



## Cambios Fibroquísticos y Lesiones Asociadas

### Cambios Fibroquísticos

Es el término preferido para referirse a las lesiones mamarias combinadas que incluyen quistes ductales, metaplasia apocrina y adenosis en todas sus variantes, mínimos focos de adenosis esclerosante, cambios columnares y atrofia lobulillar.

Se considera un término “paraguas” (abarcador), bajo el cual se agrupan entidades de distinta etiología y relevancia clínica; es aceptable sólo en ausencia de un proceso histopatológico distintivo dominante.

### Quistes

Se cree que se originan de un proceso de involución acinar y generalmente se manejan con una punción aspirativa. El líquido intraquístico se puede analizar citológicamente, aunque, en teoría, **los de mayor relevancia clínica son aquellos de contenido sanguinolento o bien asociados con una lesión intraquística o con lesión residual posterior a la aspiración.**

No se conoce asociación entre un quiste simple y el cáncer mamario.

Se reconocen dos tipos principales:

- quistes simples revestidos por epitelio cuboide o plano
- quistes de revestimiento apocrino, con un contenido intraquístico de pH alto y un bajo cociente sodio/potasio

### Metaplasia Apocrina

La forma usual es la de un quiste con un revestimiento apocrino simple acompañado de células mioepiteliales. Suelen asociarse patrones de hiperplasia (papilar, micropapilar, cribiforme y formas más complejas). Involucran también adenosis esclerosante, papilomas y fibroadenomas. No tiene ninguna implicancia clínica.

La atipia apocrina suele explicarse por tetraploidía del ADN, aunque la importancia clínica de este fenómeno se desconoce. Aparentemente, el incremento del riesgo de asociación con cáncer tendría que ver con la coexistencia de hiperplasia ductal atípica (HDA).

La atipia apocrina en un foco de adenosis esclerosante (adenosis apocrina atípica) debe diferenciarse del adenocarcinoma infiltrante con técnicas para células mioepiteliales.

Copia N°:	Representante de la Dirección:	Fecha:
	<i>Revisó</i>	<i>Aprobó</i>
<i>Nombre</i>	Dr. Leonardo Gilardi	Dra. Patricia Giráldez
<i>Firma</i>		
<i>Fecha</i>	07/05	22/05



### **Enfermedades Inflamatorias**

#### **Lobulitis Esclerosante Linfocitaria (Mastopatía Linfocitaria; Diabética)**

Es una entidad de etiología autoinmune, que suele asociarse con otras enfermedades de similar causa, tales como diabetes tipo 1 y tiroiditis linfocitaria (Hashimoto).

Clínicamente se presenta como una zona indurada que semeja un carcinoma mamario. Puede ser una lesión única, múltiple o bilateral. Afecta mujeres de 20 a 65 años, pero es mas frecuente en mujeres en la tercera década. También se ha observado en hombres.

Macroscópicamente se trata de una masa mal definida grisácea o amarillenta, variando en su contenido de células linfoides. Los linfocitos adoptan disposición nodular intra y periacinar, periductal y perivascular. Pueden verse centros foliculares y fibroblastos epitelioides. La proliferación expresa un fenotipo B. Con el tiempo, el infiltrado linfoide desaparece y se destaca fibrosis densa y hialina del estroma, así como atrofia acinar.

Morfológicamente, estas lesiones tienen similar histología en pacientes diabéticos como no diabéticos; por lo que se sugiere usar el nombre “mastopatía linfocítica esclerosante” en lugar de “mastopatía diabética”.

### **Fibroadenoma, Variantes y Lesiones Relacionadas**

#### **Fibroadenoma (FA)**

Actualmente no se consideran verdaderos tumores; sino el resultado de la hiperplasia de los lobulillos normales. Las células epiteliales y estromales de un FA son policlonales, aunque, en ocasiones, las áreas estromales de un FA son monoclonales. Se cree que se originan de áreas estromales respondedoras a las hormonas cuando existe un disbalance de los estrógenos sobre la progesterona.

