

ARTÍCULOS DE REVISIÓN

HIPERPLASIA DUCTAL ATÍPICA DE LA GLÁNDULA MAMARIA

Hugo Japaze,¹ Alba Gómez,¹ Susana Rodríguez Prados,² Marcela Ortiz Mayor²

RESUMEN

La hiperplasia ductal atípica (HDA) mamaria está reconocida como lesión marcadora de neoplasia invasora e incluida en la última clasificación de la Organización Mundial de la Salud. Las dificultades para establecer el diagnóstico microscópico generan problemas de subdiagnóstico y/o sobrediagnóstico con consecuencias negativas en mastología asistencial. El objetivo de este trabajo es evaluar nuestra experiencia y proponer procedimientos y criterios microscópicos reproducibles para establecer el diagnóstico de la HDA y comparar nuestros resultados con centros internacionales. Se seleccionaron 887 casos de patología benigna y lesiones no invasoras (hiperplasias y carcinomas in situ) procesadas y diagnosticadas con los criterios que se proponen. El 53% correspondió a lesiones de patología mamaria no proliferante, por lo que las lesiones proliferantes sin discriminar representaron el 47%. Considerando las lesiones hiperplásicas ductales comunes atípicas y el carcinoma in situ de bajo grado, obtuvimos un 40% de lesiones con problemas de diagnóstico diferencial. La HDA representó el 4,7% del total de las lesiones benignas y no invasoras. Este resultado es homologable al de las grandes series internacionales, por lo que concluimos que la forma de procesamiento y los criterios microscópicos utilizados son aceptables para la práctica de la anatomía patológica en mastología.

Palabras clave

Mama histopatología. Hiperplasia ductal atípica. Carcinoma ductal in situ de bajo grado. Lesiones proliferantes. Procesamiento.

SUMMARY

The atypical ductal hyperplasia (ADH) is a well recognized marker lesion of invasive carcinoma of the breast included in the last breast tumor classification by the World Health Organization. Difficulties to establish the microscopic diagnosis lead to subdiagnosis and or overdiagnosis with negative consequences on the routine practice. The goal of this paper is to study our experience in using gross procedures and reproducible microscopic criteria in order to diagnose and compare

1 Servicio Cátedra Anatomía Patológica. Facultad de Medicina, Universidad Nacional de Tucumán.

2 Residente de Anatomía Patológica. Hospital Ángel C. Padilla. Sistema Provincial de Salud, Tucumán.
Correo electrónico para Dr. Hugo Japaze: hugojapazedr@arnet.com.ar

our results with other international series. Eight hundred eighty and seven (887) cases were selected from our files with benign and non-invasive findings which were handling with macro-microscopic methods and criteria that we propose. Fifty and three percent (53%) were non-proliferative lesions thus the proliferative lesions represent 43%. If we put together usual ductal hyperplasia, atypical ductal hyperplasia and low grade in situ ductal carcinoma, we obtain a 40% of the cases with problems to make the differential diagnosis. The ADH represents 4.7% of the total number of our cases and this result is comparable with those of the most important series in the international literature reviewed. Therefore, we conclude that the proposed methods and microscopic criteria in this paper are acceptable for the routine pathological diagnosis of atypical ductal hyperplasia.

Key words

Breast histopathology. Atypical ductal hyperplasia. Low grade in situ ductal carcinoma. Proliferative lesions. Sampling.

