

Lesiones de células columnares y atipia epitelial plana de la mama

Columnar cell lesions and flat epithelial atypia of the breast

F. Ignacio Aranda López, Gloria Peiró Cabrera, Cristina Alenda González

RESUMEN

La frecuente identificación de lesiones de células columnares en biopsias mamarias realizadas por microcalcificaciones mamográficas ha determinado un renovado interés en su adecuada clasificación y significado biológico y clínico. En la presente revisión se describen los criterios de clasificación, así como los principales problemas de diagnóstico diferencial, significado biológico y actitud clínica ante su diagnóstico.

Palabras clave: neoplasia mamaria, clasificación, carcinoma intraductal, células epiteliales/patología, hiperplasia, lesiones precancerosas.

SUMMARY

The frequent identification of columnar cell lesions in breast biopsies performed due to microcalcifications mammographically detected, has determined an increasing interest for the adequate classification, as well as their biological and clinical significance. In the present review, we describe the classification criteria and the main difficulties for the differential diagnosis, biological significance and clinical management of these lesions.

Key words: breast neoplasms, classification, carcinoma, intraductal, epithelial cells/ pathology, hyperplasia, pre-cancerous conditions.

Rev Esp Patol 2006; 39 (2): 81-85

INTRODUCCIÓN

Las lesiones de células columnares (LCC) constituyen un espectro de alteraciones histológicas que afectan a las unidades ductolobullulares terminales (UDLTs), que se conocen desde hace décadas y han recibido múltiples denominaciones (tabla 1). En los últimos años, estas lesiones han sido objeto de renovado interés al identificarse con gran frecuencia en biopsias mamarias realizadas por microcalcificaciones mamográficas, habitualmente en relación con programas de diagnóstico precoz de cáncer de mama. Estas alteraciones incluirían desde la morfología columnar simple del epitelio de revestimiento de las UDLTs, hasta la aparición de varias capas celulares y de atipia de grado bajo, aunque sin criterios suficientes para el diagnóstico de hiperplasia ductal atípica (HDA) o de carcinoma ductal in situ (CDIS) (1). La presentación clínica más habitual es en forma de microcalcificaciones identificadas por mamografía, habitualmente multifocales preferentemente en mujeres de 35-50 años (2). La nomenclatura aplicada a estas lesiones ha sido muy variable, lo que ha contribuido a limitar el conocimiento de su significado biológico. La clasificación más pormenorizadamente descrita es la aplicada por Schnitt y cols. (1,3) (tabla 1).

CARACTERÍSTICAS ANATOMOPATOLÓGICAS DE LAS LESIONES DE CÉLULAS COLUMNARES

El **cambio de células columnares** (CCC) constituye la categoría más simple y se caracteriza por UDLTs que presentan grados variables de dilatación, revestidas por una o dos capas de células epiteliales columnares con núcleos uniformes, ovoides, regularmente orientados, perpendiculares a la membrana basal, con cromatina dispersa y nucleolo poco prominente (fig. 1). Las figuras de mitosis son raras. El borde luminal presenta signos de secreción apical («*apical snouts*») y en la luz se observa secreción que puede estar calcificada.

La **hiperplasia de células columnares** (HCC) es similar al CCC pero con estratificación celular superior a dos capas (fig. 2). En ocasiones pueden observarse pequeñas excrecencias micropapilares y material de secreción calcificado que forma cuerpos de psamomma.

Atipia epitelial plana (AEP). La nueva clasificación de la OMS ha propuesto esta denominación para las lesiones de células columnares con atipia (4). Las UDLTs están revestidas por células con núcleos que tienden a ser redondos más que alargados, que no se disponen perpendicularmente a la membrana basal, con leve aumento de la relación N/C. Los nucleolos pueden ser levemente promi-

Recibido el 27/4/06. Aceptado el 5/9/06.
Servicio de Patología. Hospital General Universitario de Alicante.
aranda_ign@gva.es

