

Lesiones mamarias con atipias en biopsias percutáneas, manejadas con cirugía en los últimos 10 años

Carrillo M¹, Maturana G², Maiz C¹, Romero D³, Domínguez F⁴, Oddó D⁵, Villarroel A⁵
Razmilic D⁶, Navarro M⁶, León A⁴, Sánchez C⁷ Camus M^{4,8}

1. Residente de Cirugía Oncológica y de Cabeza y Cuello, Pontificia Universidad Católica de Chile
2. Interno de Medicina, Escuela de Medicina, Pontificia Universidad Católica de Chile
3. Cirujano Oncólogo y de Cabeza y Cuello, Hospital Sótero del Río
4. Departamento de Cirugía Oncológica y de Cabeza y Cuello, Pontificia Universidad Católica de Chile
5. Departamento de Anatomía Patológica, Pontificia Universidad Católica de Chile
6. Departamento de Radiología Mamaria, Pontificia Universidad Católica de Chile
7. Departamento de Hematología-Oncología, Pontificia Universidad Católica de Chile
8. Corresponding author: Mauricio Camus A. Mail: mcamus@med.puc.cl

Abstract

Introducción: El manejo óptimo de las lesiones mamarias con atipias (LMA), detectadas en biopsias percutáneas después de mamografías de tamizaje, es un tema controversial. El objetivo de este trabajo es comparar el diagnóstico histológico por biopsia percutánea con el resultado de la biopsia quirúrgica de estas lesiones y analizar el cambio de conducta clínica que éste implica.

Método: Se realizó un estudio retrospectivo de pacientes operadas entre junio 2007 y junio 2017 con diagnóstico de LMA. Se identificaron 147 pacientes con diagnóstico preoperatorio de: atipia epitelial plana (AEP), hiperplasia ductal con atipias (HDA), hiperplasia lobulillar con atipias, carcinoma lobulillar in situ y otras atipías.

Resultados: La edad promedio de diagnóstico de las LMA fue $52 \pm 9,4$ años. Radiológicamente las lesiones se presentaron como: microcalcificaciones 79%, nódulos 15,6% y 5,4% como otras lesiones. El 73,5% fue biopsiado mediante estereotaxia digital. Todas las pacientes analizadas se sometieron a mastectomía parcial. Se observó un cambio a una lesión de mayor riesgo biológico en el 26,5% de las piezas quirúrgicas, de las cuales 75,5% correspondió a HDA y AEP. En las biopsias percutáneas compatibles con HDA (40,1%), se pesquisó carcinoma ductal en 6,8% (5,1% in situ y 1,7% invasor), lo que implicó un manejo específico multidisciplinario. De las AEP, 84,8% requirió un segundo tratamiento (cirugía y/u hormonoterapia \pm radioterapia, según se trató de AEP 59,6%, HDA 21,2%, CDIS 3,8%).

Conclusión: Estos datos muestran la relevancia clínica del diagnóstico de HDA y AEP en biopsias percutáneas. Para el diagnóstico de AEP en particular, se hace evidente el riesgo asociado de lesiones de mayor riesgo biológico y carcinoma ductal.

Introducción

El cáncer de mama es la neoplasia más común en mujeres en todo el mundo, sin importar su raza ni su etnia, representando el 16% de los cánceres que las afectan [1]. Debido a esto, en casi todo el mundo los servicios de salud se han visto en la necesidad de implementar programas de tamizaje de cáncer de mama.

El aumento de la pesquisa mediante tamizaje con mamografía, ha generado un incremento de entre 2 y 4 veces el diagnóstico de lesiones mamarias benignas (LMB) y de 1,6 veces el de carcinoma ductal invasor mamario [2]. Lo anterior indicaría que no todas las lesiones mamarias benignas tendrán una progresión a lesiones malignas. Este hecho parece ser corroborado por un estudio que determinó, tras 12 años de seguimiento, que hasta el 20% de las pacientes diagnosticadas con hiperplasia ductal atípica (HDA, Figuras 2A-B) o hiperplasia lobulillar atípica (HLA, Figura 2C), progresarán eventualmente a cáncer mamario invasor independiente del manejo terapéutico o preventivo que hayan recibido [3].