INTRODUCCIÓN

La hiperplasia ductal atípica (HDA) mamaria está reconocida como lesión marcadora de neoplasia invasora e incluida en la última clasificación de la Organización Mundial de la Salud.¹ Su diagnóstico es histopatológico, carece de manifestaciones clínicas, imaginológicas y macroscópicas específicas.^{17,34} La inmunohistoquímica y la biología molecular no son todavía de aplicación práctica.²⁻⁶ Como marcadora de lesión invasora se diferencia de la hiperplasia ductal común (HDC) y del carcinoma ductal in situ de bajo grado (CDIS-BG) en el riesgo relativo, siendo el mismo de 1,5, 5 y 10 veces para la HDC, HDA y CDIS-BG, respectivamente. Además la HDA es indicadora de riesgo bilateral, de neoplasia de cualquier grado y tipo histológico, en cambio el CDIS-BG es marcador local para carcinoma invasor de bajo grado.^{7,8}

Sin embargo, las dificultades para establecer el diagnóstico microscópico son bien conocidas.⁹⁻¹¹ Esto crea problemas asociados a los subdiagnósticos y/o sobrediagnósticos con consecuencias cualitativas y/o cuantitativas negativas para la terapéutica en mastología asistencial.^{11,12}

Las controversias diagnósticas se originan en dos vertientes principales: la primera tiene que ver con el procesamiento tisular,¹³⁻¹⁵ y la segunda

con los criterios microscópicos aplicados.^{10,11,16}

El objetivo de este trabajo es evaluar nuestra experiencia proponiendo procesamientos tisulares y aplicando criterios microscópicos para lograr reproducibilidad en el diagnóstico diferencial entre HDC, HDA y CDIS-BG, y comparar nuestros resultados con centros internacionales.

MATERIAL Y MÉTODOS

Se seleccionaron 887 casos de patología benigna y lesiones no invasoras (hiperplasias y carcinomas in situ) (Tabla I) procesados y diagnosticados con las siguientes metodologías:

Procesamiento del material

Proveniente de biopsias por punción (*core*,

	n	%
Punción biopsia (n=292; 33%)		
<i>Core</i>	107	12
<i>Mammotome</i>	185	21
Biopsia abierta (n=595; 67%)		
Sectorial	448	50
Radioquirúrgica	138	16
Mastectomía	9	1
TOTAL	887	100

Tabla I. Tipo de material tisular estudiado.

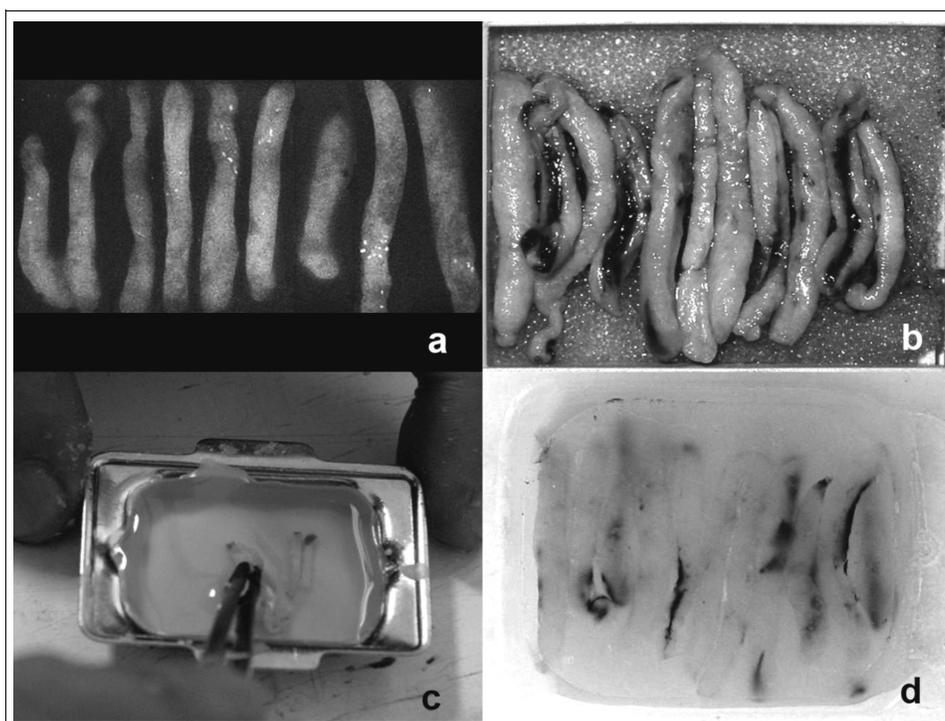


Figura 1. a) Radiografía de los cilindros obtenidos por punción biopsia (*mammotome* 11 gauge) para correlación imaginológica. b) Contar, medir, describir e incluir el material. c) Inclusión en parafina, evitar torsiones. d) Resultado: taco de parafina, listo para el corte.