TABLA 1. Aspectos morfológicos de las lesiones de células columnares

	Citología	«Apical snouts»	Secreción luminal	Otras denominaciones
Cambio de células columnares	1-2 capas Núcleos uniformes	++/++	+ calcio	Alteración columnar de lobulillos Metaplasia cilíndrica Adenosis de conductos «romos» Unidades lobulillares aumentadas con alteración columnar
Hiperplasia de células columnares	>2 capas Núcleos uniformes	++/+++	++/++ calcio (psamomma)	Alteración columnar con secreciones y «apical snouts» (CAPSS) sin atipia Hiperplasia pretubular
Atipia epitelial plana	Acinos revestidos por células con atipia de grado bajo. Patrón de crecimiento plano (arquitectura no compleja).	++/+++	++/++ calcio (psamomma)	Lobulillos atípicos Hiperplasia pretubular Lobulillos quísticos atípicos Conductos quísticos atípicos Conductos estáticos pequeños revestidos por células ductales atípicas con «snouts» apocrinos Hiperplasia hipersecretora con atipia CAPSS con atipia Neoplasia ductal intraepitelial plana Carcinoma «clinging»
		++/+++	++/++ calcio (psamomma)	

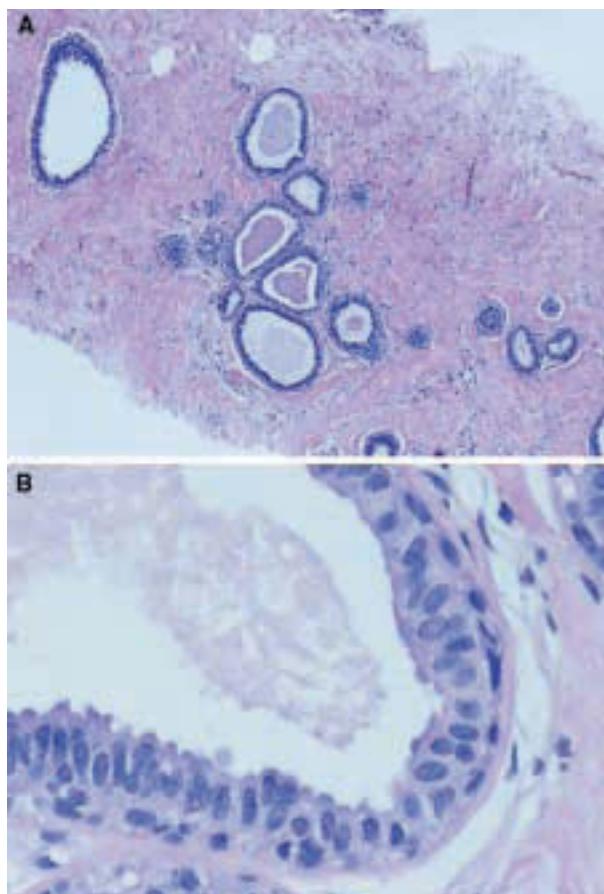


Fig. 1: Cambio de células columnares. A) Acinos dilatados revestidos por una capa de células columnares, en biopsia con aguja gruesa (HE x40). B) Los núcleos son ovoides, perpendiculares a la membrana basal, y no se observan nucleolos. Los citoplasmas presentan bordes de secreción luminal y las luces están dilatadas con contenido (HE x400).

