplasias atípicas se han definido como lesiones proliferativas de la mama que poseen algunas, pero no todas las características de un carcinoma in situ y se clasifican en dos tipos, ductal (HDA) y lobulillar (HLA). Ambas son raras y su incidencia es más o menos la misma, cada una está presente en un 2% a 3% de las biopsias con resultado benigno realizadas por alteraciones mamográficas, e incluso en un menor porcentaje en mamas elegidas al azar.³⁹

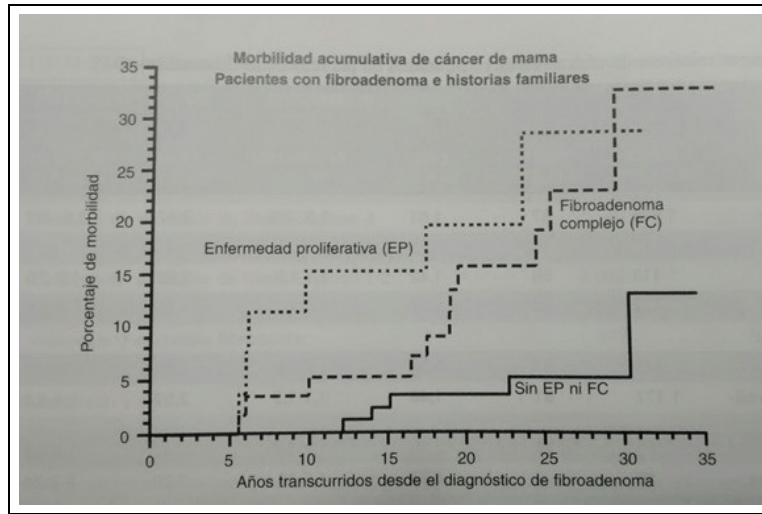


Figura 15. Incidencia acumulativa de cáncer invasivo de mama entre pacientes que tienen antecedentes de cáncer de mama en un familiar de primer grado. Se presentan tres curvas, pacientes con enfermedad proliferativa (EP), pacientes con fibroadenoma complejo (FC) y pacientes sin EP ni FC. La incidencia acumulada después de 25 años para con antecedentes familiares más EP y FC fue de alrededor del 20%.

Las mujeres con una biopsia de mama benigna que muestre hiperplasia atípica tienen un incremento sustancial del riesgo de desarrollar cáncer de mama, aproximadamente 3,5 a 5 veces más que la población general. Algunos estudios,^{2,18,19} pero otros no,^{20,21} han sugerido que el riesgo asociado a la HLA es más alto que el asociado al HDA (Tabla I).

Hiperplasia ductal atípica

Las hiperplasias ductales atípicas son lesiones que muestran algunas, pero no todas las características arquitectónicas y citológicas del carcinoma ductal in situ de bajo grado, como monomorfismo nuclear, localización celular re-

gular y espacios circulares regulares. Las células pueden adoptar patrones en forma de yemas, micropapilas, arcadas, puentes, sólidos o cribriformes. Se caracterizan por presentar células epiteliales pequeñas, uniformes, ligeramente atípicas e hiperplásicas, que se apilan entre ellas, y distienden ligeramente los canalículos y los acinos que ocupan. Los CDIS bien diferenciados, de bajo grado, cursan esencialmente con estas características, pero su extensión es mayor; por definición las HDA son muy pequeñas, menor a 2 mm (Figura 16).

La HDA no es clínicamente evidente y suele ser un hallazgo casual en una biopsia realizada por presentar microcalcificaciones. La edad

Estudio	Todas las hiperplasias	Hiperplasia ductal atípica	Hiperplasia lobulillar atípica
Nashville ²	5,3	4,7	5,8
Nashville ²⁰	—	—	3,1
Nurses Health Study ¹⁹	4,1	3,1	5,5
Mayo Clinic ²¹	3,9	3,8	3,7

Tabla I

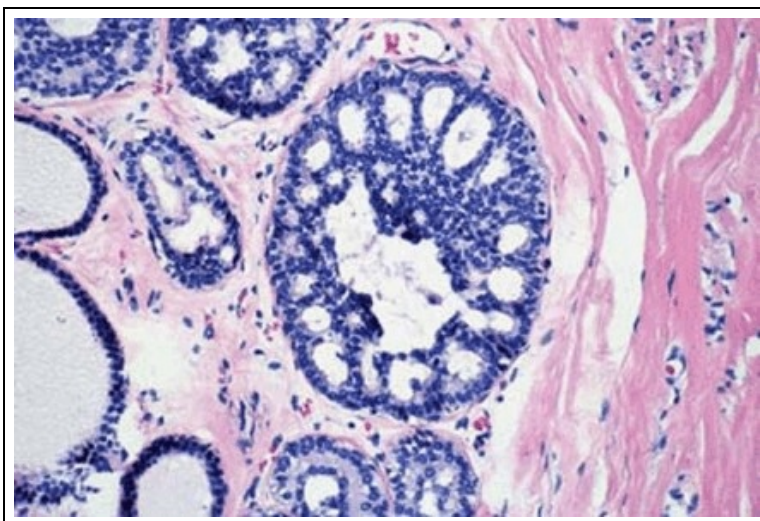


Figura 16. Hiperplasia ductal atípica. Cerca del centro de este espacio hay una proliferación relativamente uniforme de células epiteliales con núcleos monomorfos, redondos, similares en los que ven en CDIS de bajo grado.

media de presentación es de 50 años (Figura 17).

El tratamiento es la escisión de la lesión y un control anual estricto.

Estas pacientes son candidatas a recibir hormonoterapia, siempre que no presenten contraindicaciones. En el ensayo de prevención de cáncer de mama (BCPT) se observó que la administración de tamoxifeno en las pacientes con diagnóstico de HDA redujo el riesgo de presentar cáncer de mama en un 86%.

Hiperplasia lobulillar con atipia

La hiperplasia lobulillar atípica está formada por células idénticas a las que se encuentran en el carcinoma lobulillar in situ. Estas células son monomórficas, uniformemente espaciadas y despegadas, con núcleos redondos u ovoides, en general excéntricos y con citoplasma pálido, a menudo con vacuolas intracitoplasmáticas. Los criterios para diferenciar HLA y CLIS difieren según los expertos; la propuesta de Page y Anderson,¹⁷ es diagnosticar hiperplasia lobulillar atípica cuando el compromiso es completo en menos del 50% de los acinos de una unidad lobulillar, pero el aspecto por otra parte es similar.

Las pacientes cuyas biopsias muestran HLA que afectan tanto a los lobulillos como a los conductos tienen un riesgo relativo más alto de desarrollar cáncer (RR=6,8) que aquellas sólo con HLA (RR=4,3) o con HLA únicamente con afectación ductal (RR=2,1).⁴²

En general el diagnóstico es por un hallazgo, el tratamiento es la escisión y son candidatas a recibir hormonoterapia con tamoxifeno.