El término LMB, se refiere a un grupo bastante heterogéneo de lesiones no malignas de la mama que se clasifican en no proliferativas, proliferativas y con atipias. Las lesiones mamarias con atipias (LMA) comprenden la hiperplasia ductal atípica (HDA), la hiperplasia lobulillar con atipias (HLA) y la atipia epitelial plana (AEP, Figuras 1A-D) o cambios columnares con atipias, que en conjunto comprenden cerca del 10% de todas las biopsias percutáneas [1].

El manejo óptimo de las LMA, detectadas en biopsias percutáneas después de mamografías de tamizaje es un tema controversial, que al día de hoy, no parece tener una única respuesta en relación al manejo subsiguiente. Éste puede consistir en seguimiento estricto, ampliación del margen de resección quirúrgica para evitar un subdiagnóstico de cáncer o en la indicación de quimioprevención con hormonoterapia.

La heterogeneidad que presentan las LMA se demuestra, por ejemplo, en el riesgo relativo (RR) de cada una, de presentar un cáncer mamario subsecuente. Así, la HDA representa claramente una lesión de riesgo mayor, con un RR de 4-5, mientras que la AEP presenta más bien un significado incierto respecto al riesgo de presentar cáncer de mama [1].

Es importante establecer indicadores de consenso, para poder definir en un futuro, el adecuado manejo de las LMA. Especialmente, si consideramos que el grupo etario más afectado por patología mamaria benigna es gente joven o en edad media de la vida, donde un mal diagnóstico o manejo erróneo de condiciones de riesgo, puede

repercutir en gran medida en el pronóstico de supervivencia de una paciente. Esto último pues, si bien las LMA son marcadores potenciales de carcinoma a futuro también pueden ser indicadores de carcinoma concomitante, que podría pasar desapercibido debido a la toma de una muestra pequeña en la biopsia.

Cuando un clínico se ve enfrentado a una biopsia en la cual se identifica una LMA, la decisión de recomendar la extirpación quirúrgica depende de varios factores, entre ellos la concordancia radiológica - patológica y el riesgo de progresión que se le puede atribuir a dicha lesión.

Este trabajo tiene por objetivo comparar el diagnóstico histológico de las biopsias percutáneas con el resultado de las biopsias quirúrgicas de estas lesiones, en una cohorte de pacientes sometidas a dichos procedimientos en el Hospital Clínico de la Pontificia Universidad Católica de Chile. Además se analizó el cambio en la conducta clínica que implicó la biopsia definitiva. De esta forma intentamos aportar información sobre la concordancia entre las LMA pesquisadas por biopsia percutánea y el resultado de la pieza quirúrgica, lo que a futuro podría ayudar a dar una orientación clínica, respecto del manejo de este tipo de lesiones, evitando el sobretratamiento y el tratamiento insuficiente de las mismas.

Materiales y Métodos:

Se realizó un estudio de cohorte retrospectivo que incluyó todas las mujeres sometidas a biopsia percutánea de lesiones radiológicamente sospechosas (BI-RADS 4 o BI-RADS 5), entre los años 2007 y 2017 en nuestro centro. La evaluación e informe de las imágenes mamarias (mamografías, ecografías mamarias, tomosíntesis, mamografías con contraste y resonancias magnéticas mamarias) fue realizado por un mismo grupo de radiólogas expertas en patología mamaria.

Se seleccionaron aquellas pacientes con informes patológicos de biopsias percutáneas con hallazgo de LMA. Se consideró como LMA los diagnósticos histológicos correspondientes a AEP, HDA, HLA, carcinoma lobulillar in situ (CLIS, Figura 2D) y otros menos frecuentes tales como: lesiones papilares con atipias, lesión esclerosante compleja con atipias y metaplasia apocrina con atipias. La totalidad de las biopsias fueron realizadas, analizadas e informadas por un equipo de patólogos especialistas en patología mamaria.

Del total de las pacientes con LMA en la biopsia percutánea, se seleccionaron aquellas que posteriormente fueron sometidas a mastectomía parcial y que, por tanto, contaban con biopsia quirúrgica de la lesión. A partir de la ficha clínica electrónica, se obtuvieron antecedentes epidemiológicos y de seguimiento de

dichas pacientes dentro de la Red de Salud UC Christus.