Clínicamente son una de las causas mas frecuentes de nódulos mamarios benignos. Ocurren a cualquier edad después de la pubertad, con un predominio en la tercera década. Son nódulos firmes, bien definidos y móviles, indoloros, que miden entre 1 y 2 cm., aunque las lesiones de 4 cm no son infrecuentes. Pueden ser múltiples y no recidivan después de la extirpación quirúrgica completa, aunque puede ocurrir que otro FA se haga clínicamente aparente en la vecindad del sitio de extirpación de una lesión reseca *a priori*. Actualmente, con los métodos de *screening* mamario, se detectan FA no palpables que pueden diagnosticarse con una punción aspiración con aguja fina



(PAAF). Se recomienda la extirpación quirúrgica de un FA > de 3 cm o de aquellos que demostraron aumento de tamaño.

Los cambios malignos son muy raros. Cuando ocurren, la mayoría son carcinomas lobulillares *in situ* ([CLIS], 50%); en menos del 40% de los casos, el tumor es invasor y el resto son carcinomas ductales *in situ* (CDIS). En una proporción sustancial, el tumor está en la vecindad del FA y es difícil determinar si el compromiso del FA es meramente coincidencia.

El riesgo relativo de carcinoma subsecuente es 3 veces mayor en pacientes con FA de histerarquitectura compleja; pero el riesgo absoluto de sufrir cáncer en FA no complicados es inferior al 4%.

En el **FA complejo** (Dupont) se describen quistes mayores de 3 mm, adenosis esclerosante, calcificaciones epiteliales y cambio apocrino papilar, aislados o en combinación dentro del FA. Un hallazgo habitual es la hiperplasia epitelial **típica**. El principal diagnóstico diferencial es el tumor phyllodes benigno.

El **FA juvenil** se caracteriza por gran tamaño (pueden alcanzar los 15 a 20 cm); ocurren en la adolescencia y muestran una tasa de crecimiento rápida. También poseen estroma celular, pero sin sobrecrecimiento estromal como los tumores phyllodes. Asimismo, la proliferación epitelial usual es un hallazgo común con patrones epiteliales variables. **El FA juvenil es totalmente benigno y no recurre después de la extirpación completa.**

### Adenoma Tubular

De acuerdo con Rousen, se considera al adenoma tubular una variante inusual de FA. La gran mayoría de estas lesiones son, en realidad, simples nódulos de proliferación lobulillar fisiológica que se hacen más prominentes que el tejido mamario adyacente y pueden aparecer clínicamente como un nódulo distintivo.

La apreciación clínica es similar a un FA; muy rara vez pueden ser verdaderos adenomas tubulares, que sufren hiperplasia como resultado de la estimulación hormonal durante el embarazo. El cuadro es similar al del FA; una variedad de lesiones nodulares benignas y no inflamatorias pueden presentarse durante el embarazo. Generalmente son adenomas (forma histológica de un FA), adenomas tubulares (la más frecuente), con cambios lactacionales y focales y finalmente el así llamado adenoma lactacional. Se presentan durante el embarazo o en el puerperio, usualmente como nódulos no dolorosos.



### **Hamartoma Mamario**

Son lesiones infrecuentes que ocurren de forma predominante durante la perimenopausia, frecuentemente no se palpan y se detectan sólo por mamografía. Pueden confundirse con FA o tumores phyllodes. Si bien puede causar distorsión de la mama, los hamartomas son totalmente benignos y no recurren después de la extirpación local.

Su tamaño varía entre 1 y 20 cm; si bien el promedio oscila entre 2 y 5 cm. Al corte semejan tejido mamario normal o un lipoma. Están constituidos por acinos mamarios, estroma fibroso y tejido adiposo en el centro. También han sido llamados fibroadenolipomas.

Presentan un tamaño pequeño y deben diferenciarse de los FA y, cuando son de tamaño grande, el diagnóstico diferencial debe hacerse con los FA juveniles, la hiperplasia estromal pseudoangiomatosa (PASH) y el tumor phyllodes. El diagnóstico de hamartoma no se puede realizar en una punción biopsia.