Lesiones de células columnares y atipia epitelial plana

Microscópicamente son lesiones caracterizadas por una dilatación de las unidades ducto-lobulillares terminales revestidas por células columnares. Algunas de estas lesiones muestran células columnares banales en una sola capa, cambio celular columnar, otras muestran una estratificación y formaciones en penacho, sin un patrón arquitectónico complejo, hiperplasia epitelial columnar. En otras lesiones de células columnares, las células de revestimiento muestran atipia citológica, de tipo monomórfico y de bajo grado. Dichas lesiones fueron incluidas en lo que Azzopardi clasificó como *clinging carcino-*

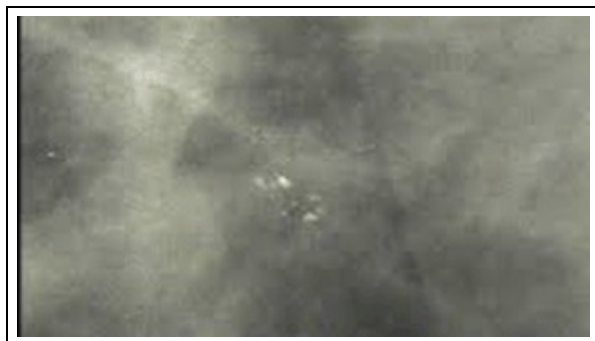


Figura 17. Microcalcificaciones cuya biopsia resultó una hiperplasia ductal atípica.

ma,¹² y más recientemente se han incorporado a las lesiones denominadas atipia epitelial plana (AEP).

La atipia epitelial plana es una lesión neoplásica que puede representar un precursor del CDIS o su primera manifestación morfológica. Los escasos resultados de los estudios clínicos disponibles sugieren, sin embargo, que el riesgo de progresión de la AEP hacia un cáncer invasivo es sumamente pequeño, lo que respalda la idea de clasificar estas lesiones como *clinging carcinoma*, y si se actúa como si fuera un CDIS desarrollado, se sometería a un sobretratamiento a muchas mujeres.⁴³ Se necesitan aún más estudios.

NEOPLASIA INTRAEPITELIAL DE MAMA

En 1998 la patóloga Tavassoli comienza a describir el concepto de neoplasia intraepitelial mamaria (MIN), ésta comprende todas las lesiones

proliferativas no invasivas del tejido mamario. Se proponen así tres tipos diferentes de MIN para abarcar el espectro completo de lesiones proliferativas: la neoplasia intraepitelial ductal (DIN), la neoplasia lobulillar (LIN) y la neoplasia intraepitelial papilar (PIN). Este nuevo enfoque diagnóstico permite una clasificación más reproducible y relacionada con el comportamiento biológico de estas lesiones, reservando el término carcinoma sólo para lesiones invasivas.

Neoplasia intraepitelial ductal (DIN)

La neoplasia intraepitelial ductal (DIN) comprende a un grupo de neoplasias que se originan en el epitelio ductal, confinadas por la membrana basal y que no invaden el estroma subyacente.

La incidencia está en aumento progresivo como consecuencia del cribado poblacional mediante mamografía, actualmente supone un 15% de todas las neoplasias diagnosticadas por campaña de cribado.

Clasificación (Tabla II)

En la hiperplasia ductal sin atipia las células adquieren un polimorfismo típico de la proliferación de dos estirpes celulares, la mioepitelial y la epitelial. Por el contrario, tanto en la hiperplasia ductal atípica como el carcinoma ductal in situ el aspecto es completamente monomorfo. Así, las células de la HDA y del CDIS son las mismas y se los diferencia por:

- Criterios arquitecturales. La HDA es una afectación parcial ductal, envolviendo sólo una

Terminología neoplasia intraepitelial	Terminología tradicional
DIN 1 a	Hiperplasia ductal moderada
DIN 1 b	Hiperplasia ductal atípica
DIN 1 c	Carcinoma ductal in situ (grado 1)
DIN 2	Carcinoma ductal in situ (grado 2)
DIN 3	Carcinoma ductal in situ (grado 3)
N: Neoplasia intraepitelial ductal.	

Tabla II

Puntaje	1	2	3
Tamaño (mm)	<15	16 a 40	>41
Margen (mm)	>10	1 a 9	<1
Grado nuclear	No alto grado No necrosis	No alto grado Necrosis	Alto grado con o sin necrosis

Tabla III. Score de Van Nuys.

porción del conducto; si la afectación es completa se trata de un CDIS (salvo en el caso que la extensión del ducto completa sea menor a 2 mm, en cuyo caso seguirá considerándose un HDA).

- Criterios de extensión. Sólo estaremos ante un CDIS si la extensión es superior a 2 mm.

La presencia de un alto grado de atipia califica la lesión directamente como CDIS, independientemente del resto de las características.

El carcinoma ductal in situ es una enfermedad muy heterogénea que difiere en su apariencia, patrón de crecimiento y características citológicas, y estas diferencias van a ser decisivas para determinar un valor de pronóstico tras su diagnóstico. Los principales factores de pronóstico ante un CDIS son la presencia de necrosis, el tamaño, el grado nuclear y los márgenes.

- Presencia de necrosis. En función de este hallazgo se reconocen dos subtipos principales de CDIS: el tipo comedociano y no comedociano, que se diferencian principalmente por la presencia o no de necrosis.

- No comedo. Sin necrosis y con tres subtipos.
- Micropapilar. De bajo a moderado grado nuclear, conformado por grupos de células que forman extensiones "papilares" en el espacio ductal; generalmente es bien diferenciado y de buen pronóstico.
- Cribiforme. Es el patrón más común, con apariencia de encaje; varía de bien a mal diferenciado.
- Sólido. Con proliferación celular que obstruye el conducto, generalmente de

alto grado.

- Comedocarcinoma. Caracterizado por la presencia de tejido necrótico en la luz ductal, con calcificaciones que originan el aspecto mamográfico clásico (microcalcificaciones lineales), generalmente de alto grado y de mal pronóstico.
- Grado nuclear. Se sigue utilizando el sistema de graduación histológica de malignidad propuesto por Bloom y Richardson en el año 1957 y luego modificado por Scarff; el cual sugiere que el grado histológico mejora la estimación pronóstica de las pacientes con CDIS. Este grado histológico se basa en una combinación de mediciones de la morfología nuclear, del índice mitótico y del grado de formación de túbulos; definiendo así tres grupos de casos, los de pronóstico favorable (puntuación entre 3-5), moderado (6-7) o desfavorable (8-9). El problema de esta graduación es que es poco reproducible.

La clasificación patológica de Van Nuys trata de simplificar lo anterior:

- Grado histológico. Divide en dos grados, alto y bajo; y dentro del alto grado los divide según tengan o no necrosis.
- Tamaño del CDIS.
- Evaluación de los márgenes. Es un dato importante, al contrario que en el carcinoma ductal infiltrante, en el que el patólogo puede identificar claramente el margen positivo sólo con el examen macroscópico, en el CDIS esta afección suele ser invisible y no palpable. La distancia mínima entre el CDIS y el margen de resección está aún en discusión, en términos generales se requiere al

menos de 1 mm de tejido sano.