Se realizaron análisis de estadística descriptiva, utilizando promedios y porcentajes. Los datos fueron tabulados y analizados utilizando el programa Microsoft Excel.

Resultados

Se analizó un total de 147 pacientes, a quienes se les realizó biopsia percutánea entre junio 2007 y junio 2017 y que posteriormente fueron sometidas a resección quirúrgica.

La edad promedio al momento del diagnóstico de la LMA de $52,0 \pm 9,4$ años. Radiológicamente las lesiones se presentaron en un 79% de los casos como microcalcificaciones, en un 16% como nódulos y en el restante 5% como otras lesiones entre las que se describen cicatriz radiada y distorsión de la arquitectura (Figura 3). En cuanto a la lateralidad, un 53% de las lesiones se encontraron en la mama izquierda, un 46% en la mama derecha y tan solo en un caso, correspondiente a metaplasia apocrina con atipias, el hallazgo fue bilateral.

El método de obtención de la biopsia percutánea fue en el 73,5% de los casos mediante estereotaxia digital con aguja Suros de 14 G y en el 26,5% restante por aguja core de 16 G bajo visión ecográfica. Esto, debido la gran prevalencia de microcalcificaciones como hallazgo de LMA.

De todas las LMA diagnosticadas por biopsia percutánea, la más prevalente fue la HDA en un 40,1% de los casos, seguida por la AEP en un 35,4% y en menor proporción la HLA, CLIS y otras atipias. En las biopsias quirúrgicas posteriores se observó un cambio en el diagnóstico histológico a una lesión de mayor riesgo biológico en un 26,5% de los casos (Tabla 1). Respecto de las HDA, si bien las biopsias percutáneas diagnosticaron esta lesión en un 40,1% de las pacientes, en las biopsias quirúrgicas este porcentaje se redujo a un 24% del total. Sólo un 32,2% de las biopsias percutáneas con diagnóstico de HDA mantuvieron dicho diagnóstico en la biopsia quirúrgica posterior. En un 6,8% de las HDA se pesquisó una progresión en el diagnóstico histológico a una lesión de mayor riesgo, en 5,1% a CDIS y en 1,7% a CDI. Por otra parte, en el caso de las AEP, el 25% presentó una progresión en el diagnóstico histológico a una lesión de mayor riesgo biológico, en 21,2% a HDA y en 3,8% a CDIS, requiriendo de un segundo tratamiento (hormonoterapia profiláctica en las HDA o cirugía con márgenes libres y radioterapia en el caso de los CDIS).

Discusión

La patología mamaria maligna, está llegando a un nuevo punto de inflexión, cuando producto de un mayor tamizaje poblacional, se ha visto un notorio aumento de hallazgos incidentales de lesiones sospechosas en imágenes mamarias. La disminución de mortalidad por cáncer de mama se debe tanto a la implementación de dicho tamizaje, como también a la mejoría de los tratamientos y comprensión de la enfermedad.

Las LMA como hallazgo en biopsias percutáneas de lesiones radiológicas sospechosas, representan hasta el 10% de las consultas en centros de atención de patología mamaria en Estados Unidos, en donde se cuenta con registro de consulta por tipo de morbilidad [4]. Su enfrentamiento clínico y la decisión de tratamiento, intervención o seguimiento, son temas intensamente discutidos, sobre los que no existe aún consenso. Se han realizado un sinnúmero de estudios para intentar esclarecer el asunto. Algunos han apuntado a la determinación genética de la HDA, de modo de predecir su comportamiento y eventual riesgo de desarrollar cáncer mamario [5]. La literatura reporta un RR de 4-5 de desarrollar cáncer de mama para la HDA. Existe una recomendación, basada en una revisión [6], que enfatiza la importancia de la correlación radio-patológica en las LMB, con el fin lograr la mejor aproximación a su manejo. En ésta, los autores concluyen que si bien los estudios existentes han evidenciado que la cirugía como tratamiento para este tipo de lesiones no siempre es necesaria, se carece de estudios multicéntricos con número adecuado de pacientes y seguimiento, y que incluyan lesiones mamarias benignas, para poder definir con mayor claridad cuáles lesiones confieren efectivamente un mayor riesgo de desarrollar cáncer mamario. Actualmente la recomendación estándar para el manejo de las HDA es la escisión quirúrgica, particularmente en casos en que se asocia a lesión tipo masa o a discordancia radio-patológica. Se ha intentado identificar características que permitan definir subgrupos de comportamiento favorable, en quienes se podría omitir la cirugía, considerando la cantidad microcalcificaciones removidas en la biopsia percutánea, la ausencia de lesión palpable, el menor compromiso de ductos terminales de unidades lobulillares y la ausencia de necrosis. Los autores señalan que mediante la evaluación de estos criterios, el riesgo de omitir un diagnóstico de cáncer sería menor de 5%. Sin embargo, reconocen que los datos son retrospectivos en su gran mayoría, contando sólo con un estudio prospectivo entre ellos [7]. Por lo tanto, mientras no se cuente con estos antecedentes, la recomendación de cirugía sigue siendo el estándar.