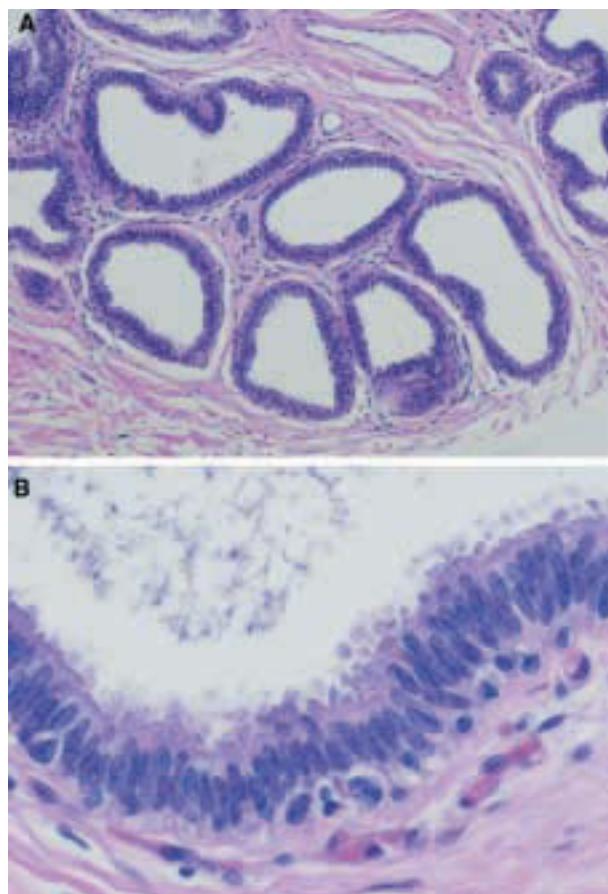


Fig. 2: Hiperplasia de células columnares. A) Unidades ductolobulares dilatadas (HE x100). B) Estratificación de células columnares, perpendiculares a la membrana basal, y bordes de secreción luminal, con ausencia de atipia nuclear (HE x400).

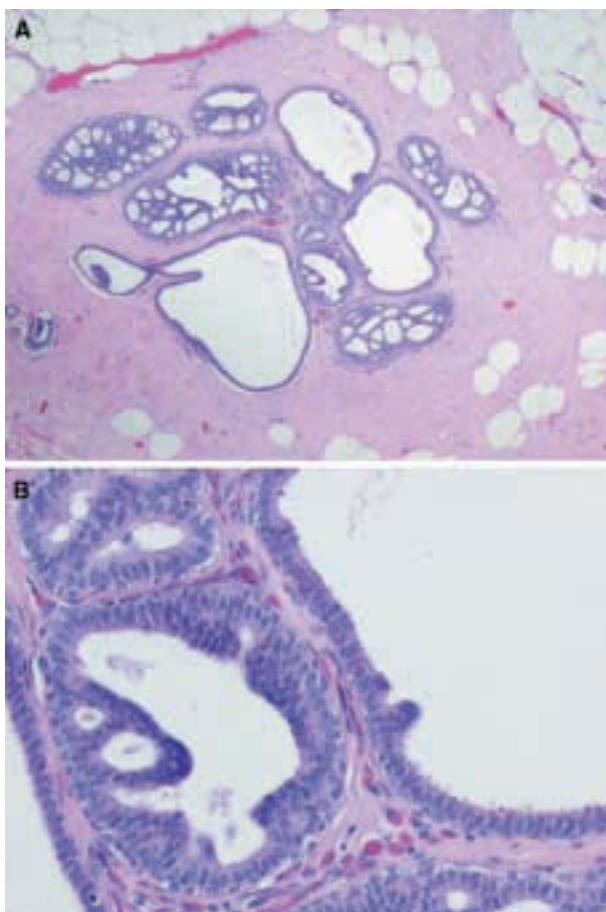


Fig. 3: Atipia epitelial plana e hiperplasia ductal atípica. A) Unidades ductolobullulares con acinos dilatados y revestidos por algunas capas celulares sin complejidad arquitectural y otros con proliferación luminal (HE x40). B) Unidades dilatadas con una capa celular y formación incipiente de micropapillas (hiperplasia de células columnares) junto a conductos con proliferación que incluye barras y puentes, que corresponden a hiperplasia ductal atípica (HE x200).

nentes y las figuras de mitosis ocasionales. También puede observarse estratificación nuclear, con núcleos ovoides perpendiculares a la membrana basal, con leve atipia, similar a la observada en los adenomas colónicos (1). Los bordes luminares suelen ser romos («apical snouts»). Las secreciones luminares pueden ser prominentes, con formación de calcificaciones laminadas tipo psamomma. La atipia nuclear constituye el marcador de la atipia epitelial plana, con núcleos redondos, agrandados, monomorfos e hipercromáticos, similares a los observados en el CDIS cribiforme de grado bajo (5). Por otra parte, las características nucleares de «alto grado» excluyen el diagnóstico de LCC (3). Las células mioepiteliales pueden suelen estar atenuadas, pero también pueden ser prominentes (5). En esta categoría se incluirían algunas lesiones previamente definidas como carcinoma «clinging» tipo monomorfo (6). Por otra parte, las lesiones con micropapillas bien desarrolladas, puentes celulares con barras y

