

HIPERPLASIA ATÍPICA - CAMBIOS COLUMNARES

Julián Mosto

RESUMEN

En esta presentación quiero desarrollar algunos conceptos actuales acerca de la definición, patogénesis y la histomorfología de la hiperplasia ductal atípica, cambios columnares y atipia epitelial plana.

Palabras clave

Patología. Hiperplasia ductal atípica. Cambios columnares. Atipia epitelial plana.

SUMMARY

In this presentation I will develop the current concepts point of view in the definition, pathogenesis and the histomorphology of atypical ductal hyperplasia, columnar changes and flat epithelial atypia.

Pathology. Atypical ductal hyperplasia. Columnar changes. Flat epithelial atypia.

Key words

Pathology. Atypical ductal hyperplasia. Columnar changes. Flat epithelial atypia.

HIPERPLASIA DUCTAL ATÍPICA

Desde el punto de vista histológico podemos definir a la hiperplasia ductal atípica de la manera siguiente: "Es una lesión que posee algunos, pero no todos, los criterios histológicos de un carcinoma ductal no invasor de bajo grado histológico". Según esta definición es una lesión que tiene algunos criterios de neoplasia intraductal de bajo grado con todas las características morfológicas, genéticas y moleculares de ellas, y que alternan con características morfológicas, genéticas y moleculares de hiperplasia. Como consecuencia de esto podemos también definir a la hiperplasia ductal atípica como: "Aquella lesión que posee características compartidas de hiperplasia ductal sin atipias y de carcinoma ductal

no invasor de bajo grado histológico"; o sea, que dentro del árbol ductal además de encontrarse células neoplásicas, características del carcinoma intraductal de bajo grado, encontramos algunos sectores morfológicamente más relacionados con un cambio hiperplásico sin atipias.

Otros autores tienen criterios, además de morfológicos, para su diagnóstico, de tipo cuantitativo. David Page sostiene que debe haber al menos dos conductos con las características de un carcinoma intraductal de bajo grado histológico, para que lo diagnostiquemos como tal. Por esto, siguiendo este concepto, también llamaríamos hiperplasia ductal atípica a una lesión con todos los criterios de carcinoma intraductal de bajo grado histológico, pero que sólo compromete un conducto.

Por otro lado, Fattaneh Tavassoli considera que el diagnóstico de carcinoma intraductal de bajo grado debe ser realizado cuando una lesión, con las características morfológicas de tal, mide más de 2 mm y que si la extensión es menor, la deberíamos llamar hiperplasia ductal atípica.

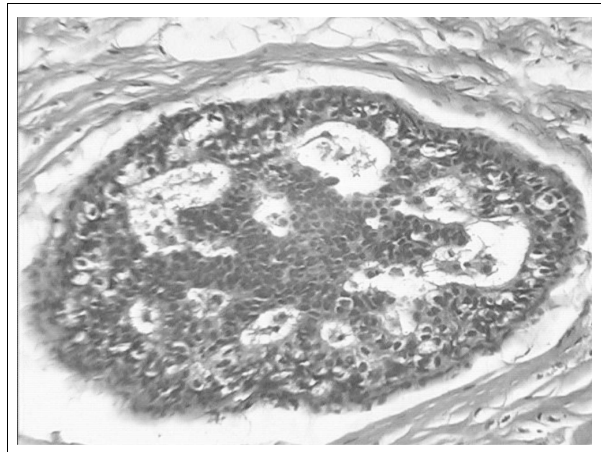
Como vemos, dentro de la entidad "hiperplasia ductal atípica" no hay un criterio único en cuanto a su definición, pero resumiendo lo expuesto podemos decir que es una lesión que tiene características de carcinoma intraductal, pero no completas, y que para algunos autores son lesiones similares a carcinomas intraductales de bajo grado que no miden más de 2 mm o que no tienen más de un conducto comprometido. Además, son lesiones de pequeño tamaño y que generalmente se manifiestan como microcalcificaciones o son producto de un hallazgo.