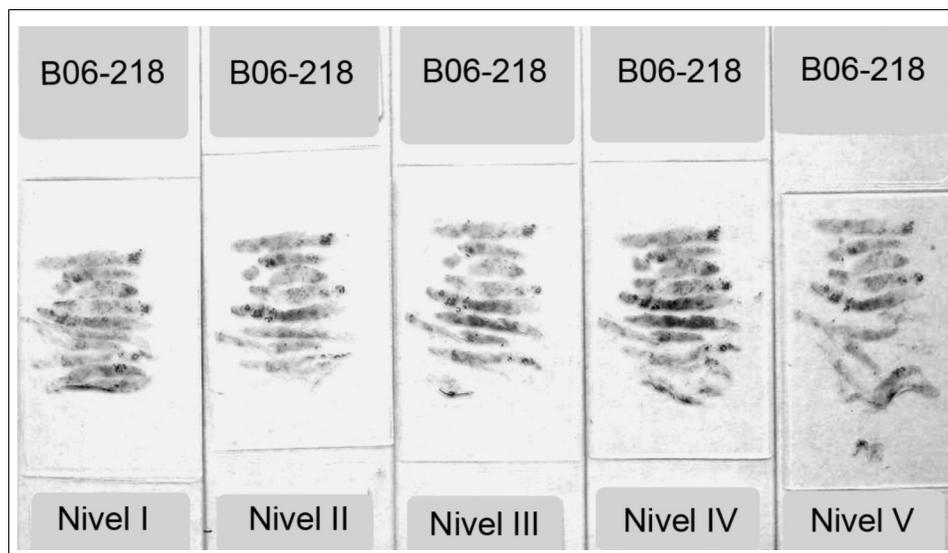


Figura 2. Preparados histológicos. Técnica hematoxilina eosina. Cortes seriados en cinco niveles de profundidad del taco de parafina.



Figura 3. Correlación radiológica: superposición de la pieza quirúrgica sobre la radiografía de la misma.

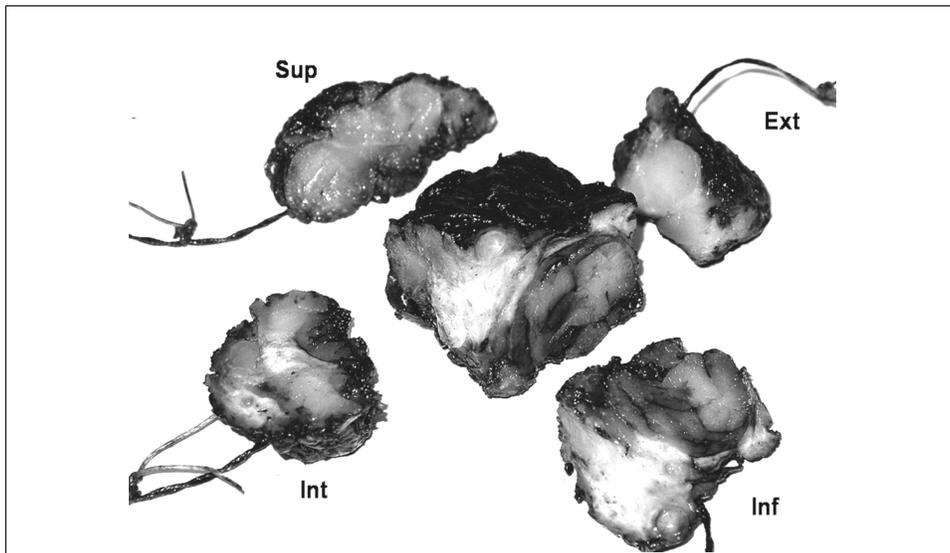


Figura 4. Separación de los bloques tisulares para control de márgenes en lesiones subclínicas. La dirección de los cortes de cada uno de los bloques debe permitir el estudio tridimensional.