Entre las LMA, la AEP representa cerca del 5% de las biopsias de mama

percutáneas [8]. Para la AEP, el riesgo no es tan claro como para la HDA, reportándose un RR de 1,5 o casi nulo de un cáncer de mama asociado a la presencia de la misma [7]. Otros trabajos reportan que entre un 10 a 15% y hasta 30% de pacientes con AEP, presentaron cáncer tras la revisión de la biopsia de pieza quirúrgica [2, 9, 10] lo que ha llevado a sugerir la escisión quirúrgica de estas lesiones tras su diagnóstico. En particular, un estudio publicado recientemente, muestra en su serie que, para las AEP, el riesgo de presentar carcinoma invasor en la biopsia quirúrgica es 0%, mientras que el riesgo de presentar CDIS es de 2,4%. Si bien estos riesgos son bajos, el riesgo de subir a una categoría de mayor riesgo biológico como HDA, HLA o CLIS, es cercano al 30%, por lo cual sostienen que pudiendo no ser indicadores de cirugía, si serían buenas candidatas para seguimiento, siempre cuando no sean portadoras de mutaciones de alto riesgo [11].

Respecto de los resultados de nuestro estudio, se observó que de las AEP tan solo un 3,8% presentó cáncer en la biopsia quirúrgica definitiva. Destaca como hallazgo significativo, el hecho de que hasta en un 25% de las pacientes con diagnóstico por biopsia percutánea de LMA, se observó una progresión a una lesión de mayor riesgo. Esto es concordante por lo observado por Lamb et al [11]. Es importante comentar la alta discordancia observada entre la biopsia percutánea y la de pieza quirúrgica en LMA. Ejemplo de ello es lo que se observó con las HDA, donde del total de biopsias percutáneas con hallazgo de LMA el 40,1% correspondía a HDA, disminuyendo considerablemente al revisar la biopsia de la pieza quirúrgica, donde tan solo un 24% de todas las LMA resultó corresponder efectivamente a HDA. Esta discordancia podría deberse a que algunas HDA son resecadas completamente por la aguja percutánea o porque en otra lesión atípica identificada en la muestra percutánea, se detecta posteriormente HDA en la pieza quirúrgica. Por otra parte, destaca una menor progresión en el diagnóstico de HDA a una lesión de mayor riesgo (6,8%) de lo que habitualmente se describe en la literatura, donde el 15 y hasta el 30% de los casos presentan una progresión a CDIS o CDI [12, 13].

En patología mamaria, las intervenciones de tamizaje y el tratamiento de hallazgos benignos pero con riesgo de malignidad, parecen ser un tópico que “viene de vuelta”. Luego de varias décadas de promover más tamizaje, más estudios, más tratamientos, estamos llegando a un punto donde los números demuestran que, al menos en el caso de las LMA, más tratamiento, no necesariamente significa mejor pronóstico. Es importante recordar que el sobrediagnóstico de lesiones mamarias sospechosas de malignidad, implican una carga social enorme, no sólo en lo relativo a costos económicos y previsionales, sino también en lo que significa para la paciente y su familia, recibir el diagnóstico de un hallazgo histopatológico que puede

asociarse a un cáncer mamario en un período de tiempo que no resulta fácil y obvio precisar.