Silverstein y cols., en la ciudad de Van Nuys, propusieron unificar criterios y crearon el Índice Pronóstico de Van Nuys; que consta de tres características que le dan una puntuación de 1 a 3 y que se utiliza para decidir el tratamiento más beneficioso para la paciente (Tabla III).

Con una puntuación de 3 a 4 el tratamiento sería la escisión amplia, ya que la tasa de recurrencia es sólo del 3% al 4% y la radioterapia no disminuye este riesgo de manera significativa.

Con una puntuación de 5 a 7 además de la escisión amplia, la radioterapia reduce los porcentajes de recurrencia de un 28% a un 15%.

Con porcentajes de 8 a 9 es más recomendable la mastectomía simple, debido al alto porcentaje de recurrencias con y sin radioterapia, 25% y 45%, respectivamente, a 4 años.

Clínica del CDIS

La gran mayoría son asintomáticos y se descubren en un *screening* mamográfico en un 83% de los casos; sin embargo, otras veces se presentan como masa palpable, secreción por pezón o enfermedad de Paget. La presentación típica es como microcalcificaciones lineales que siguen el patrón del conducto.

Diagnóstico

Para el diagnóstico definitivo es necesaria la escisión de toda la pieza y su estudio minucioso, donde se descartarán lesiones infiltrantes.

El concepto de microinvasión en un carcinoma intraductal se refiere a uno o más focos de infiltración del estroma o del tejido adiposo, nunca mayor a 1 mm; es un fenómeno muy poco frecuente, casi exclusivamente asociado a CDIS extenso y de alto grado, en estos casos se requiere la biopsia del ganglio centinela.

Tratamiento

- **Mastectomía.** Es un tratamiento curativo en un 98% de los casos de CDIS. Las tasas de recidiva local a 12 años fueron del 0,5% y la mortalidad específica por cáncer de mama fue del 0,8%. La mastectomía es un tratamiento altamente eficaz para el CDIS, pero es un enfoque muy radical para una lesión que quizá no progrese a cáncer invasivo durante toda la vida de la paciente. Entre las indicaciones para la realización de una mastectomía se encuentra el CDIS multifocal y las microcalcificaciones de aspecto maligno que ocupen un área demasiado extensa como para poder abarcarla en una resección que resulte estética.

- **Extirpación más radioterapia.** Las mujeres que presentan un CDIS mamográficamente localizado se benefician de una tumorectomía; no hay acuerdo en los márgenes necesarios, pero se acepta como adecuado 2 a 3 mm como mínimo. La radioterapia disminuye las recidivas homolaterales en un 50% a 60%, tanto las recidivas invasivas como las que lo hacen como CDIS. Con la radioterapia, la frecuencia de recidivas invasivas es del 0,5% al 1,0% por año. No se ha podido identificar claramente subgrupos de pacientes que no se benefician con radioterapia.

- **Cirugía conservadora de la mama sin radioterapia.** Según la clasificación de Van Nuys, las pacientes que tienen un riesgo de recidiva bajo, no se benefician de la radioterapia posterior, ya que sin ésta el índice de recidiva fue del 2%.

- **Evaluación de la axila.** La biopsia de ganglio centinela debería practicarse cuando hubiera que realizar una mastectomía por la presencia de un CDIS, ya que por un lado se pierde la posibilidad de la intervención y por otro lado estas pacientes tienen un CDIS extenso y puede no obtenerse la identificación de un carcinoma invasivo en algún sector.

- **Hormonoterapia.** Se indica tamoxifeno a las

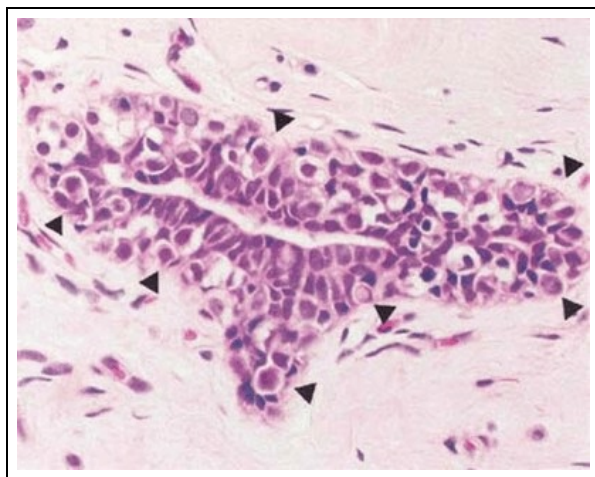


Figura 18. Hiperplasia lobulillar atípica.

pacientes con CDIS y RE positivos, que no presenten contraindicaciones. La combinación de tamoxifeno y radioterapia reduce al máximo el riesgo de recidiva de cáncer de mama, hasta un 85%.

Neoplasia lobulillar (LN)

La neoplasia lobulillar (LN) es un patrón proliferativo de células neoplásicas monoclonales, de carácter no invasivo, originadas en la unidad terminal ducto-lobulillar (TDLU) de la

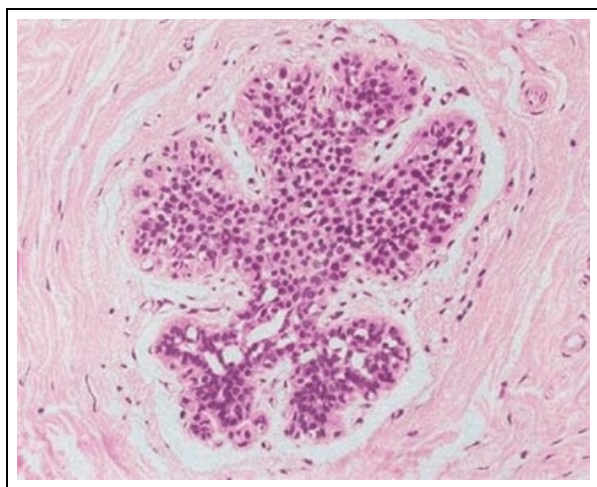


Figura 19. arcinoma lobulillar in situ.

glándula mamaria; que aparece predominantemente en mujeres premenopáusicas, con edades comprendidas entre los 40 y los 50 años; un promedio de 10 años antes que el carcinoma ductal in situ.

La LN es una patología poco frecuente, ya que representa tan sólo del 0,34% al 2,90% de los resultados de las biopsias de mama que se realizan. El impacto real es, sin embargo, difícil de estimar, debido a que la LN es con frecuencia, asintomática y su diagnóstico generalmente es casual. La incidencia del CLIS se ha cuadruplicado en los últimos tres decenios, con la aplicación generalizada de la mamografía de cribado. Se ha demostrado que se pueden encontrar calcificaciones hasta en un 40% de los LN y que la variante pleomorfa se asocia con mayor frecuencia a éstas.

En cuanto al término de LN, fue acuñado por Haagensen en 1978, englobando en el mismo a todo el espectro de los cambios no invasivos que acontecen en el lóbulo, yendo así desde la hiperplasia lobulillar atípica (ALH) hasta el carcinoma lobulillar in situ (CLIS).

