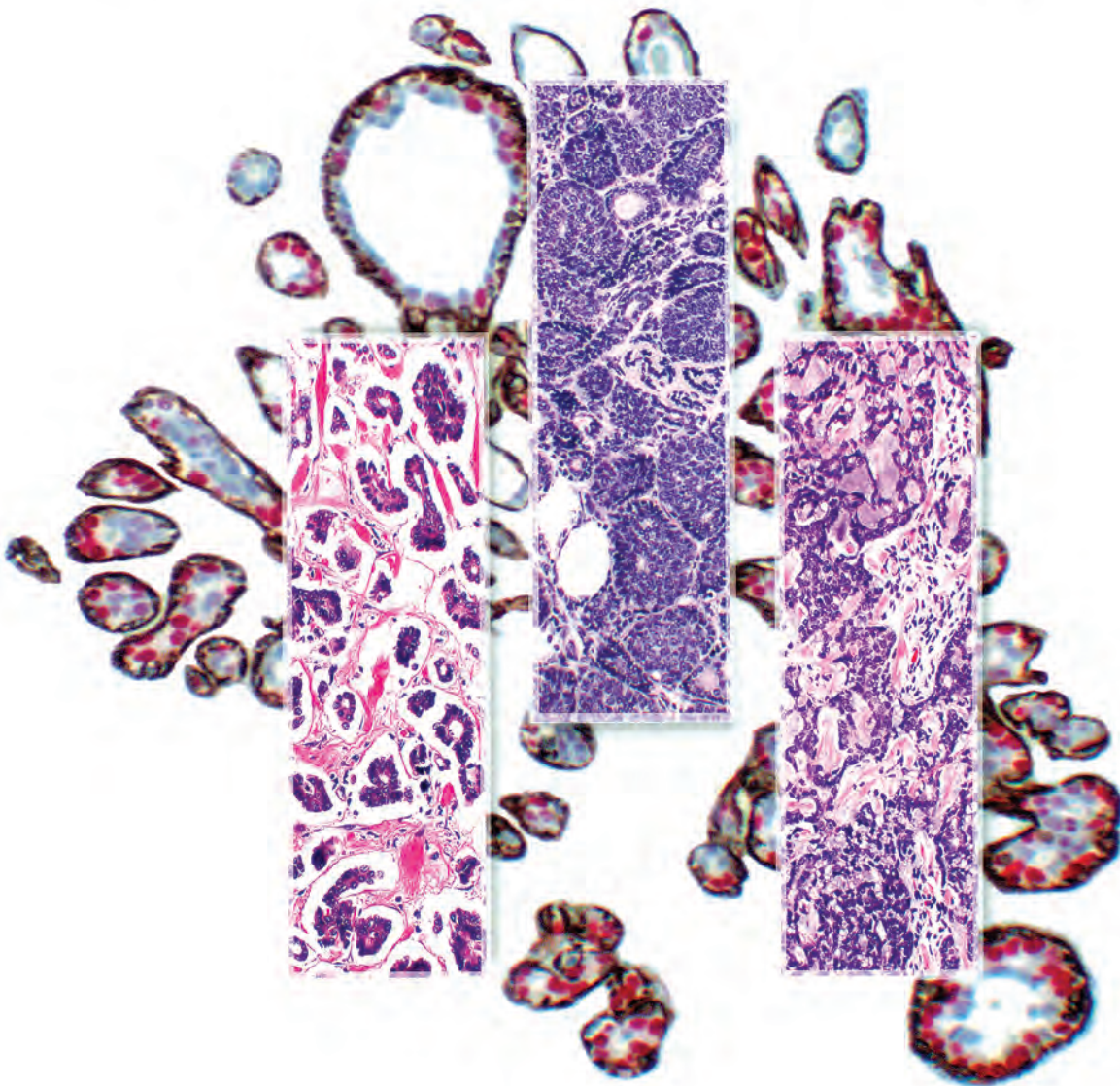


Diagnóstico Patológico

MAMA

SEGUNDA EDICIÓN

David G. Hicks | Susan C. Lester



**DIAGNÓSTICO PATOLÓGICO
DE LA**

MAMA

SEGUNDA EDICIÓN

David G. Hicks, MD

Profesor

Director, unidad de patología quirúrgica
Departamento de patología y medicina de laboratorio
University of Rochester Medical Center
Rochester, Nueva York