### **Tumor Phyllodes**

Son infrecuentes y representan menos del 1% de todos los tumores mamarios y el 2.5% de las lesiones fibroepiteliales de la mama. Ocurren en la mediana edad o en mujeres mayores y raramente se observan en menores de 40 años.

Son masas firmes lobuladas que crecen rápidamente y causan agrandamiento mamario unilateral, aun con ulceración de la piel suprayacente. Tradicionalmente los tumores phyllodes se definían como lesiones muy grandes, pero debido quizás al examen clínico más frecuente y la atención puesta en la patología mamaria con los métodos de *screening*, muchas pacientes pueden presentar tumores phyllodes de 2 cm de diámetro o menor. El tamaño promedio es 5 cm (2 a 10 cm).

Al corte muestran un aspecto característico, arremolinado, con hendiduras visibles y pueden exhibir espacios quísticos, focos de hemorragia y necrosis. Los cambios malignos en el componente epitelial son extremadamente raros, si bien se han informado casos de neoplasia lobulillar o CDIS. Los carcinomas invasores son aún menos frecuentes.

No existe un sistema de graduación para los tumores phyllodes. Se tienen en cuenta las características de células estromales (celularidad, pleomorfismo, conteo mitótico y sobrecrecimiento estromal), así como el margen infiltrativo más que expansivo. La mayoría de de los tumores phyllodes son benignos (más del 60%). Las metástasis a distancia son infrecuentes y ocurren en menos del 10% de las lesiones malignas, sienten el pulmón, la



pleura y el hueso los sitios más frecuentes comprometidos. El determinante mayor y la recurrencia local están relacionados con la extirpación completa de la lesión.

No existe consenso en la actualidad sobre cuál es el margen adecuado o suficiente para extirpar un tumor phyllodes. El diagnóstico en una punción biopsia puede ser muy difícil, debido a que estas lesiones muestran heterogeneidad morfológica en su superficie. Se destaca que estas neoplasias no se marcan con anticuerpos epiteliales, pero son positivas para CD34.

### **Lesiones Esclerosantes De La Mama**

#### **Adenosis Esclerosante**

El término de adenosis esclerosante denota una lesión proliferativa específica que se origina en la unidad ducto-lobulillar terminal. Generalmente forma parte de un cambio fibroquístico, aunque rara vez puede conformar una lesión nodular palpable. Esto es lo que se llama “adenosis tumor” (el término “tumor” se usa en un sentido amplio, sin indicar neoplasia). Se prefiere “adenosis esclerosante nodular”, a fin de no alarmar a las pacientes.

La importancia de estas lesiones es que muchas veces se asocian con microcalcificaciones y hacen sospechar malignidad. Son lesiones mal definidas, excepto en la forma “nodular o tumoral”. Miden entre 0.5 y 3 cm, con un promedio de 1.5 cm. Frecuentemente la adenosis esclerosante forma parte de la llamada “lesión esclerosante compleja”, lo que sugiere que ambas pueden representar el final de un espectro de cambios proliferativos.

El diagnóstico diferencial más importante es el carcinoma tubular. Ante los casos difíciles de diferenciar de un carcinoma invasor, deben utilizarse anticuerpos que marcan células mioepiteliales.

#### **Adenosis Microglandular**

Consiste en una proliferación rara de pequeños ductulos de estructuras acinares que pueden confundirse con carcinoma invasor, particularmente la variante tubular. La presentación más frecuente oscila entre los 45 y 60 años. Los hallazgos mamográficos no son específicos, pero pueden ser sugestivos de malignidad.



Clínicamente es una masa palpable con borde relativamente definido; puede alcanzar varios centímetros. En recientes estudios moleculares se sugirió que algunos casos de adenosis microglandular son de tipo clonal, con cambios genéticos similares en casos de carcinomas adyacentes asociados. Si bien esto es infrecuente, se aconseja la extirpación completa de la adenosis microglandular, particularmente cuando presenta rasgos atípicos.