Los conceptos sobre la naturaleza del CLIS han evolucionado desde su primera descripción en 1941 por Foote y Stewart, quienes lo consideraban una lesión cancerosa, hasta la actualidad, donde se lo considera un factor de riesgo para cáncer de mama bilateral. Los argumentos a favor de esto son, por un lado la mayoría de los cánceres que ocurren posterior a un CLIS son ductales y además, el riesgo de cáncer contralateral era similar al homolateral. Otros datos proponen considerar al CLIS como precursor del cáncer invasivo, basándose en que los cánceres que se desarrollan posterior a un CLIS con mayor frecuencia lo hacen en el mismo cuadrante, y aunque en cantidad son mayoría los cánceres ductales, existe una sobrerrepresentación del carcinoma lobulillar invasivo; y por último, tanto en el CLIS como en el cáncer invasivo lobulillar es característica la pérdida de expresión de la proteína de adhesión E-cadherina.

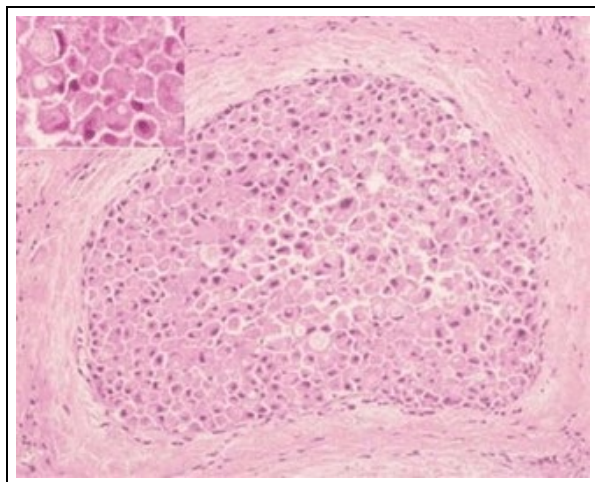


Figura 20. CLIS pleomorfo.

Patología

La LN se caracteriza por ser una proliferación monomórfica de las células epiteliales que configuran el acino glandular. Dentro del concepto de LN consideramos a la hiperplasia lobulillar atípica (ALH) y al carcinoma lobulillar in situ (CLIS).

- Hiperplasia lobulillar atípica (ALH). Se define como la expansión de un acino por la proliferación de una población uniforme de células (la uniformidad es lo que le confiere su atipicidad) de, como mínimo, ocho células en el interior del mismo. Algunos autores consideran el concepto de ALH mínima o MALH cuando la luz acinar está ocupada por cuatro o cinco células; por lo que no llega a expandirse el acino. El diagnóstico de MALH es importante, porque esta entidad presenta un riesgo significativamente menor para el desarrollo posterior de un carcinoma invasivo que la ALH clásica (Figura 18).

- Carcinoma lobulillar in situ (CLIS). Se considera la máxima expresión de una ALH, con marcada distensión y distorsión de los acinos; estando afectados más del 50% de los mismos dentro de la TDLU. Es importante recordar, que en ambos casos la membrana basal se mantiene intacta, sin evidencia de invasión en el estroma circundante (Figura 19).

Característicamente el CLIS es multifocal y bilateral en un elevado porcentaje de casos. En más de un 50% de las pacientes a quienes se le ha diagnosticado CLIS, se observaron múltiples focos en la mama homolateral, y en aproximadamente un 30% de los casos también están presentes en la mama contralateral. Esta en una lesión clínicamente no detectable, es uno de los motivos que hacen de la planificación del tratamiento un tema controvertido.

Una afección descrita más recientemente es el CLIS pleomorfo (CLISP). Estas lesiones se caracterizan por presentar grandes células con marcado pleomorfismo, con núcleos excéntricos, en ocasiones compuestos por células en anillo de sello. El CLISP suele presentarse en conjunción con carcinomas lobulillares pleomorfos invasivos citológicamente similares, y en ocasiones se observan áreas de transición entre ambos. Es frecuente observar calcificaciones y necrosis central en los lobulillos (Figura 20).

Patología molecular

Todos los subtipos de CLIS cuentan con una gran expresión de receptores de estrógeno y progesterona (60% a 90% positivos). En la mayoría no se observa expresión de HER2, ni de p53. Y presentan un bajo índice de proliferación (Ki-67).

En las proliferaciones lobulillares es típico observar la ausencia o la expresión marcadamente menor de la cadherina E, en más del 95% de los casos.

Clasificación

Tavassoli ha definido un sistema de tres niveles de clasificación para la neoplasia lobulillar como se observa en la Tabla IV.

Factores de pronóstico y de predicción

En la LN el riesgo relativo para desarrollar cáncer invasivo oscila entre 6,9 y 12 veces la esperada para mujeres sin LN. Entre 1.174 mujeres incluidas en 18 estudios retrospectivos,

LIN 1	Hiperplasia lobulillar atípica. Participación de gran parte de las luces de la TDLU, con distensión leve.
LIN 2	Distensión moderada de los acinos.
LIN 3	Distensión importante. Incluye al CLIS de alto grado.

Tabla IV

con diagnóstico de LN y tratadas con biopsia sola, 181 casos desarrollaron un cáncer invasivo (15,4%). De éstas, 102 desarrollaron el cáncer en la mama ipsilateral (8,7%) y 79 en la mama contralateral (6,7%), lo que demuestra un riesgo casi igual en ambos senos. Sin embargo, en un estudio prospectivo, donde se realizó seguimiento por 10 años de 100 mujeres con diagnóstico de LN, 11 de 13 recidivas fueron ipsilaterales. Al realizar seguimiento prolongado a las mujeres con LN que sobreviven luego de 35 años, el riesgo de desarrollar cáncer de mama aumenta a 35%. Además, el RR de desarrollar un cáncer aumenta sustancialmente de 4,9% después de una primera biopsia con LN, a 16,1% después de una segunda biopsia con el mismo resultado.⁴¹

Para Page y cols. el RR de aparición de cáncer de mama en una mujer con diagnóstico de HLA es de 4 a 5 veces mayor que el de la población general, y en el caso de CLIS el RR se duplica y alcanza valores entre 8 y 10 veces mayor.⁴⁵

De los cánceres de mama asociados a LN, un 86% se asociaban a LIN 3, un 47% a LIN 2 y sólo un 11% a LIN 1.

Tratamiento

El tratamiento en la LN es controvertido, ya que es considerado un factor de riesgo. Hasta hace poco la mayoría de los autores estaban de acuerdo en que ante una LN diagnosticada por biopsia con aguja gruesa (BAG), se tenía que realizar extirpación quirúrgica cuando:

- Hubiera otra lesión acompañante que justificara la extirpación quirúrgica.
- Hubiera discrepancia entre los datos clínicos,

radiológicos y anatomopatológicos.

- Ante la presencia de una masa o arquitectura distorsionada.
- Estuviera asociado a un patrón mixto con CDIS.
- La morfología fuera de la variante pleomórfica.