Por lo tanto, si es una lesión proliferativa epitelial no invasora que posee características de carcinoma intraductal de bajo grado, en su totalidad o en parte con la asociación a éste, de cambios de tipo hiperplasia ductal sin atipias, para arribar a un buen diagnóstico el patólogo debe manejar bien los criterios histomorfológicos de estas dos lesiones.

El carcinoma ductal no invasor de bajo grado es una lesión que está caracterizada por células de pequeño tamaño, cohesivas entre sí, con núcleos redondeados, regulares, con bajo índice mitótico, con los nucléolos poco evidentes y con bordes citoplasmáticos marcados.

Estas células adoptan, generalmente, un patrón de crecimiento sólido o, en la mayoría de los casos, formando luces secundarias o cribas.

La hiperplasia ductal sin atipias es una lesión proliferativa intraductal que presenta una población celular heterogénea (proliferan tanto las células epiteliales como las mioepiteliales) con un patrón de crecimiento "arremolinado" o en "ondas", y constituyendo luces secundarias con forma de hendiduras predominantemente periféricas (Cuadro I).

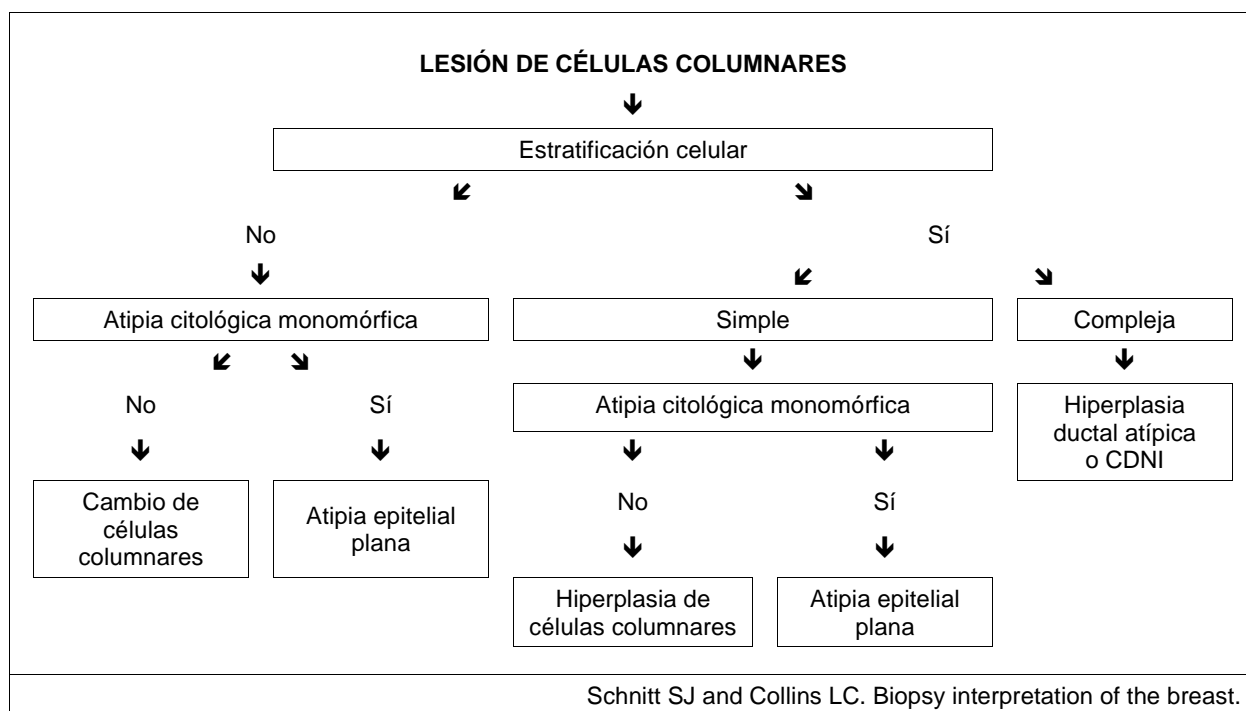


Cuadro I. Hiperplasia ductal atípica cribiforme.