La histología se caracteriza por estructuras acinares redondas distribuidas al azar, que infiltran el estroma y el tejido adiposo mamarios. Están revestidas por células epiteliales cuboidales uniformes sin mitosis ni células mioepiteliales acompañantes. Pueden presentar una secreción PAS positiva endoluminal. En el caso de observarse atipia, nidos sólidos o glándulas irregulares fusionadas, se utiliza el término “adenosis microglandular atípica”. Esta lesión clásicamente expresa proteína S-100, pero es negativa para receptores de estrógenos.

El diagnóstico principal debe realizarse con el carcinoma tubular, que es negativo para proteína S-100 y es positivo para receptores de estrógeno.

#### Cicatriz Radiada y Lesión Esclerosante Compleja

Consisten en lesiones de contornos estelares caracterizadas por un centro fibroelástico. La diferencia entre ambas se basa en el tamaño, denominando cicatriz radiada a las lesiones que miden entre 1 y 9 mm, pero lesiones esclerosantes complejas a aquellas mayores de 10 mm.

Dado son imposibles de distinguir de un carcinoma invasor de pequeño tamaño, siempre debe realizarse extirpación. En las punciones biopsias debe buscarse la presencia de atipia citológica, ya que las chances de un carcinoma asociado en la cuadrantectomía son de aproximadamente el 40%. Si no se observa atipia se aconseja su extirpación con técnica de *mammotome*.

La diferencia con el carcinoma tubular se basa en que este último carece de células mioepiteliales; por lo tanto la utilización de marcadores (calponina, p63, actina muscular lisa) permite realizar la diferencia entre ambos. Pueden presentar proliferación epitelial, que oscila entre la hiperplasia de tipo usual, llegando hasta la hiperplasia atípica, tanto ductal como lobulillar. También pueden asociarse con carcinomas *in situ* y carcinomas invasores; por eso se aconseja el estudio completo de toda la lesión; sobre todo en aquellas de mayor tamaño.



## **Papiloma Ductal y Lesiones Relacionadas**

### **Papiloma Ductal**

Ocurre entre los 35 y 55 años. Se presentan clínicamente como un derrame por pezón uniporo, que en general está teñido con sangre. La minoría de estas lesiones se presenta como masa palpable, habitualmente cerca de la areola.

Los papilomas ductales se dividen en dos grupos principales:

- 1) central: se origina en los conductos principales de la mama; usualmente es solitario
- 2) periférico: se origina en las unidades ducto-lobulillares terminales; frecuentemente es múltiple

En estas variedades se cree que los papilomas múltiples periféricos pueden asociarse con un CDIS y presentan elevado riesgo de carcinoma invasor subsecuente. En la mayoría de los casos los papilomas ductales miden menos de 2 a 3 mm de diámetro y, por lo tanto, son difíciles de visualizar a simple vista.

En una biopsia *core* que presenta un papiloma, es importante buscar la presencia de atipia epitelial asociada. En tal caso la probabilidad de encontrar un carcinoma en la resección quirúrgica es de cerca del 40%. Si una lesión papilar está completamente infartada, puede ocurrir que su categorización definitiva no sea posible.

### **Adenoma del Pezón**

Es una entidad compuesta por una proliferación exuberante de estructuras epiteliales que exhiben una arquitectura papilar y adenomatosa. Se han utilizado distintos términos para designarla, prefiriéndose actualmente papilomatosis florida del pezón, adenoma papilar o adenoma del pezón.

Ocurren en la perimenopausia y se presentan clínicamente como un derrame de pezón sanguinolento o como un nódulo debajo del epitelio del pezón. Este último puede estar enrojecido y costroso, semejando enfermedad de Paget mamaria. Estas lesiones rara vez miden más de 1 o 1.5 cm. El diagnóstico diferencial se plantea con el adenoma siringomatoso del pezón y con carcinoma invasor.