Sin embargo, los datos sometidos a revisión y los análisis prospectivos sobre la presencia de LN en las BAG son limitados y en consecuencia las recomendaciones terapéuticas se han basado más en el pragmatismo que en pruebas científicas.

Por otro lado han surgido estudios,⁴⁶ donde sugieren que todas las LN son de alto riesgo y se recomienda la extirpación quirúrgica, ya que se ha subestimado la presencia de cáncer en las LN diagnosticadas por BAG hasta en un 33%.⁴⁷ Otros estudios realizados no coinciden con estas conclusiones.

Las opciones terapéuticas son las siguientes:

- Observación. Es razonable y seguro realizar exploraciones clínicas y mamográficas. En las mujeres que aparecería un cáncer invasivo se detectará en estadios precoces.
- Mastectomía profiláctica bilateral. Si bien el riesgo de neoplasias mamarias disminuyó, la disminución de la mortalidad fue baja. Se debería reservar para las pacientes en que el riesgo sea muy alto por presentar además antecedentes familiares u otros factores.
- En los casos donde el diagnóstico sea por punción, se recomienda realizar una biopsia radioquirúrgica, para descartar mayor patología, aunque no es necesario que los márgenes estén libres de CLIS.
- Quimioprofilaxis. En pacientes con CLIS se observó una disminución del riesgo de cáncer

de mama en un 46% con el uso de tamoxifeno.

MODELO DE WELLING Y JENSEN

Hace más de 30 años Welling y Jensen publicaron un modelo evolutivo que involucraba a las lesiones preneoplásicas. Este modelo sugiere que el origen de las células neoplásicas mamarias se localiza en la unidad ductolobulillar terminal (UDLT) normal, y que sus posibles precursores constituyen una serie no obligada de estadios cada vez más anormales que evolucionan hacia el cáncer en el curso prolongado de tiempo, probablemente décadas en la mayoría de los casos (Figura 21).³⁹

En la estirpe denominada ductal (80% de las neoplasias mamarias), se incluyen la HDA, CDIS y CDI. En la estirpe lobulillar, que supone el 20% restante de las neoplasias, presenta como estadios precursores HLA y CLIS. Sin embargo, la costumbre de distinguir entre neoplasias lobulillares y ductales parece implicar que éstos se originan en los lobulillos y en los conductos, respectivamente, lo cual es un error conceptual ya que ambas estirpes proceden de la UDLT y pueden ocupar tanto conductos como lobulillos.⁴⁴

FACTORES QUE MODIFICAN EL RIESGO DE CÁNCER DE MAMA EN LAS MUJERES CON ENFERMEDAD MAMARIA BENIGNA CONFIRMADA POR BIOPSIA

Antecedentes familiares

Los antecedentes de cáncer de mama en familiares de primer grado de parentesco (madre, hermana o hija) se asocian a un ligero incremento en el riesgo de cáncer de mama en las mujeres con lesiones proliferativas sin atipia (Tabla V).^{1,2,22,23}

En cambio, la influencia de los factores familiares sobre el riesgo de cáncer de mama en mujeres con hiperplasia atípica no está muy cla-

ro. Dupont y cols.^{1,17} publicaron que en las pacientes con hiperplasia atípica y antecedentes de cáncer de mama el riesgo era el doble que en las pacientes con hiperplasia atípica sin antecedentes familiares. En un estudio llevado a cabo por el Breast Cancer Detection Demonstration Project, la presencia de antecedentes familiares aumentaba sustancialmente el riesgo de cáncer de mama en las mujeres con hiperplasia atípica.²² No obstante, en una reciente actualización del Nurses' Health Study²³ y en un estudio reciente de la Mayo Clinic,²⁴ los antecedentes familiares no se asociaban a un incremento adicional del riesgo de cáncer de mama en las mujeres con hiperplasia atípica.

Tiempo transcurrido desde la biopsia

Varios estudios han proporcionado información sobre la relación entre el tiempo transcurrido desde la biopsia mamaria benigna y el riesgo de cáncer de mama. En el estudio de Nashville,²⁵ las mujeres con lesiones proliferativas sin atipia que no desarrollan cáncer en los 10 años posteriores a una biopsia mamaria benigna no tenían un mayor riesgo de cáncer de mama que las mujeres de edad similar sin estos antecedentes. Además, el riesgo de cáncer de mama entre las mujeres con hiperplasia atípica era máximo en los primeros 10 años posteriores a la biopsia de mama benigna (RR=9,8), y después descendía hasta un RR=3,6.

Por el contrario, en los análisis de resultados del Nurses' Health Study, el riesgo de cáncer de mama en las mujeres con lesiones proliferativas sin atipia era similar antes y después de los 10 años de la biopsia mamaria benigna (RR=1,4 y RR=1,6, respectivamente). En este estudio el riesgo asociado con la hiperplasia atípica era más alto después de 10 años (RR=5,2) que en los primeros 10 años, desde la biopsia mamaria benigna (RR=3,3).¹⁹

En el estudio de la Mayo Clinic se observó un riesgo de cáncer de mama aumentado luego de una biopsia con un resultado benigno, du-