Susan C. Lester, MD, PhD

Jefe, servicios patológicos de la mama
Brigham and Women's Hospital
Profesora asistente, Harvard Medical School
Patóloga del personal, Dana Farber Cancer Institute
Boston, Massachusetts



2018

Dedicatorias

A mi encantadora esposa Patti, mi mejor amiga, pareja y compañera de golf, y a los increíbles hijos (James, Matthew, Patrick, Amanda, Ian y Joanna) y nietos (Alexandra, Juliana, Grace, Logan y Carter) que compartimos. Siempre estaré agradecido con todos ustedes por su amor y apoyo.

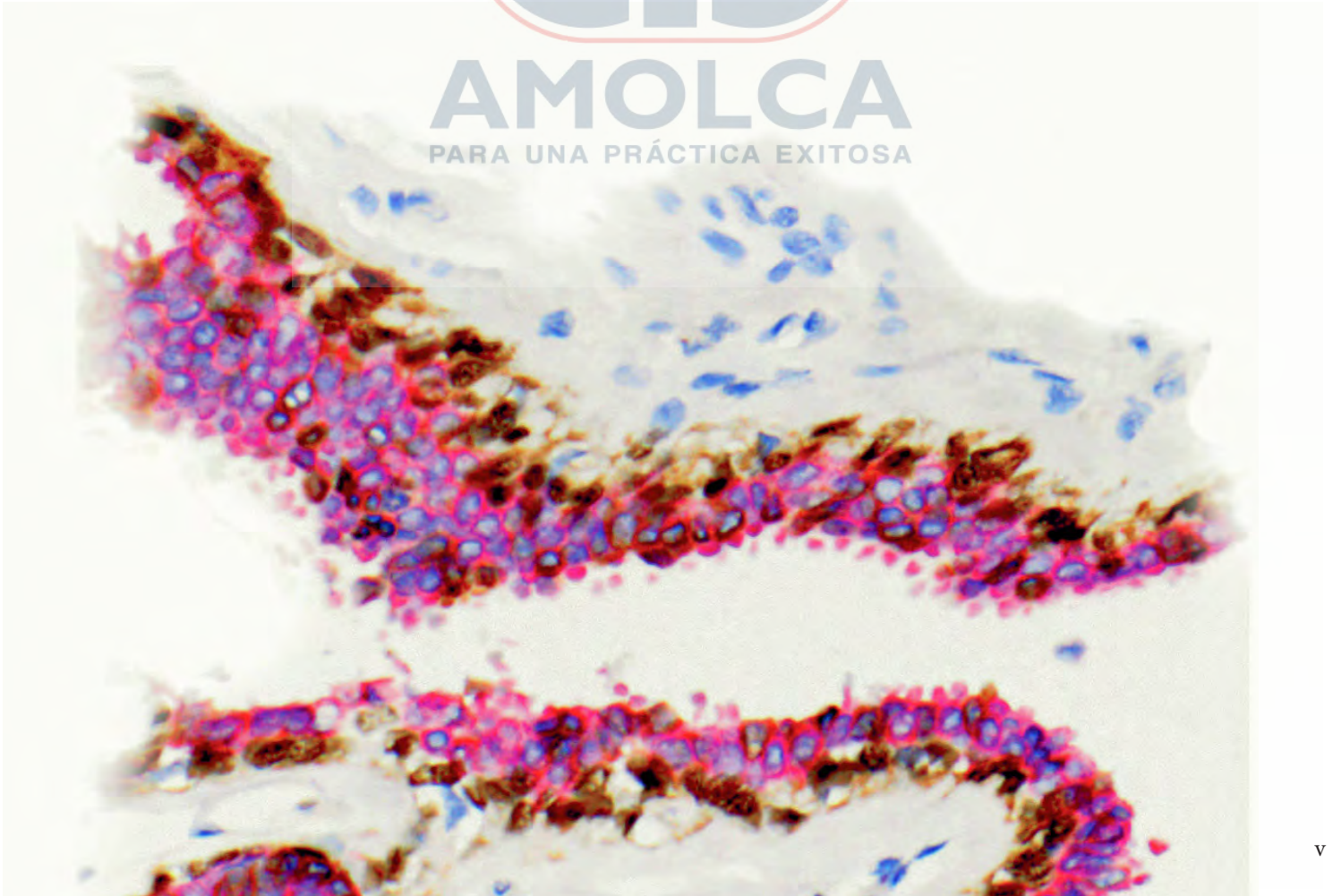
Y a mis padres, Herman y Maralee Hicks, quienes fueron mis primeros maestros. Su aliento y su firme creencia en mí han hecho toda la diferencia.