### Adenoma Ductal

Es una lesión benigna sólida, usualmente en asociación con los conductos mamarios mayores (galactóforos), que presenta una estructura papilar o adenomatosa esclerosante. Miden hasta 3 cm de diámetro y pueden ocurrir a cualquier edad después de la pubertad; si bien la mayoría se observan después de los 45 años.

### Lesiones de Células Columnares

Este espectro de lesiones ha sido previamente conocida bajo un sinnúmero de nombres, (adenosis quística, hiperplasia hipersecretora, CDIS tipo *clinging* monomórfico, etc). En la actualidad, se aconseja usar el término "atipia epitelial plana (*flat epithelial atypia* [FEA]) según la Organización Mundial de la Salud. Según Smith, se pueden llamar cambios con atipia o hiperplasia columnar con atipia, las que en conjunto constituirían el término FEA.

El porcentaje de casos que tendrá un CDIS o carcinoma invasor asociado es de cerca del 30% o menor, si la FEA es la única lesión presente. Es de destacarse, sin embargo, que la FEA coexiste más frecuentemente con otras lesiones atípicas, tales como hiperplasia lobulillar *in situ* e hiperplasia ductal atípica. Cuando la atipia de células columnares se asocia con CDIS o carcinoma invasor, este último es frecuentemente de tipo tubular. Se han descrito similitudes genéticas entre ambos procesos; por lo tanto, al menos en algunos casos se cree que la atipia de células columnares puede ser una lesión precursora.

Como conclusión, se cree que el riesgo de aparición de un carcinoma invasor o carcinoma *in situ* en relación con estas lesiones es realmente es muy bajo. El motivo de estudio generalmente de estas lesiones consiste en la presencia de calcificaciones radiológicas.

### Hiperplasia Epitelial (Enfermedad Proliferativa de la Mama)

Cerca del 70% de las mujeres a quienes se les realiza una biopsia mamaria por enfermedad benigna no tienen evidencias histológicas de hiperplasia epitelial. Sin tener en cuenta otras patologías, este grupo de mujeres no tiene un riesgo incrementado para desarrollar carcinomas en un periodo de 15 años, en comparación con la población general.

El 25% de las biopsias benignas presentan hiperplasia epitelial de tipo usual y alrededor del 4% de estas mujeres pueden desarrollar carcinoma entre los 15 años subsecuentes (incremento de 2 veces en el riesgo, con respecto a la población normal).





El grupo de mujeres que tienen HDA es pequeño (un 2% de las biopsias) y el cáncer se desarrolla en un 10% durante el seguimiento de 15 años, representando un incremento de 4 a 5 veces el riesgo de padecer un cáncer mamario. En mujeres con diagnóstico de HDA, estas neoplasias ocurrieron con igual frecuencia, tanto en la mama ipsilateral como contralateral.

La enfermedad proliferativa mamaria coexiste con otras condiciones benignas tales como los cambios fibroquísticos, papiloma o lesiones esclerosantes; en general, no presenta características clínicas distintivas.

La hiperplasia epitelial de tipo usual se clasifica en tres grados: leve, moderada y severa. En general, se postula que no hay necesidad de separar la hiperplasia usual de tipo moderado y la hiperplasia ductal severa o hiperplasia ductal florida, ya que el incremento en el riesgo de padecer un cáncer mamario es el mismo.

### **Bibliografía**

1. Tavassoli F, Dilip. K. 2003 Pathology and Genetics Tumors of the Breast and Female Genital Organs. World Health Organization Classification of Tumors. IARC 3 Press – Lyon, France.
2. NHS Breast Screening Programme 2005 Pathology Reporting of Breast Disease, 3rd Edition.
3. NHS Cancer Screening Programme, Royal College of Pathology, United Kingdom
4. Ellis IO, Lee AHS, Pinder SE, Rakha AA. Tumors of the Breast. Vol 2. Saunders, Philadelphia. 2013
5. Schnitt SJ, Collins LC. Biopsy Interpretation of the Breast. Wolters Kluwer/Lippincott-Williams & Wilkins. 2013