Por el momento, en la medida que los estudios clínicos así lo avalen, no es posible cambiar el rumbo hacia un plan de disminución del sobretratamiento. Sin embargo, sí es posible contribuir al menos en parte y con la concurrencia de diversas series clínicas, lograr acercarse a generar un nuevo consenso en lo relativo al manejo de hallazgos sospechosos de malignidad.

Conclusión:

Dada la prevalencia en aumento de las lesiones mamarias con atipias, se ha hecho fundamental determinar claramente el manejo de estas lesiones. Nuestros datos reportan la relevancia clínica del diagnóstico de HDA y AEP en biopsias percutáneas. Actualmente la AEP se considera como una lesión de bajo o casi nulo riesgo para desarrollar algún carcinoma ductal. Sin embargo, en este trabajo se hace evidente que el diagnóstico de dicha lesión obtenido por biopsia percutánea, tiene la posibilidad de asociarse en un no despreciable porcentaje de casos (25%) a lesiones de mayor riesgo biológico (HDA 21% y CDIS 4%). Basados en los datos reportados en este estudio, recomendamos considerar la escisión quirúrgica en pacientes con lesiones mamarias con biopsia percutánea compatible con AEP, especialmente cuando presentan además, otros factores de riesgo asociados.

Conflicto de interés:

Los autores de este trabajo declaramos no presentar conflicto de interés.

Bibliografía

1. Lee C, Dershaw D, Kopans D, Evans P, Monsees B, Monticciolo D et al. (2010) Breast Cancer Screening with Imaging: Recommendations from the Society of Breast Imaging and the ACR on the use of Mammography, Breast MRI, Breast Ultrasound, and other Technologies for the Detection of Clinically Occult Breast Cancer. *J Am Coll Radiol.* 7(1):18-27.
2. Li C. (2003) Trends in incidence rates of Invasive Lobular and Ductal Breast Carcinoma. *JAMA.* 289(11):1421.
3. Hartmann L, Degnim A, Santen R, Dupont W, Ghosh K. (2015) Atypical Hyperplasia of the Breast — Risk Assessment and Management Options. *N Engl J Med.* 372(1):78-89.
4. Bilous M. (2010) Breast core needle biopsy: issues and controversies. *Mod Pathol.* 23(S2):S36-S45.
5. Kader T, Hill P, Rakha E, Campbell I, Gorringer K. (2018) Atypical ductal hyperplasia: update on diagnosis, management, and molecular landscape. *Breast Cancer Res Treat.* 20(1).
6. Calhoun B, Collins L. (2015) Recommendations for excision following core needle biopsy of the breast: a contemporary evaluation of the literature. *Histopathology.* 68(1):138-151.
7. Racz J, Degnim A. (2018) When Does Atypical Ductal Hyperplasia Require Surgical Excision? *Surg Oncol Clin N Am.* 27(1):23-32.
8. Degnim A, King T. (2013) Surgical Management of High-Risk Breast Lesions. *Surg Clin North Am.* 93(2):329-340.
9. Lavoué V, Roger C, Poilblanc M, Proust N, Monghal-Verge C, Sagan C et al. (2010) Pure flat epithelial atypia (DIN 1a) on core needle biopsy: study of 60 biopsies with follow-up surgical excision. *Breast Cancer Res Treat.* 125(1):121-126.
10. Subhawong A, Subhawong T, Khouri N, Tsangaris T, Nassar H. (2010) Incidental Minimal Atypical Lobular Hyperplasia on Core Needle Biopsy. *Am J Surg Pathol* 34(6):822-828.
11. Lamb L, Bahl M, Gadd M, Lehman C. (2017) Flat Epithelial Atypia: Upgrade Rates and Risk-Stratification Approach to Support Informed Decision Making. *J Am Coll Surg.* 225(6):696-701.
12. Wagoner M, Laronga C, Acs G. (2009) Extent and Histologic Pattern of Atypical Ductal Hyperplasia Present on Core Needle Biopsy Specimens of the Breast Can Predict Ductal Carcinoma In Situ in Subsequent Excision. *Am J Surg Pathol.* 131(1):112-121.
13. Margenthaler J, Duke D, Monsees B, Barton P, Clark C, Dietz J. (2006) Correlation between core biopsy and excisional biopsy in breast high-risk lesions. *Am J Surg.* 192(4):534-537.