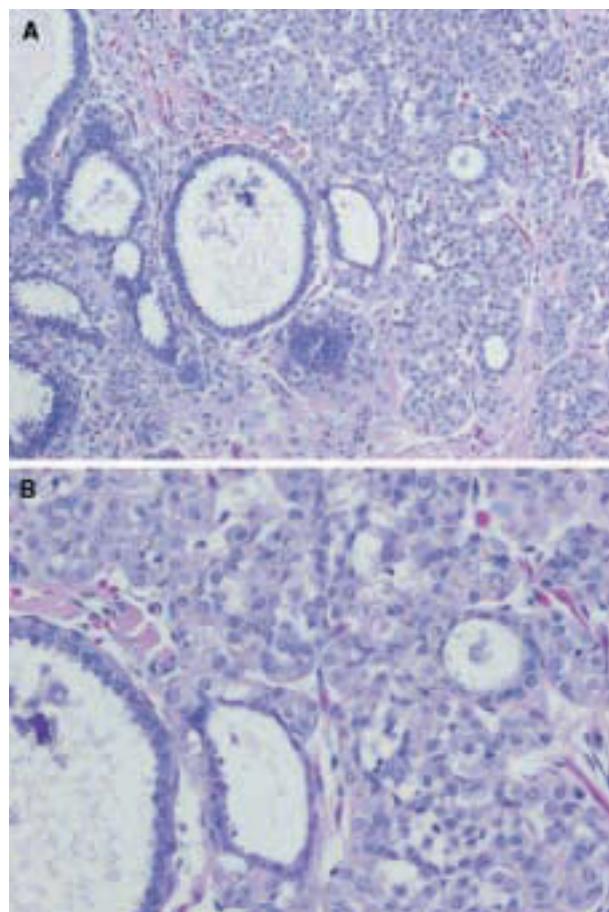


Fig. 4: Lesión de células columnares y carcinoma lobulillar «in situ». A) Luces dilatadas con revestimiento de células cilíndricas por borde luminal prominente, y contenido parcialmente calcificado. Adyacentes, lobulillos ocupados por celularidad uniforme (HE x100). B) Extensión «pagetoide» de células lobulillares a conductos dilatados con cambios de lesión de células columnares (HE x200).

arcos, y hendiduras que presentan atipia celular deberían clasificarse como hiperplasia ductal atípica (fig. 3) o CDIS dependiendo de la importancia de las alteraciones (3,7). La aplicación de estos criterios permite una adecuada clasificación de los diferentes tipos de LCC con un alto nivel de concordancia interobservador (1).

Algunos trabajos han puesto de manifiesto la frecuente presencia (26-60%) de LCC en biopsias con hiperplasia lobulillar atípica y carcinoma lobulillar «in situ» (2,8,9) (fig. 4), así como en otras lesiones proliferativas (fig. 5). En general, las lesiones afectan unidades lobulillares diferentes, aunque en algunos casos se ha visto la coexistencia en el mismo lobulillo. También puede observarse hasta en un 38% de las biopsias con diagnóstico de CDIS y en un 10% de carcinoma infiltrante (2) (fig. 6).