PUNCIÓN BIOPSIA	
Core Mammotome	<ul style="list-style-type: none"> • Historia clínica. • Correlación radiológica. • Contar, medir y describir. • Incluir totalmente (evitar torsiones). • Cortes seriados en cinco niveles.
BIOPSIA ABIERTA	
Radioquirúrgica Sectorial Mastectomía	<ul style="list-style-type: none"> • Historia clínica. • Correlación radiológica. • Evitar compresión del material. • Orientar, entintar, medir y describir. • Procesamiento tridimensional. • Seccionar cada 3-5 mm. • Inspeccionar la superficie de corte. • Piezas menores de 6 cm de diámetro mayor: inclusión total. • Piezas mayores de 6 cm, seleccionar una de cada dos secciones. • Conservar el material no seleccionado con referencias y orientación.

Tabla II. Procesamiento macroscópico del material tisular.

	Arquitecturales				Citológicos	
	Prototipo ¹	Luces ²	Polaridad	Extensión	Núcleos	Citoplasmas
HDC	Cualquiera	Irregulares y periféricas	Periférica	Cualquiera	Variables	Amplio, bordes no definidos
HDA	Cualquiera	Irregulares y periféricas y/o regulares	Periférica-discontinua	<3 mm o una unidad lobulillar	Variables y uniformes ³	Amplio y escaso ³
CDIS-BG	Cualquiera	Regulares	Ausente	>3 mm o más de una unidad lobulillar	Uniformes	Escaso, bordes definidos

¹ Sólido, papilar, cribiforme, plano, micropapilar.
² Espacio luminal secundario.
³ Núcleo y citoplasma del CDIS-BG.

Tabla III. Diagnóstico histopatológico. Criterios.

mammotome, de 11 y 14 gauge), y de cirugías a cielo abierto (radioquirúrgicas, sectoriales, mastectomías). Se realizó sobre la base de procedimientos aceptados en la literatura nacional e internacional^{14,15,35,36} con algunas adaptaciones y/o modificaciones (Figuras 1, 2, 3 y 4) que se introdujeron durante esta experiencia (Tabla II).

Criterios microscópicos

Las lesiones proliferantes investigadas con

técnica de hematoxilina eosina, fueron HDC (Figura 5), HDA (Figura 6) y CDIS-BG (Figura 7), y los criterios microscópicos fueron arquitecturales y citológicos (Tabla III).

Prototipos son patrones histológicos reconocidos: sólido, plano, papilar, micropapilar y cribiforme. A los efectos de este trabajo, se aclara que "remolino" (swirling)¹⁷ u "ondeo" (streaming),¹⁸ términos frecuentes en la literatura anglosajona, fueron incluidos como un subtipo del patrón sólido y se detectan con mayor frecuen-

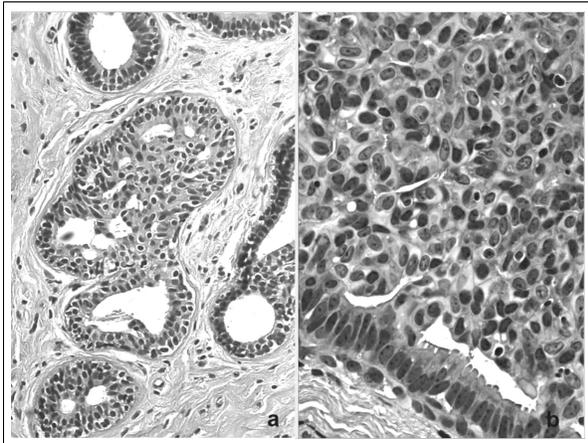


Figura 5. Hiperplasia ductal común donde se observa la polaridad celular periférica **a)** y la variabilidad nuclear **b)**. HE 250x y 400x.