Figuras y tablas

Figura 1: (a): Atipia epitelial plana (cambios celulares columnares con atipias). Conducto lobulillar terminal dilatado con células atípicas monomórficas (hematoxilina-eosina $\times 40$, ampliación original). (b): Atipia epitelial plana (cambios celulares columnares con atipias). Conducto lobulillar terminal dilatado con células atípicas y variante de morfología nuclear. (hematoxilina-eosina $\times 40$, aumento original). (c): Atipia epitelial plana (cambios celulares columnares con atipias). Conducto lobulillar terminal dilatado con células atípicas monomórficas (hematoxilina-eosina $\times 40$, aumento original). (d): Atipia epitelial plana (cambios celulares columnares con atipias). Conducto lobulillar terminal dilatado con células atípicas monomórficas (hematoxilina-eosina $\times 40$, aumento original). Fotografías originales cortesía de Dr David Oddó.

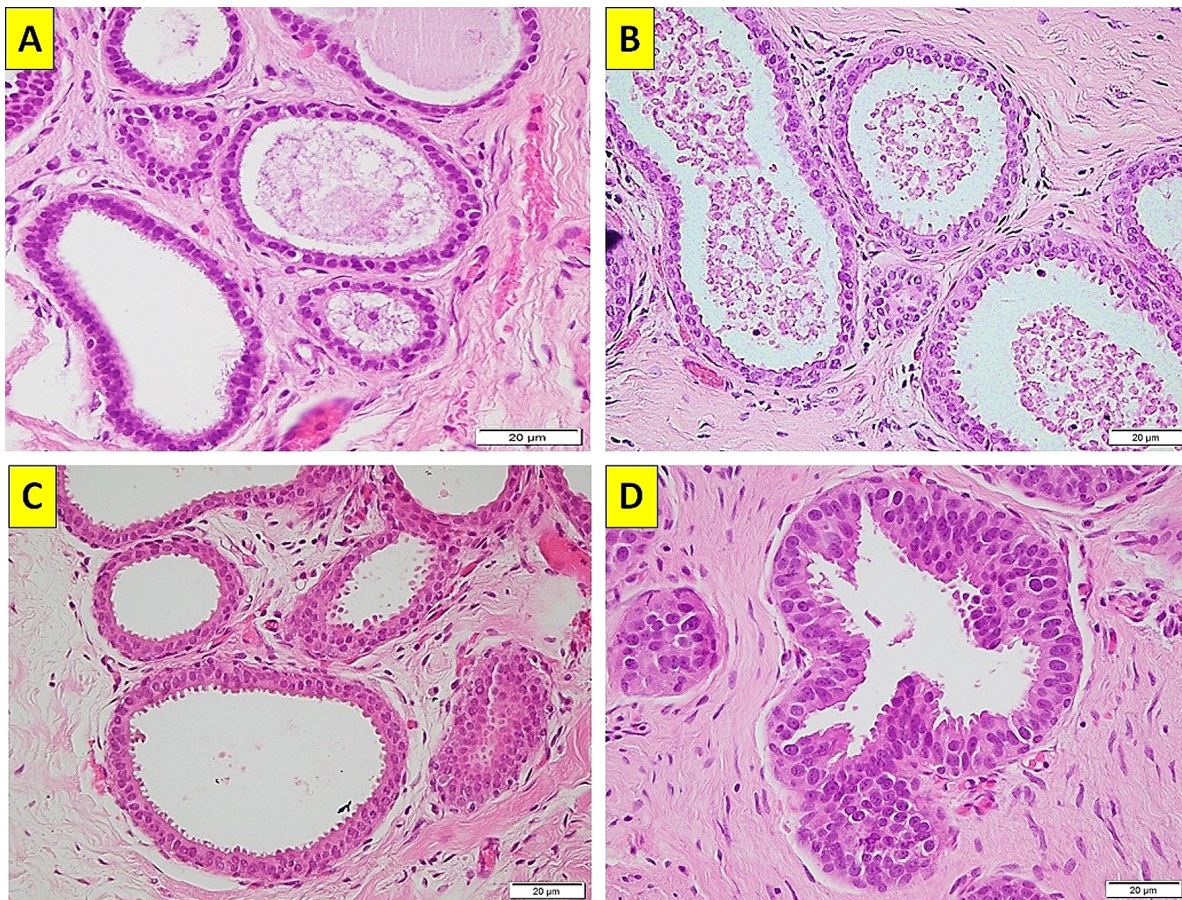


Figura 2. (a): Hiperplasia ductal con atipias. Patrón de crecimiento cribiforme con calcificaciones (hematoxilina-eosina $\times 40$, aumento original). (b): Hiperplasia ductal con atipias. Patrón de crecimiento cribiforme con núcleos sobrepuestos (hematoxilina-eosina $\times 40$, aumento original). (c): Hiperplasia lobulillar con atipias. Lobulillo con menos del 50% del epitelio glandular reemplazado por células

atípicas (hematoxilina-eosina $\times 40$, aumento original). (d): In situ. Lobulillo con dilatación tipo clásico y glandular leve (hematoxilina-eosina $\times 40$, original aumento). Fotografías originales cortesía de Dr David Oddó.