Desde el punto de vista molecular e inmunohistoquímico, la hiperplasia ductal atípica es similar al carcinoma intraductal de bajo grado; de hecho, el criterio actual es considerarlo una lesión neoplásica (neoplasia ductal intraepitelial -DIN- tipo 1.B de la clasificación de Tavassoli). Las células manifiestan citoqueratinas luminales (7, 18 y 19) y son negativas para las citoqueratinas basales (5/6). Además, son positivos para los receptores de estrógeno y se distribuyen homogéneamente en las células del conducto comprometido. Este panel de estudios inmunohistoquímicos puede resultar de utilidad en el diagnóstico diferencial con las hiperplasias ductales sin atipias, las cuales manifiestan carácter positivo para citoqueratinas basales e inmunotinción heterogénea para receptores de estrógeno.

El riesgo relativo de una paciente con diagnóstico de hiperplasia ductal atípica, mediante una biopsia quirúrgica, es de aproximadamente cuatro veces que en aquella paciente a la cual se le ha realizado una biopsia quirúrgica que no manifiesta una lesión proliferativa.

Aquellas pacientes con diagnóstico de hiperplasia ductal atípica por punción histológica, deben ser estudiadas con biopsia quirúrgica, con resección de la zona en donde se realizó la punción.



Cuadro II

En nuestra serie, en una publicación del año 2002, en alrededor de 50 casos de hiperplasia ductal atípica que fueron estudiados con biopsia, tuvimos un 45% de mayor diagnóstico en la biopsia quirúrgica, cuando se realizó *core biopsy* (agujas de 14 gauge) y cuando se utilizó la técnica de *Mammotome* con agujas de 11 gauge, esta cifra de mayor patología en la biopsia quirúrgica descendió a 7%.

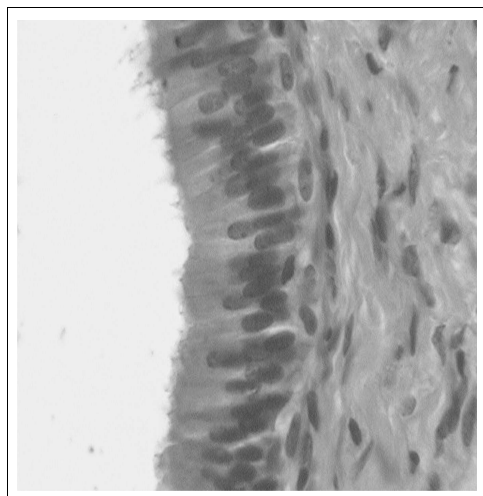
CAMBIOS COLUMNARES

Constituyen un espectro de lesiones caracterizadas por la presencia en la pared ductal de células altas, cilíndricas con proyección apical del citoplasma (células columnares).

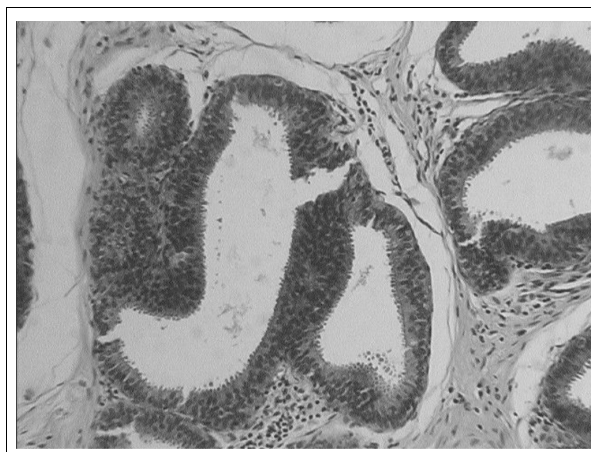
Si estas células se encuentran en no más de dos hileras dentro de la luz ductal, lo llamaremos lesión de células columnares y si se encuentran en más de dos capas, hiperplasia de células columnares. Los cambios columnares además pueden presentar anomalías celulares leves. En estos

casos estaremos en presencia de lesiones columnares o hiperplasias columnares con atipias. Estas lesiones con atipias leves también son llamadas atipia epitelial plana.