cia en la HDC. El tipo plano se refiere a las hiperplasias y/o metaplasias cuantitativamente restringidas.^{19,32} Se llama polaridad al crecimiento ordenado desde la membrana basal al centro del conducto afectado.²⁰ El CDIS-BG que no se extendió más allá de una unidad lobulillar o hasta 3 mm de dimensión mayor, se diagnosticó como HDA. Estos CDIS-BG histológicos, limitados a las medidas mencionadas, tienen un comportamiento clínico y biológico idéntico a la

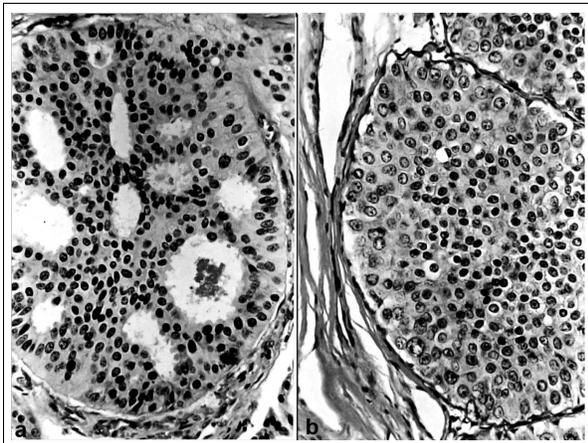


Figura 6. Hiperplasia ductal atípica patrón cribiforme **a)** y sólido **b)** con polaridad residual, luces secundarias irregulares y otras regulares con células de CDIS-BG en la parte central del conducto. HE 200x y 400x.

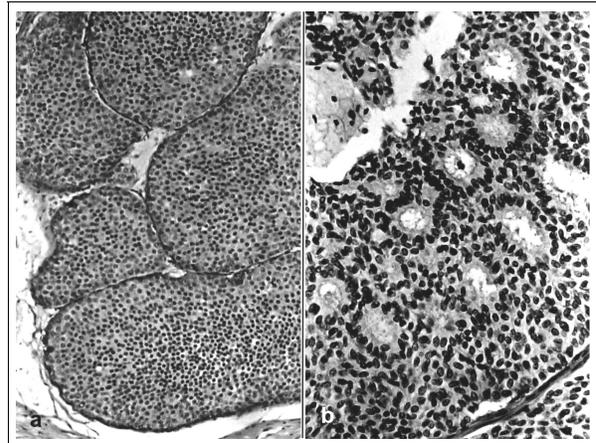


Figura 7. CDIS-BG sólido **a)** y cribiforme con luces secundarias redondas **b)** ausencia de polaridad celular y núcleos uniformes, redondos u ovales. HE 400x.

HDA.^{8,21} Variable, como criterio citológico, se refiere a núcleos de diferentes tamaños y formas (anisopoiquilocariosis) conservando la cromatina tenue, membrana nuclear fina y pequeños nucléolos. Uniformes son aquellos núcleos redondos u ovales pequeños, hipercromáticos homogéneos, monótonos, con nucléolos escasos y ausencia de actividad mitótica.

Los resultados que se consignan son descriptivos y se trabajaron con Microsoft Office Excel 2003.

RESULTADOS

De los 887 casos (100%), correspondió a la mastopatía dishormonal (MD), enfermedad fibroquística o displasia mamaria el 28%. Si incluimos en la misma, como consideran algunos, al fibroadenoma (19%), la incidencia de la MD se eleva al 47% en esta casuística. Además, otras entidades como mastitis, granulomas, neoplasias benignas y misceláneas (ginecomastias, hamartomas, etc.), representaron el 6% del total. Todas estas lesiones agrupadas correspondieron al 53% de la patología mamaria no proliferante (Tabla IV). Por lo tanto las lesiones proliferantes sin discriminar, representaron el 47%. Ahora

LESIÓN	n	%	n	%
MD sin hiperplasia *			415	47
MD con hiperplasia			332	38
HDC	274	31		
HDA	42	5		
HLA	16	2		
Carcinoma in situ			79	9
CDIS-BG	36	4		
CDIS-AG	32	4		
CLIS	11	1		
Otras lesiones benignas			61	6
TOTAL			887	100
* Incluye al fibroadenoma. Los datos resaltados corresponden a lesiones con controversia diagnóstica (40%).				