En punción aspiración con aguja fina, la LCC presenta algunas características como grupos tridimensionales cohesivos con células mioepiteliales, células epitelia-

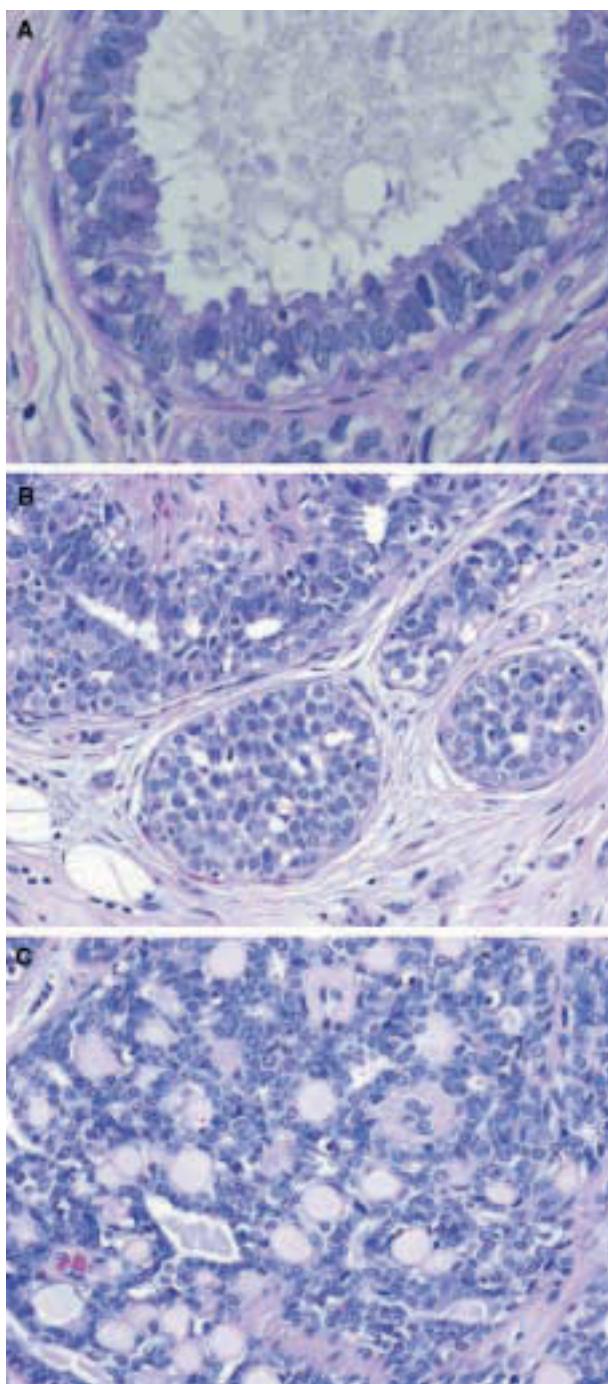


Fig. 5: Atipia epitelial plana asociada a carcinoma lobulillar «in situ» y esferulosis colágena. A) Acino dilatado con núcleos redondeados, hiperchromáticos, con nucleolos, y bordes de secreción prominentes (HE x400). B) Lobulillos adyacentes ocupados por celularidad uniforme que dilata los acinos (HE x200). C) Imagen de proliferación epitelial intraductal con esférulas eosinófilas delimitadas por epitelio aplanado (HE x200).

les en empalizada, calcificaciones y «snouts» que permiten la sospecha diagnóstica (10).

En relación con la inmunohistoquímica, las LCC presentan expresión fuerte de receptores de estradiol y pro-