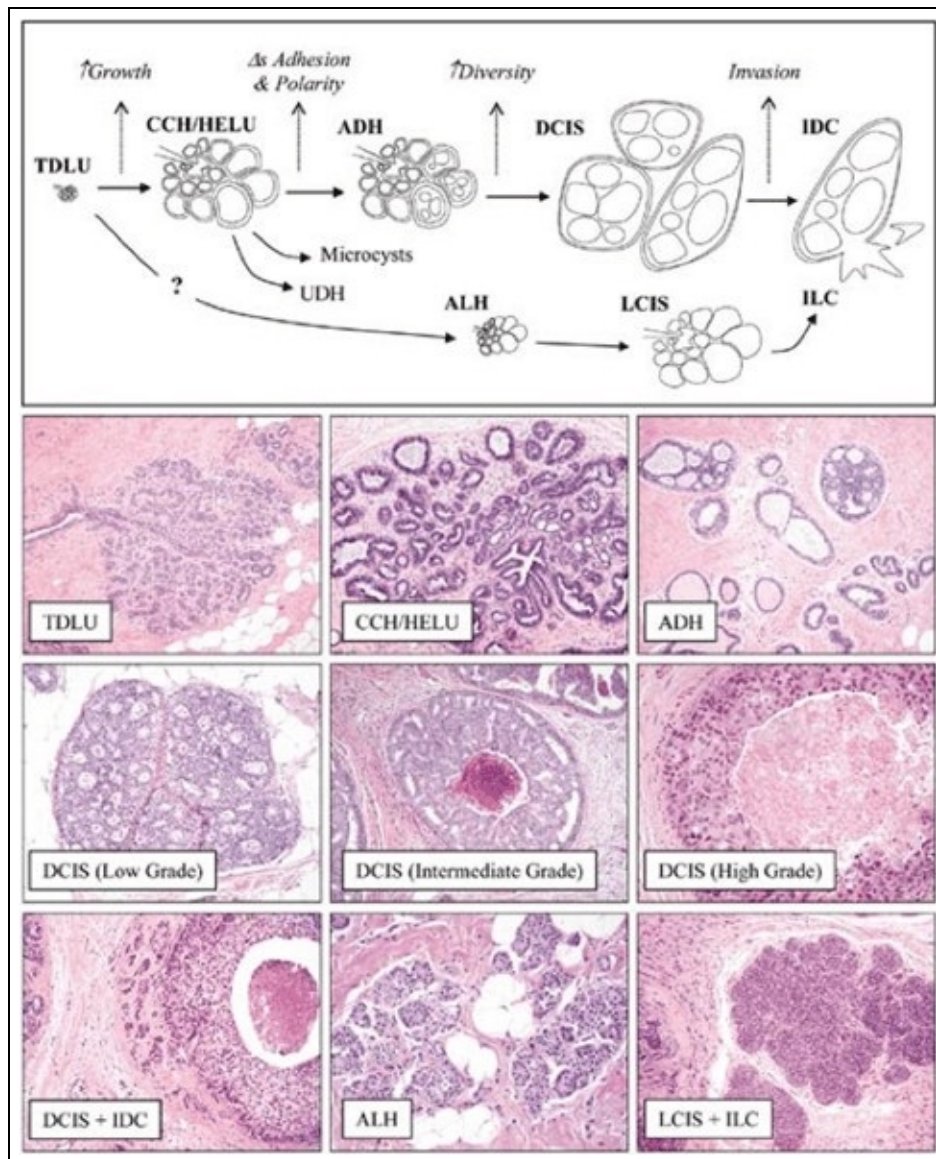


Figura 21. Modelo de Wellins y Jensen. El origen de la célula neoplásica en la unidad ductolobulillar terminal (UDLT) y las etapas básicas de progresión de mama; hiperplasia de células columnares (HCC) o unidad lobulillar dilatada hiperplásica (ULDH), hiperplasia ductal atípica (HDA), carcinoma ductal in situ (CLIS), carcinoma ductal invasivo (CDI) y carcinoma lobulillar invasivo.

rante al menos 25 años luego de realizada la biopsia.²⁴ En las pacientes con hiperplasia atípica el riesgo estaba aumentado de forma persistente más allá de 15 años.²¹

Se necesitan más estudios para llegar a resultados concluyentes.

Estado menopáusico

La situación con respecto al estado menopáusico parece influir en el riesgo de cáncer de mama en las mujeres con hiperplasia atípica. En el estudio del Breast Cancer Detection Demonstration Project, las mujeres premenopáusicas

Estudio	Proliferativa sin atipia		Proliferativa con atipia	
	Sin antecedentes	Con antecedentes	Sin antecedentes	Con antecedentes
Nashville ¹	1,5	2,1	3,5	8,9
Nurses' Health Study ²³	1,5	2,5	4,3	5,4
Breast Cancer Demonstration Project ²²	1,7	2,6	4,2	22
Mayo Clinic ²⁴	1,6	2,2	3,0	4,0

Tabla V. Efectos de los antecedentes familiares de cáncer de mama sobre el riesgo relativo de cáncer de mama.

con una biopsia que puso de manifiesto hiperplasia atípica tenían un riesgo sustancialmente más alto de cáncer de mama (RR=12) que las mujeres posmenopáusicas con este diagnóstico (RR=3,3).²²

En el Nurses' Health Study, el riesgo de cáncer de mama asociado con hiperplasia atípica fue similar en el grupo de las mujeres premenopáusicas (RR=3,9) que en el de las posmenopáusicas (RR=3,8). En este mismo estudio se observó que entre las mujeres premenopáusicas, el riesgo asociado a HLA era más alto que el asociado a HDA (RR=7,3 y 2,7; respectivamente). Por el contrario, el riesgo asociado con HLA y con HDA en la posmenopausia era similar (RR=3,4 y RR=4,0; respectivamente)¹⁹

En ambos estudios el riesgo de cáncer de mama en mujeres con lesiones proliferativas sin atipia no varía según el estado menopáusico.

Otro aspecto a tener en cuenta es la influencia del tratamiento de restitución hormonal en la posmenopausia. Estudios de seguimiento clínico observaron que la terapia hormonal de reemplazo aumenta el riesgo de cáncer de mama.²⁶ Sin embargo, el uso de hormonas sustitutivas no parece aumentar adicionalmente el riesgo en las mujeres con enfermedad mamaria proliferativa sin atipia ni en aquellas con hiperplasia atípica.²⁷

En un análisis del Nurses' Health Study, los riesgos relativos de cáncer de mama eran similares para aquellas mujeres que nunca habían

tomado hormonas después de la menopausia, para las que las habían utilizado anteriormente y las que las estaban utilizando en ese momento (RR=1,6; 2,1 y 1,9; respectivamente). Asimismo, en las mujeres con hiperplasia atípica los riesgos relativos de cáncer no eran significativamente diferentes para las mujeres que no habían tomado hormonas, las que las habían tomado con anterioridad y las que las estaban tomando en ese momento (RR=3,4; 3,0 y 2,5; respectivamente).²⁸ Por lo tanto, los datos disponibles sugieren que si bien la terapia de reemplazo hormonal aumenta el riesgo de cáncer de mama, no lo aumenta de forma adicional a una enfermedad mamaria benigna.

Tejido mamario de fondo

En un estudio de la Mayo Clinic se sugirió que la presencia de involución lobulillar en el tejido mamario de fondo en la biopsia mamaria benigna se asociaba con una disminución significativa del riesgo de cáncer de mama, tanto en hiperplasia atípica como en hiperplasias sin atipia. A modo de ejemplo el RR de desarrollar cáncer de mama era de 7,8 para mujeres con hiperplasia atípica sin involución en el tejido mamario de fondo y el RR descendía a 1,5 cuando estaba presente la involución completa del tejido mamario junto con la hiperplasia atípica.²⁹ Recientemente se han publicado resultados similares en un estudio en el Nurses' Health Study.³⁰

MARCADORES BIOLÓGICOS Y MOLECULARES EN PATOLOGÍA MAMARIA BENIGNA

Una serie de estudios intentan determinar si los marcadores biológicos y moleculares en patología mamaria benigna sirven para determinar el riesgo de cáncer de mama por sí mismos o en conjunto con otras características histológicas. Se han estudiado el receptor de estrógeno, la angiogenia, la expresión del p53, la expresión del HER2/neu, el receptor tipo II del factor de crecimiento transformante B (TGF-B) y la ciclooxigenasa 2 (COX 2), entre otros. A continuación se describirán estos marcadores tumorales.

Receptor de estrógeno

La exposición a estrógeno es un factor de riesgo importante para el cáncer de mama y el aumento de la respuesta a éste en la mama puede aumentar este riesgo.