Tabla IV. Diagnósticos de lesiones benignas y no invasoras (n=887; 100%).

bien, si sustraemos la hiperplasia lobulillar atípica (HLA), el carcinoma lobulillar in situ (CLIS) y el carcinoma ductal in situ de alto grado (CDIS-AG), que no pertenecen al objetivo de este trabajo y representan el 7%, las lesiones proliferantes de controversia diagnóstica fueron el 40% de nuestra experiencia (Tabla IV, resaltado).

Comentario

La era posmamográfica ha cambiado sustancialmente la anatomía patológica de la glándula mamaria.^{22,23} Uno de los aportes más importantes es la consolidación de las lesiones precursoras de invasión de la estroma, que permiten un alto nivel de curación con la indicación de terapéuticas oportunas.^{24,25} La HDC, HDA, HLA y los carcinomas in situ (CIS), representan distintos grados de riesgo absoluto y relativo de inva-

Autor	%
Page, et al.	3,6
Carter, et al.	5,8
Collins, et al.	6,4
Japaze, et al.	5,0

Tabla V. Frecuencia de HDA en otros centros.

sión de la estroma y tienen diferencias clínico-biológicas.

La HLA, el CLIS y el CDIS-AG, se consolidaron como entidades clínicas y anatomopatológicas sin problemas en el diagnóstico microscópico por su alta reproducibilidad interobservador; y su conocimiento por parte del patólogo ayuda al diagnóstico diferencial entre estas entidades proliferantes. Sin embargo, como ya se puntualizó, el diagnóstico microscópico diferencial entre HDC, HDA y CDIS-BG, tiene todavía puntos controversiales y resultados discordantes entre los patólogos.^{9,11}

Las situaciones de subdiagnóstico y/o sobrediagnóstico se deben a la falta de criterios histopatológicos uniformes. La subestimación diagnóstica es adjudicable a la ausencia de procesamiento macroscópico ajustados al método de obtención de la biopsia.

En esta investigación el 40% de las lesiones proliferantes plantean al patólogo situaciones controversiales de diagnóstico diferencial histopatológico y marcan la magnitud del problema. La diferente metodología realizada de acuerdo al tipo de biopsia, el volumen total de masa tisular sometida al examen microscópico y la co-

relación imaginológica, constituyen la base de nuestra propuesta procedimental. Este trabajo muestra que, aplicando estas formas de procesar las biopsias y los criterios microscópicos de diagnóstico, obtenemos resultados comparables a los de las grandes series publicadas (Tabla V).^{7,22,33}

Desde el punto de vista de la detección de esta lesión no palpable, según Collins, et al.²² el 15% al 20% de las mamografías con microcalcificaciones corresponde a HA.

Por otro lado, el diagnóstico de la HDA en una biopsia por punción indica la resección a cielo abierto,²⁶ y si ésta confirma el hallazgo sólo se requiere el seguimiento de la paciente. Por el contrario, el CDIS-BG ofrece opciones y controversias terapéuticas que exceden el objetivo de este trabajo.^{27-29,33}

En síntesis, se muestra una propuesta metodológica práctica sobre el material tisular y criterios microscópicos reproducibles que permiten obtener resultados confiables para la práctica mastológica en la prevención del carcinoma invasor.

Agradecimiento

Los autores agradecen a Raúl José Schawm y David Lee Page.