El algoritmo diagnóstico es el siguiente, cuando vemos este tipo de células, hablamos de una "lesión de células columnares". La segunda característica que evaluamos es la presencia de estratificación celular; o sea, hay varias capas de células o es una sola capa celular. Si existe una sola capa de células luego evaluamos la presencia o no de atipia citológica leve. Esto es, relación núcleo-citoplasmática alterada, nucléolo evidente, cromatina en grumos. Si no hay atipias, estamos en presencia de "cambios de células columnares" sin atipias, una afectación muy frecuente en la glándula mamaria y que generalmente se manifiesta por la presencia de microcalcificaciones. Si hay atipia citológica sin estratificación celular, estamos hablando de una entidad a la que llamamos atipia epitelial plana, una entidad reconocida por la Organización Mundial



Cuadro III. Cambios columnares sin atipias en la mama.



Cuadro IV. Cambios e hiperplasia de células columnares.

de la Salud, ya que fue llamada de esta manera en el último fascículo de la clasificación de tumores de la mama.

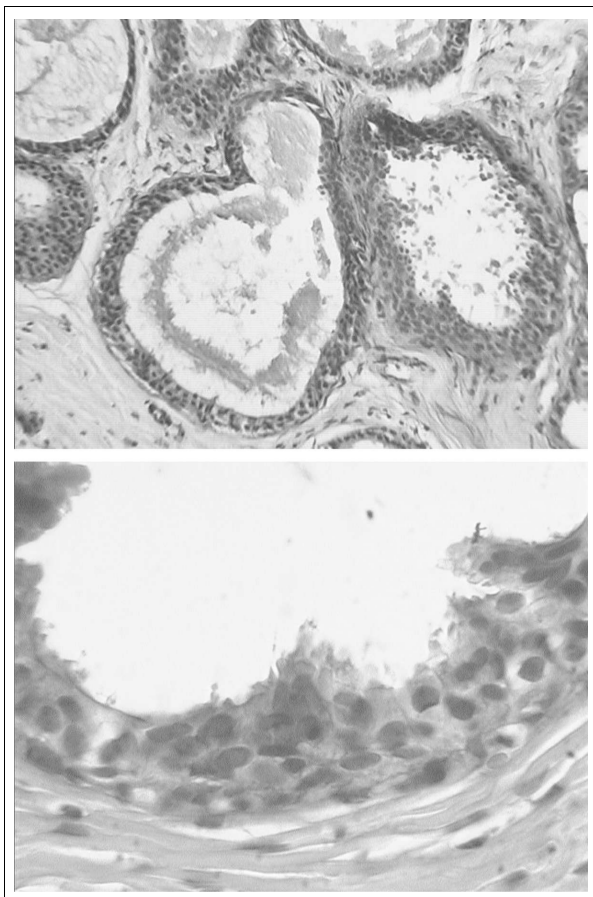
Ahora, si hay estratificación celular, quiere decir que no hay una sola capa de células, sino que hay 3, 4 ó 5, estratificándose dentro del conducto. El cuadro de estas hiperplasias puede ser simple o complejo. Simple, cuando no forma puentes ni cribas celulares. Si, además, tiene atipias leves la vamos a llamar también "atipia epitelial plana", y si no tiene atipia citológica monomórfica, vamos a decir que estamos en presencia de una "hiperplasia de células columnares sin atipias". Por otro lado, cuando la hiperplasia de células columnares presenta un cuadro morfológico complejo estaremos en presencia de una "hiperplasia ductal atípica originada en cambios columnares" (Cuadros II al VI).