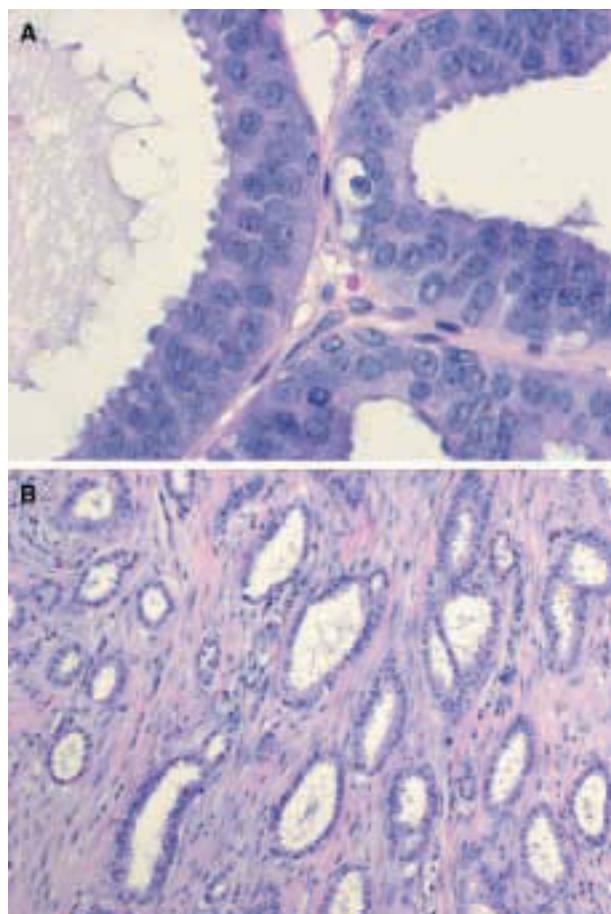


Fig. 6: Atipia epitelial plana asociada a carcinoma tubular. A) Los núcleos son redondeados mas que ovoides, y no están orientados respecto a la membrana basal. Se observan algunos nucleolos. Los bordes de secreción luminar son prominentes (HE x400). B) Imagen de carcinoma tubular, en la vecindad de la lesión anterior (HE x100).

gesterona, con positividad citoplasmática para Bcl-2. Con Ki67 la actividad proliferativa es baja, en general por debajo del 10% (3).

El diagnóstico diferencial debe establecerse con lesiones apocrinas (metaplasia, hiperplasia) que presentan rasgos apocrinos en todo el citoplasma, con núcleos redondos de nucleolo prominente. En general, las lesiones apocrinas no presentan el material de secreción ni las calcificaciones características de las LCC y suelen ser negativas para receptores de estradiol y proteína Bcl-2. Algunos autores diferencian la adenosis de conductos romos («*Blunt Duct Adenosis*») de la LCC; en la adenosis de conductos romos los acinos serían más irregulares con células epiteliales que presentarían menos citoplasma apical y con mayor componente mioepitelial (5). A bajo aumento, la LCC puede simular microquistes simples, por lo que es importante el examen de las características celulares a mayor aumento (3). La AEP deberá diferenciarse de la HDA y del CDIS, con los criterios previamente señalados.

SIGNIFICADO BIOLÓGICO Y CLÍNICO

Numerosos trabajos han resaltado la asociación entre LCC y CDIS o infiltrante, lo que ha sugerido a algunos autores que la LCC podría ser una lesión precursora de carcinoma, especialmente de tipo tubular (8), o una forma morfológica precoz de CDIS de grado bajo (5). La nueva clasificación de la OMS (4) incluye la AEP dentro del espectro más bajo de las neoplasias intraductales («DIN 1A»). De acuerdo con este concepto, la AEP y el CDIS de grado bajo presentan perfiles inmunohistoquímicos similares (5) y estudios recientes basados en técnicas de microdissección han demostrado un porcentaje significativo de alteraciones moleculares hasta en el 66% de las LCC con atipia (11). En relación con el riesgo relativo, las pacientes con LCC presentarían el doble de riesgo de desarrollo de carcinoma mamario, aunque la observación se basa en un bajo número de casos estando pendientes estudios epidemiológicos amplios (12). Una reciente publicación sugiere que la ausencia de expresión de receptores de estradiol en LCC aumentaría el riesgo relativo de carcinoma (13).

LCC EN LA BIOPSIA CON AGUJA GRUESA Y ESCISIONAL

Aproximadamente un 20% de las pacientes con BAG en que aparecen LCC con atipia, presentan lesiones más avanzadas en la biopsia escisional (14). Sin embargo, en la LCC sin atipia no se recomienda la escisión, salvo que existan discordancias radiológicas (15). En caso de biopsia escisional, se realizará un estudio cuidadoso para descartar la presencia de HDA o CDIS, incluyendo más tejido y con secciones adicionales. Los datos disponibles hasta la fecha indican que la LCC, una vez descartada su asociación con carcinoma, es una lesión de riesgo y no debe ser tratada como un CDIS. La actitud ante AEP en los márgenes de resección debería, por tanto, ser similar a la adoptada en otras lesiones proliferativas de riesgo, con independencia de su carácter premaligno (5). Por otra parte, en caso de asociación con CDIS, la AEP no debería tenerse en consideración para evaluar el tamaño del mismo (3).