REFERENCIAS

1. Tavassoli FA, Hoefler H, Rosai J, Holland R, Ellis IO, Schnitt SJ, Boecker W, Heywang-Kobrunner SH, Moynihan, Lakhani S. Intraductal proliferative lesions. In: Tavassoli FA, Devilee P, eds. Pathology and genetics: Tumors of the breast and female genital organs. Lyon: IARC; Press, 2003; pp.63-73.
2. Bocker W, Decker T, Ruhnke M, Schneider W. Ductal hyperplasia and ductal carcinoma in situ. Definition-classification-differential diagnosis. *Pathologie* 1997; 18(1): 3-18.
3. Otterbach F, Bankfalvi A, Bergner S, Decker T, Krech R, Boecker W. Cytokeratin 5/6 immunohistochemistry assists the differential diagnosis of atypical proliferations of the breast. *Histopathology* 2000; 37(3): 232-240.
4. Kim HJ, Jung WH, Kim DY, Lee HD. Expression of cyclins in ductal hyperplasia, atypical ductal hyperplasia and ductal carcinoma in situ of the breast. *Yonsei Med J* 2000; 41(3): 345-53.
5. Bankfalvi A, Ludwig A, De-Hesselle B, Buerger H, Buchwalow IB, Boecker W. Different proliferative activity of the glandular and myoepithelial lineages in benign proliferative and early malignant breast diseases. *Mod Pathol* 2004; 17(9): 1051-61.
6. Boecker W, Moll R, Dervan P, Buerger H, Poremba C, Diallo RI, Herbst H, Schmidt A, Lerch MM, Buchwalow IB. Usual ductal hyperplasia of the breast is a committed stem (progenitor) cell lesion distinct from atypical ductal hyperplasia and ductal carcinoma in situ. *J Pathol* 2002; 198(4): 458-67.
7. Dupont WD, Page DL. Risk Factors for breast cancer in woman with proliferative breast disease. *N Engl J Med* 1985; 312: 146-51.
8. Schnitt SJ. Benign breast disease and breast cancer risk: morphology and beyond. *Am J Surg Pathol* 2003; 27(6): 836-41.
9. Rosai J. Borderline lesions of the breast. *Am J Surg Pathol* 1991; 15(3): 209-21.
10. Page DL, Dupont WD, Rogers LW, Rados MS. Atypical hyperplastic lesions of the female breast. A long-term follow-up study. *Cancer* 1985; 55(11): 2698-2708.
11. Schnitt SJ, Connolly JL, Tavassoli FA, Fechner RE, Kempson RL, Gelman R, Page DL. Interobserver reproducibility in the diagnosis of ductal proliferative breast lesions using standardized criteria. *Am J Surg Pathol* 1992; 16(12): 1133-43.
12. Japaze H, Page DL, Viale G. Overdiagnosis of ductal carcinoma in situ. Comunicación inédita presentada en Sociedad Internacional de Senología. Sept. 2005.
13. Owings DV, Hann L, Schnitt SJ. How thoroughly should needle localization breast biopsies be sampled for microscopic examination? A prospective mammographic/pathologic correlative study. *Am J Surg Pathol* 1990; 14(6): 578-83.
14. Schnitt SJ, Wang HH. Histologic sampling of grossly benign breast biopsies. How much is enough? *Am J Surg Pathol* 1989; 13(6): 505.
15. Schintt SJ. Specimen processing. In: Tavassoli F. Pathology of the Breast. Appleton & Lange 1992; p.63.
16. Ghofrani M, Tapia B, Tavassoli FA. Discrepancies in the diagnosis of intraductal proliferative lesions of the breast and its management implications: results of a multinational survey. *Virchows Arch* 2006; 449(6): 609-16. Epub 2006 Oct 13.
17. Page DL, Anderson T. Diagnostic Histopathology of the breast. Churchill Livingstone 1987; p.123.
18. Azzopardi JG. Problems in breast pathology. Saunders, Philadelphia 1979; pp.113-123.
19. Schnitt SJ. The diagnosis and management of pre-