Por definición (OMS) la atipia epitelial plana "es una alteración intraductal, presumiblemente neoplásica, caracterizada por el reemplazo del epitelio original por una simple o hasta 3 a 5 hileras de células con atipias leves". A la atipia epitelial plana en la literatura se le ha dado otros nombres como ser: neoplasia intraepitelial ductal (DIN) 1.A, cambios columnares con atipias, carcinoma intraductal tipo *clinging* monomórfico o

de bajo grado, lóbulos quísticos atípicos y cambios columnares con proyecciones apicales prominentes, y secreción con atipias (CAPPs con atipias).

¿A qué consideramos atipia leve? Hay que ser estrictos en definir una atipia celular leve. Y son estos criterios los que se usan: núcleos redondos u ovals más que elongados, no orientados perpendicularmente a la membrana basal, leve incremento de la relación núcleo/citoplasma, cromatina dispersa, nucléolo variablemente prominente, escasa presencia de figuras de mitosis. Los caracteres celulares suelen ser bastantes similares a los de carcinoma tubular.

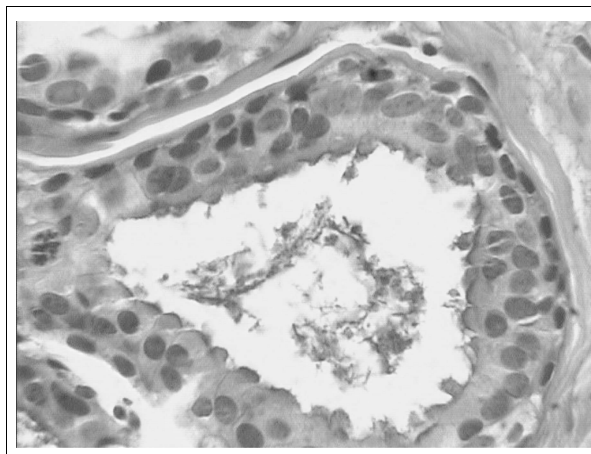
Es frecuente encontrar cambios columnares y atipia epitelial plana, asociada con otras entidades relacionadas con las lesiones neoplásicas de bajo grado histológico, todas ellas caracterizadas por alteraciones genéticas bastante similares y en particular, por aquellos cambios producidos a nivel del cromosoma 16. Entre ellos la hiperplasia ductal atípica, las neoplasias lobulillares intraepiteliales, el carcinoma intraductal de bajo grado histológico y el carcinoma tubular. De hecho, ya hace tiempo, el Dr. Rosen llamó a los cambios columnares: "hiperplasias pretubulares", por encontrarlo asociado frecuentemente con el carcinoma tubular.



Cuadro V. Atipia epitelial plana.

El perfil inmunohistoquímico de los cambios columnares muestra receptores hormonales positivos, citoqueratina 5,6 y 14 negativos, citoqueratina 19 positivo, e-cadherina en algunos casos puede estar presente o ausente, HER-2/neu negativo, p53 negativo.

¿Qué pasa con una paciente con una atipia epitelial plana y su seguimiento? Nos tenemos que remitir a dos trabajos de seguimientos de pacientes a las cuales se les había hecho el diagnóstico de carcinoma *clinging* de bajo grado, o monomorfo con seguimiento en uno de ellos de 5 años, otros casi de 20 años y las mayorías de las pacientes no tuvieron recurrencias. Una sola



Cuadro VI. Atipia epitelial plana.