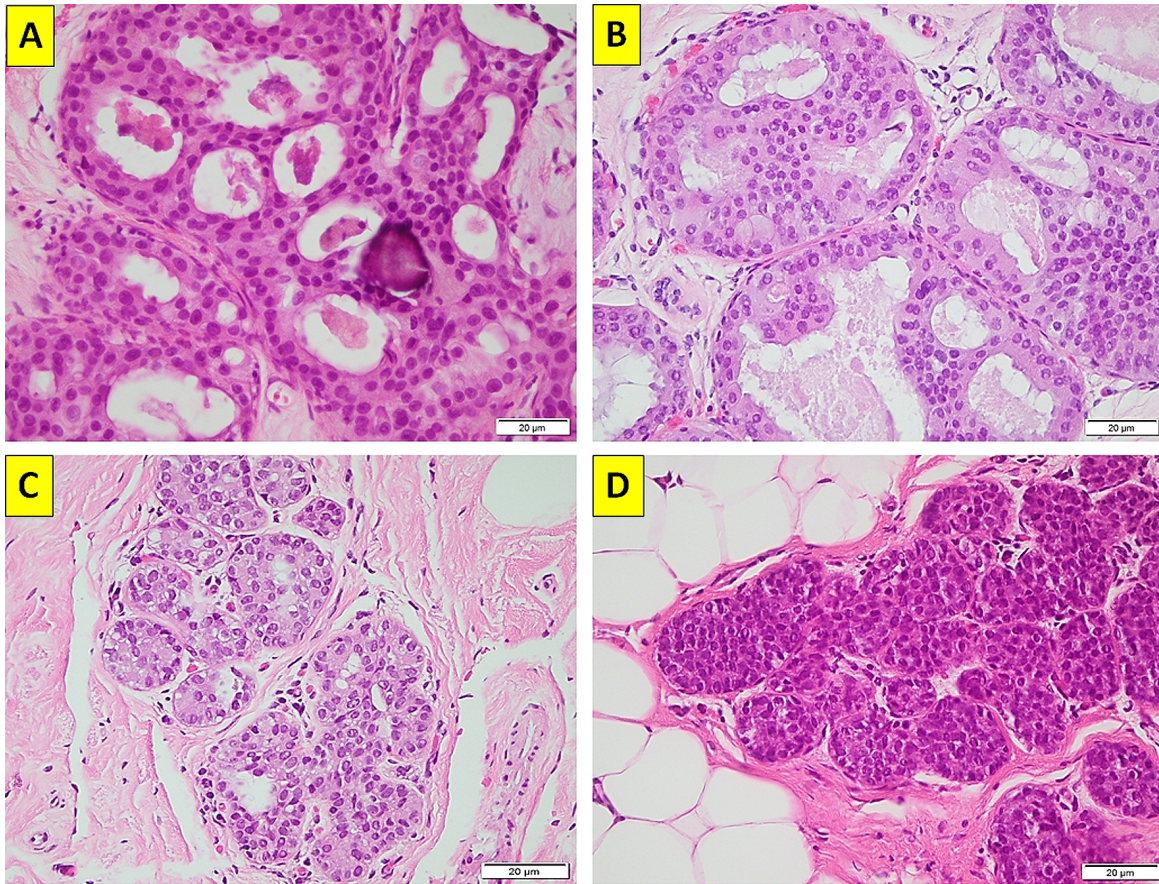


Figura 3. Hallazgos imagenológicos más frecuentes

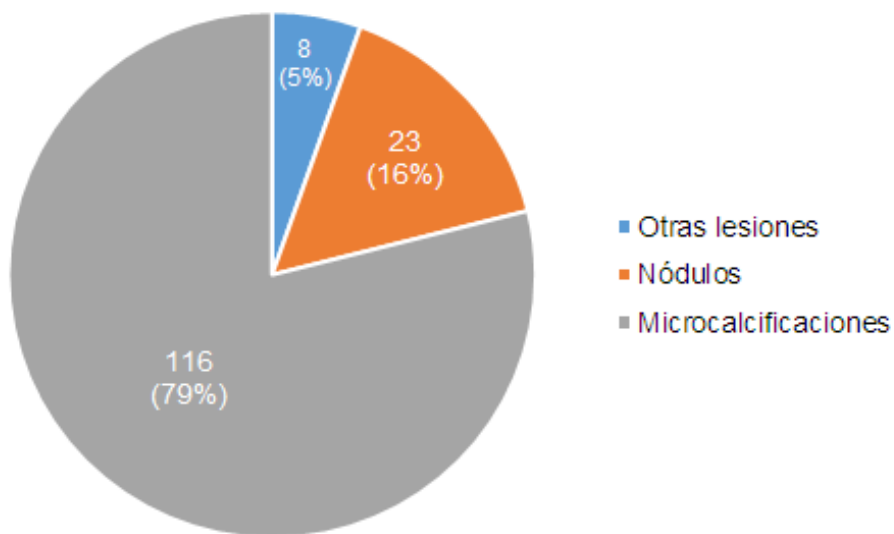


Tabla 1. Detalle de hallazgos histológicos en biopsias por punción y su correlato con biopsias quirúrgicas (las celdas oscuras reflejan el cambio de progresión a un diagnóstico de mayor riesgo)

| Biopsia por punción (n y %) | | Biopsia quirúrgica (n y % según diagnóstico previo) | | Progresión (%) | |
|-----------------------------|------------|---|-------|----------------|-------|
| AEP | 52 (35.4%) | AEP | 31/52 | 59,6% | 84,6% |
| | | HDA | 11/52 | 21,2% | |
| | | CDIS | 2/52 | 3,8% | |
| | | MFQ | 6 /52 | 11,5% | |
| | | OA | 1/52 | 1,9% | |
| | | CLIS | 1/52 | 1,9% | |
| HDA | 59 (40.1%) | AEP | 8/59 | 13,6% | 6,8% |
| | | HDA | 19/59 | 32,2% | |
| | | MFQ | 6/59 | 10,2% | |
| | | CLIS | 22/59 | 37,2% | |
| | | CDIS | 3/59 | 5,1% | |
| | | CDI | 1/59 | 1,7% | |
| HLA | 8 (5.4%) | HDA | 1/8 | 12,5% | |
| | | HLA | 2/8 | 25,0% | |
| | | MFQ | 1/8 | 12,5% | |
| | | CLIS | 4/8 | 50,0% | |
| CLIS | 13 (8.8%) | AEP | 1/13 | 7,7% | |
| | | CLIS | 10/13 | 76,9% | |
| | | MFQ | 1/13 | 7,7% | |
| | | CLI | 1/13 | 7,7% | |
| OA | 15 (10.2%) | AEP | 1/15 | 6,7% | |
| | | HDA | 5/15 | 33,3% | |
| | | CDIS | 4/15 | 26,7% | |
| | | MFQ | 1/15 | 6,7% | |
| | | OA | 4/15 | 26,7% | |
| Total | 147 (100%) | | | | |