En un estudio sobre la expresión del RE en tejido mamario benigno, Khan y cols.³¹ midieron la expresión del receptor de estrógeno mediante técnicas de inmunohistoquímica en el epitelio mamario normal de 376 mujeres que se sometieron a cirugía mamaria. Hallaron que el cociente de posibilidades (odds ratio) para el cáncer mamario en las mujeres con RE positivo en el tejido mamario benigno era de 3,2 en comparación con las mujeres con RE negativo, con un OR de 2,49 para la premenopausia y un OR de 3,32 para las mujeres posmenopáusicas. En cambio Gobbi y cols.³² no encontraron diferencias en el riesgo de las pacientes que lo expresaban y las que no.

Angiogenia

Guinebretiere y cols.³³ encontraron que el aumento de la angiogenia en las biopsias mamarias benignas se asocia con un aumento significativo del riesgo de cáncer de mama, independientemente de la presencia de hiperplasia atípica.

Proteína p53

Un estudio ha sugerido que la acumulación de la proteína p53 se asocia con un aumento del riesgo de cáncer de mama (RR= 2,6) incluso tras ajustar por otros factores de riesgo para el cáncer de mama.³³ En este estudio no se halló asociación significativa con la sobreexpresión del HER2 en tejido mamario benigno. En otro estudio,³⁴ la ampliación del gen HER2/neu en tejido mamario benigno, determinada por reacción en cadena de la polimerasa, se asocia con un aumento del riesgo de cáncer de mama, sobre todo en pacientes con patología mamaria proliferativa.

Receptor II del TGF-B

Según un estudio,³⁵ las mujeres con hiperplasia que mostraron pérdida de la expresión del receptor II del TGF-B tenían un riesgo de cáncer de mama más elevado que aquellas con hiperplasia y una gran expresión de esta proteína.

Ciclooxigenasa 2

Visscher y cols.³⁶ han publicado que una sobreexpresión de la ciclooxigenasa 2 (COX-2) en las hiperplasias atípicas se asocia a un riesgo más alto de cáncer de mama. La COX-2 es inducida por estímulos inflamatorios y mitógenos, juega un papel en la formación de tumores en varios cánceres humanos, como en el cáncer invasivo de mama y el carcinoma in situ. En la Clínica Mayo se estudiaron 235 biopsias con resultado de hiperplasia atípica, y se las dividió por métodos inmunohistoquímicos como COX-2 negativo, débil, moderado o fuerte. Se siguió a estas mujeres por 15 años y se observó que el riesgo de cáncer de mama se incrementaba a medida que aumentaba la expresión de COX-2 (Tabla VI).

Se observó que la inmunotinción era más probable en la medida que aumentaba la edad de la paciente; sólo el 20% de las mujeres que tenían menos de 45 años al momento del diagnóstico tenían atipias con expresión moderada o

fuerte de la COX-2, en comparación con el 41% de las mujeres de 45 a 55 años y el 52,3% de las mujeres mayores de 55 años. Estas diferencias podrían estar relacionadas con la expresión de la aromatasa.

La enzima aromatasa, codificada por el gen CYP19, sintetiza estradiol a partir de precursores androgénicos. La aromatasa está presente en el tejido mamario y los niveles son más altos en el cáncer de mama. Se ha demostrado que la prostaglandina E2, que es producida por las enzimas de la cadena de la COX-2, estimula la transcripción del gen CYP19. Por lo tanto, el aumento de la expresión de la COX-2, estimula la transcripción del gen y así aumenta la enzima aromatasa.

Se ha evaluado si la administración de AINES que inhiben la COX-2 se asocian con el riesgo de cáncer de mama.³⁷ En este estudio de casos y control se muestra que los usuarios regulares de inhibidores de la COX-2, incluyendo aspirina, ibuprofeno o naproxeno, tenían un riesgo reducido de desarrollar posteriormente cáncer de mama, mientras que las usuarias de acetaminofeno no lo hicieron. Hay extensa literatura que apoya el uso de inhibidores selectivos de la COX-2 como quimioprevención para otros tipos de cánceres, especialmente gastrointestinales.³⁸

El papel de los marcadores biológicos y moleculares en la evaluación del riesgo de cáncer de mama aún continúa en estudio.

CONCLUSIÓN

La patología mamaria benigna abarca un grupo heterogéneo de lesiones, que desde un punto de vista práctico se las divide según el riesgo de desarrollar un cáncer de mama invasivo. Se han realizado múltiples estudios y se siguen realizando, donde se evalúa este riesgo y se intenta crear alternativas terapéuticas para disminuirlo. Con los datos que estos estudios nos brindan podemos hacer intervenciones en las pacientes, informándoles sobre el riesgo que

Intensidad COX-2	Número de mujeres	Riesgo relativo
Negativo débil	130	2,63
Moderado	71	3,56
Fuerte	34	5,66

Tabla VI. Asociación de la sobreexpresión de la COX-2 en hiperplasia atípica y el riesgo de cáncer de mama.

presentan y la posibilidad de modificar ciertos factores de riesgo, hacer un control mamario adecuado y ofrecer hormonoterapia si corresponde.

Por el contrario, cuando las lesiones mamaras no presentan un riesgo aumentado, es importante tranquilizar a la paciente, instruir sobre factores de riesgo modificables y continuar con los controles mamaros habituales.

REFERENCIAS

- Dupont, Page. Risk factors for breast cancer in women with proliferative breast disease. *N Engl J Med* 1985; 312(3): 146-151.
- Page, Dupont, Rogers. Atypical hyperplastic lesions of the female breast. A long-term follow-up study. *Cancer* 1985; 55(11): 2698-2708.
- Palli, Rosselli, Simoncini. Benign breast disease and breast cancer: a case-control study in a cohort in Italy. *Int J Cancer* 1991; 47(5): 703-706.
- Haagensen. Disease of the breast. 3 ed. Philadelphia: WB Saunders, 1986.
- Jacobs TW, Byrne C, Colditz G. Radial scars in benign breast biopsy specimens and the risk of breast cancer. *N Engl J Med* 1999; 340(6): 430-436.
- Sloane JP, Mayers MM. Carcinoma and atypical hyperplasia in radial scars and complex sclerosing lesions: importance of lesions size and patient age. *Histopathology* 1993; 23(3).
- Page DL, Salhany KE, Jensen RA. Subsequent breast carcinoma risk after biopsy with atypia in a breast papilloma. *Cancer* 1996; 78(2): 258-266.
- Lewis JT, Hartmann LC, Vierkant RA. An analysis of breast cancer risk in women with single, multiple, and atypical papilloma. *Am J Surg Pathol* 2006; 30(6): 665-672.
- Rosen PP, Cantrel B, Mullen DL. Juvenile papillomatosis of the breast. *Am J Surg Pathol* 1980; 4(1): 3-12.