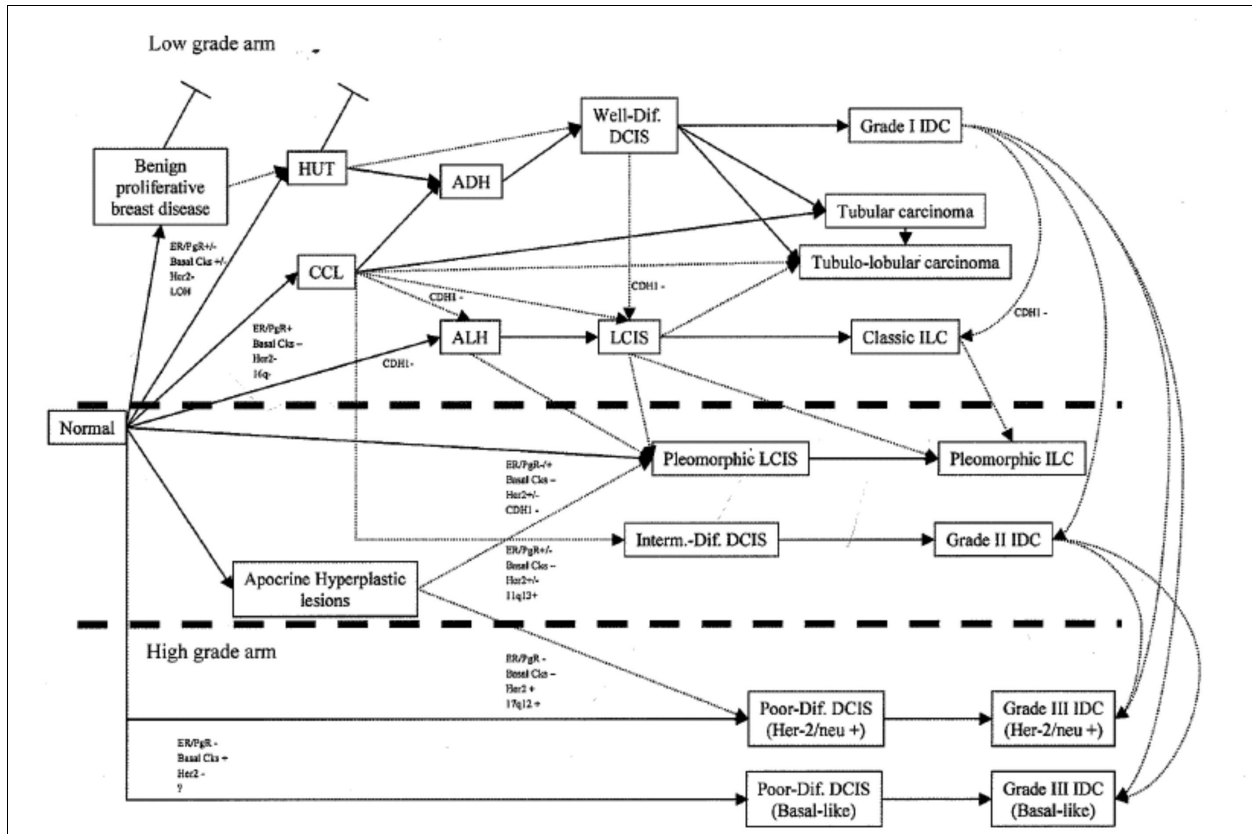
paciente tuvo una recurrencia, una lesión similar.

¿Qué hacer con una punción con diagnóstico de atipia epitelial plana? La mayoría de las publicaciones hablan de hasta un 25% a 30% de mayor diagnóstico en las biopsias quirúrgicas, con lo cual el diagnóstico de atipia epitelial plana por punción histológica debe continuarse con una biopsia quirúrgica.

El clásico modelo de la carcinogénesis mamaria, a partir del epitelio del conducto normal hacia el carcinoma de tipo invasor, ha sido reconsiderado en una evolución a partir de dos líneas, la de las lesiones de bajo grado y la de las lesiones de alto grado.

Las lesiones de bajo grado se podrían originar en cambios columnares evolucionando a la atipia epitelial plana, hiperplasia ductal atípica, carcinoma intraductal de bajo grado, carcinomas ductales de bajo grado y carcinomas tubulares.

Por otro lado, las neoplasias de alto grado histológico se originarían en lesiones con diferenciación apocrina, que van a ser precursoras de carcinomas intraductales e invasores de alto grado, ya sean HER positivos o HER negativos (Cuadro VII).



Cuadro VII. Carcinogenesis mamaria.

Simpson Peter T. *J Pathol* 2005; 205: 248.