- invasive breast disease: Flat epithelial atypia –classification, pathologic features and clinical significance. *Breast Cancer Res* 2003; 5: 263-268.
20. Petersen OW, Ronnov-Jessen L, Howlett AR, Bissell MJ. Interaction with basement membrane serves to rapidly distinguish growth and differentiation pattern of normal and malignant human breast epithelial cells. *Proc Natl Acad Sci USA* 1992; 89: 9064-9068.
 21. Page DL, Rogers LW. Combined histologic and cytologic criteria for the diagnosis of mammary atypical ductal hyperplasia. *Hum Pathol* 1992; 23(10): 1095-7.
 22. Collins LC, Baer HJ, Tamimi RM, Connolly JL, Colditz GA, Schnitt SJ. Magnitude and laterality of breast cancer risk according to histologic type of atypical hyperplasia: results from the Nurses' Health Study. *Cancer* 2007; 109(2): 180-7.
 23. Stomper PC, Margolin FR. Ductal carcinoma in situ: the mammographer's perspective. *AJR* 1994; 162(3): 585-91.
 24. Lagios MD, Margolin FR, Westdahl PR, Rose MR. Mammographically detected duct carcinoma in situ. Frequency of local recurrence following tylectomy and prognostic effect of nuclear grade on local recurrence. *Cancer* 1989; 63(4): 618-24.
 25. Margenthaler JA, Duke D, Monsees BS, Barton PT, Clark C, Dietz JR. Correlation between core biopsy and excisional biopsy in breast high-risk lesions. *Am J Surg* 2006; 192(4): 534-7.
 26. Greene T, Tartter PI, Smith SR, Estabrook A. The significance of surgical margins for patients with atypical ductal hyperplasia. *Am J Surg* 2006; 192(4): 499-501.
 27. Cuzick J, Forbes JF, Sestak I, Cawthorn S, Hamed H, Holli K, Howell A. International Breast Cancer Intervention Study I Investigators. Long-term results of tamoxifen prophylaxis for breast cancer –96-month follow-up of the randomized IBIS-I trial. *J Natl Cancer Inst* 2007; 99(4): 272-82.
 28. Mokbel K. Towards optimal management of ductal carcinoma in situ of the breast. *Eur J Surg Oncol* 2003; 29(2): 191-7.
 29. Fisher B, Dignam J, Wolmark N, Mamounas E, Costantino J, Poller W, Fisher ER, Wickerham DL, Deutsch M, Margolese R, Dimitrov N, Kavanah M. Lumpectomy and radiation therapy for the treatment of intraductal breast cancer: findings from National Surgical Adjuvant Breast and Bowel Project B-17. *J Clin Oncol* 1998; 16(2): 441-52.
 30. Page DL, Japaze H. Non Infiltrating (in situ) carcinoma. Bland KI, Copeland EM. *The Breast: Comprehensive management of benign and malignant diseases*. WB Saunders Company 1991; p.169.
 31. Page DL, Japaze H, Essenfeld H. Histología al servicio de la mastología. Álvarez E, Tejerina Gómez A. *Mastología dinámica*. Diaz de Santos S.A. 1995; p.27.
 32. Maciel A. Lesiones columnares. *Rev Arg Mastol* 2006; 25(87): 112-116.
 33. Tocino I, Garcia BM, Carter D. Surgical biopsy findings in patients with atypical hyperplasia diagnosed by stereotaxic core needle biopsy. *Ann Surg Oncol* 1996; 3(5): 483-8.
 34. Rosen PP, Oberman HA. Atlas of tumor pathology tumors of the mamary gland. 3rd ed., fascicle 7. *AFIP* 1993; p.136.
 35. Renshaw AA. Adequate histologic sampling of breast core needle biopsies. *Arch Pathol Lab Med* 2001; 125(8): 1055-7.
 36. Bacchi C, Cardoso de Almeida P, Franco M. Manual de normatización de informes histopatológicos. 2ª ed., Sociedad Argentina de Patología. GRAFIKARTE 1999; p.195.