10. Dupont WD, Page DL, Parl FF. Long term risk of breast cancer in women with fibroadenoma. *N Engl J Med* 1994; 331(1): 10-15.
11. Carter BA, Page DL, Schuyler P. No elevation in long term breast carcinoma risk for women with fibroadenomas that contain atypical hyperplasia. *Cancer* 2001; 92(1): 30-36.
12. Azzopardi JG. Problems in breast pathology. Philadelphia: WB Saunders, 1979.
13. Pick PW, Iossifides IA. Occurrence of breast carcinoma within a fibroadenoma. A review. *Arch Pathol Lab Med* 1984; 108(7): 590-594.
14. Page, Dupont. Papillary apocrine change of the breast associated with atypical hyperplasia and risk of breast cancer. *Cancer Epidemiol Biomarkers Prev* 1996; 5(1): 29-32.
15. Dixon. Risk of breast cancer in women with palpable breast cysts: a prospective study. 1999.
16. Page, Dupont. Risk factor for breast cancer in women with proliferative breast disease. 1985.
17. Page DL, Dupont WD, Rogers LW. Ductal involvement by cells of atypical lobular hyperplasia in the breast: a long-term follow-up study of cancer risk. *Hum Pathol* 1988; 19(2): 201-207.
18. Marshall LM, Hunter DJ, Connolly JL. Risk of breast cancer associated with atypical hyperplasia of lobular and ductal types. *Cancer Epidemiol Biomarkers Prev* 1997; 6(5): 297-301.
19. Collins LC, Baer HJ, Tamimi RM. Magnitude and laterality of breast cancer risk according to histologic type of atypical hyperplasia: results from the Nurses' Health Study. *Cancer* 2007; 109(2): 180-187.
20. Page DL, Schuyler PA, Dupont WD. Atypical lobular hyperplasia as a unilateral predictor of breast cancer risk: a retrospective cohort study. *Lancet* 2003; 361(9352): 125-129.
21. Dignim AC, Visscher DW, Berman HK. Stratification of breast cancer risk in women with atypia: a Mayo cohort study. *J Clin Oncol* 2007; 25(19): 2671-2677.
22. Dupont WD, Parl FF, Hartmann WH. Breast cancer risk associated with proliferative breast disease and atypical hyperplasia. *Cancer* 1993; 7(4): 1258-1265.
23. Collins LC, Baer HJ, Tamimi RM. The influence of family history on breast cancer risk in women with biopsy confirmed benign breast disease: results from the Nurses' Health Study. *Cancer* 2006; 107(6): 1240-1247.
24. Hartmann LC, Sellers TA, Frost MH. Benign breast disease and the risk of breast cancer. *N England J Med* 2005; 353(3): 229-237.
25. Dupont WD, Page DL. Relative risk of breast cancer varies with time since diagnosis of atypical hyperplasia. *Hum Pathol* 1989; 20(8): 723-725.
26. Chen CL, Weiss NS, Newcomb P. Hormone replacement therapy in relation to breast cancer. *JAMA* 2002; 287(6): 734-741.
27. Dupont WD, Page DL, Rogers LW. Influence of exogenous estrogens, proliferative breast disease, and other variables on breast cancer risk. *Cancer* 1989; 63(5): 948-957.
28. Byrne C, Connolly JL, Colditz GA. Biopsy confirmed benign breast disease, postmenopausal use of exogenous female hormones, and breast carcinoma risk. *Cancer* 2000; 89(10): 2046-2052.
29. Milanese TR, Hartmann LC, Sellers TA. Age related lobular involution and risk of breast cancer. *J Natl Cancer Inst* 2006; 98(22): 1600-1607.
30. Baer H, Collins L, Connolly J. Lobular Involution and subsequent breast cancer risk: findings from the Nurses' Health Study. *Cancer* 2009.
31. Khan SA, Rogers MA, Khurana KK. Estrogen receptor expression in benign breast epithelium and breast cancer risk. *J Natl Cancer Inst* 1998; 90(1): 37-42.
32. Gobbi H, Dupont WD, Parl FF. Breast cancer risk associated with estrogen receptor expression in epithelial hyperplasia lacking atypia adjacent lobular units. *Int J Cancer* 2005; 113(5): 857-859.
33. Rohan TE, Hartwick W, Miller AB. Immunohistochemical detection of c-erbB-2 and p53 in benign breast disease and breast cancer risk. *J Natl Cancer Inst* 1998; 90(17): 1262-1269.
34. Stark A, Hulka BS, Joens S. HER2/neu amplification in benign breast disease and the risk of subsequent breast cancer. *J Clin Oncol* 2000; 18(2): 267-274.
35. Gobbi H, Arteaga CL, Jensen RA. Loss of expression of transforming growth factor beta type II receptor correlates with high tumour grade in human breast in situ and invasive carcinomas. *Histopathology* 2000; 36(2): 168-177.
36. Visscher DW, Pankratz VS, Santisteban M. Association between cyclooxygenase-2 expression in atypical hyperplasia and risk of breast cancer. *J Natl Cancer Inst* 2008; 100(6): 421-427.
37. Harris RE, Beebe-Donk J, Alshafi GA. Reduction in the risk of human breast cancer by selective cyclooxygenase-2 (COX-2) inhibitors. *BNC Cancer* 2006; (27): 27-31.
38. Harris RE, Beebe-Donk J, Doss H, Burr-Doss D. Aspirin, ibuprofen, and other non-steroidal anti-inflammatory drugs in cancer prevention: a critical review of non-selective COX-2 blockade. *Oncol Rep* 2004; 13(4): 559-583.
39. Welling SR, Jensen HM, Marcum RG. An atlas of subgross pathology of the human breast with special reference to possible precancerous lesions. *J Natl Cancer Inst* 1975; 55: 231-273.

40. Dupont wD, Page DL, Parl FF. Long term risk of breast cancer in women with fibroadenoma. *N Engl J Med* 1994; 331(1): 10-15.
41. Tavassoli FA, Hoefler H, Rosai J. Intraductal Proliferative Lesions. In: Tavassoli FA, Devilee P, eds. Pathology and genetics: tumours of the breast and female genital organs. Lyon: IARC Press, 2003:63-73.
42. Page DL, Dupont WD, Rogers LW. Ductal involvement by cells of atypical lobular hyperplasia in the breast: a long term follow-up study of cancer risk. *Hum Pathol* 1988; 19(2): 201-207.
43. Schnitt SJ, Collins LC. Columnar cell lesions and flat epithelial atypia of the breast. *Seminars in Breast Disease* 2005; 8: 100-111.
44. Rudland PS. Epithelial stem cells and their possible role in the development of the normal and diseased breast. *Histol Histopath* 1993; 8: 385-404.
45. Page DL, Kidd T, Dupont WD. Lobular neoplasia of the breast: higher risk for subsequent invasive cancer predicted by more extensive disease. *Hum Pathol* 1991; 22: 1232-1239.
46. Elsheikh TM, Silverman JF. Follow-up surgical excision is indicated when breast core needle biopsies show atypical lobular hyperplasia or lobular carcinoma in situ: a correlative study of 33 patients with review of the literature. *Am J Surg Pathol* 2005; 29: 534-543.
47. Mahoney MC, Robinson-Smith TM, Shaughnessy EA. Lobular neoplasia at 11-gauge vacuum-assisted stereotactic biopsy: correlation with surgical excisional biopsy and mammographic follow-up. *AJR Am J Roentgenol* 2006; 187: 949-954.