Como conclusión, la prevalencia diagnóstica de la LCC incluyendo la AEP está aumentando debido a la aplicación de los programas de diagnóstico precoz basados en la mamografía, por lo que no es infrecuente que sea origen de problemas de diagnóstico diferencial y de actitud terapéutica. Algunos estudios recientes con microdissección apoyan la naturaleza precancerosa de la LCC, especialmente si presenta atipia (AEP). Por otra parte, el riesgo de progresión parece muy bajo, por lo que debe adoptarse una actitud conservadora. Las LCC deben ser claramente separadas de otras lesiones prolife-

rativas como el CDIS de grado bajo que sí requiere tratamiento quirúrgico.

BIBLIOGRAFÍA

- O'Malley FP, Mohsin SK, Badve S, Bose S, Collins LC, Ennis M, et al. Interobserver reproducibility in the diagnosis of flat epithelial atypia of the breast. *Mod Pathol* 2006; 19: 172-9.
- Fraser JL, Raza S, Chorny K, Connolly JL, Schnitt SJ. Columnar alteration with prominent apical snouts and secretions: a spectrum of changes frequently present in breast biopsies performed for microcalcifications. *Am J Surg Pathol* 1998; 22: 1521-7
- Schnitt SJ, Vincent-Salomon A. Columnar cell lesions of the breast. *Adv Anat Pathol* 2003; 10: 113-24.
- Tavassoli F, Hoefler H, Rosai J, Holland R, Ellis I, Schnitt S et al. Intraductal proliferative lesions. En Tavassoli F, Devilee P, editors. *World Health Organization Classification of Tumours Pathology of the Breast and Female Genital Organs*. Lyon: IARC Press. 2003; p. 63-73.
- Nasser SM. Columnar cell lesions: current classification and controversies. *Semin Diagn Pathol* 2004; 21: 18-24.
- Eusebi V, Feudale E, Foschini MP, Micheli A, Conti A, Riva C, et al. Long-term follow-up of *in situ* carcinoma of the breast. *Semin Diagn Pathol* 1994; 11: 223-35.
- 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: 263-8.
- Rosen PP. Columnar cell hyperplasia is associated with lobular carcinoma *in situ* and tubular carcinoma. *Am J Surg Pathol* 1999; 23: 1561.
- Brogi E, Oyama T, Koerner FC. Atypical cystic lobules in patients with lobular neoplasia. *Int J Surg Pathol* 2001; 9: 201-6.
- Saqi A, Mazziotta R, Hamele-Bena D. Columnar cell lesions: fine-needle aspiration biopsy features. *Diagn Cytopathol* 2004; 31: 370-5.
- Dabbs DJ, Carter G, Fudge M, Peng Y, Swalsky P, Finkelstein S. Molecular alterations in columnar cell lesions of the breast. *Mod Pathol* 2006; 19: 344-9.
- Shaaban AM, Sloane JP, West CR, Moore FR, Jarvis C, Williams EM, et al. Histopathologic types of benign breast lesions and the risk of breast cancer: case-control study. *Am J Surg Pathol* 2002; 26: 421-30.
- McLaren BK, Gobbi H, Schuyler PA, Olson SJ, Parl FF, Dupont WD, et al. Immunohistochemical expression of estrogen receptor in enlarged lobular units with columnar alteration in benign breast biopsies: a nested case-control study. *Am J Surg Pathol* 2005; 29: 105-8.
- Guerra-Wallace MM, Christensen WN, White RL, Jr. A retrospective study of columnar alteration with prominent apical snouts and secretions and the association with cancer. *Am J Surg* 2004; 188: 395-8.
- Jacobs TW, Connolly JL, Schnitt SJ. Nonmalignant lesions in breast core needle biopsies: to excise or not to excise? *Am J Surg Pathol* 2002; 26: 1095-110.