DGH

A mi maravilloso expresidente, Ramzi Cotran, quien me detuvo en el pasillo un día cuando yo era una residente mayor, dio unas palmadas en su manera clásica y dijo: "Susan, Susan, ¿dónde puedo encontrar un patólogo de mama?" Respondí: "yo podría ser una patóloga de mama". Y solo 20 años más tarde, aquí está este libro.

SCL

AMOLCA
PARA UNA PRÁCTICA EXITOSA



Prefacio

Es realmente asombroso cómo progresa rápidamente la medicina y cómo de la misma manera el campo de la patología está avanzando. ¡Nada hace que este ritmo de cambio sea más evidente que intentar escribir y actualizar una segunda edición de un libro de texto! Cuando se nos pidió que escribiéramos la primera edición de este libro como parte de la serie *Diagnóstico patológico* de Amirsys, ambos tuvimos el mismo pensamiento, “¿qué podemos aportar que aún no se haya hecho?” Hay varios textos sobre patología mamaria de excelentes autores actualmente impresos. Sin embargo, a medida que pensábamos en ello, se evidenciaron valiosos recursos específicos para este proyecto. Por ejemplo, ambos tenemos muchos años de experiencia como patólogos quirúrgicos y hemos desarrollado áreas específicas complementarias de especialización. Dos autores que trabajan en estrecha colaboración son capaces de mantener un abordaje coherente y de estilo, y pueden proporcionar diferentes, pero reforzados, puntos de vista. Con la publicación de la primera edición, primero estuvimos contentos con los resultados finales, pero luego nos inundamos con ideas sobre cómo mejorar el libro. Comenzamos a hacer planes en previsión de tener la oportunidad de incorporar estas ideas en una segunda edición. Realmente queríamos crear un recurso que deseáramos haber aprovechado cuando empezamos a luchar por aprender estos temas hace tantos años.

Una de las cosas que nos emocionó fue el conocimiento de que nuestra obra de patología mamaria y todo su contenido actualizado se convertiría en parte de una herramienta de ayuda de diagnóstico en línea más grande disponible, tanto para patólogos como para médicos, no solo un libro de papel leído en una pantalla de computadora. Con el lanzamiento de ExpertPath, la colección en línea Amirsys/Elsevier de todos los libros de su serie de *Diagnóstico patológico*, esta herramienta de diagnóstico en tiempo real es una realidad, lo que permite al usuario acceder a este excelente material, que se actualiza trimestralmente, es fácil de usar, y presenta contenido y fotografías adicionales que no se encuentran en la versión impresa. Mientras trabajábamos en la segunda edición, hicimos extensas actualizaciones de nueva información de literatura e integrada en casi todos los capítulos con nuevas tecnologías y abordajes moleculares que rápidamente pasan del laboratorio de ciencias básicas al diagnóstico clínico y a la toma de decisiones terapéuticas. Además, hay una serie de nuevos capítulos que no aparecieron en la primera edición que abarcan una amplia variedad de temas, que incluyen patrones histológicos comúnmente vistos (por ejemplo, células fusiformes y lesiones papilares), síndromes de cáncer familiar (por ejemplo, BRCA1 y 2 y Li-Fraumeni), tumores inusuales (por ejemplo, carcinomas con células gigantes similares a los osteoclastos) y entidades recién descritas (por ejemplo, mastitis esclerosante relacionada con IgG4). Otro objetivo importante era asegurarse de que la información estuviera presentada de manera consistente y fácilmente accesible. Fuimos apoyados por un excelente equipo de artistas médicos, y juntos creamos ilustraciones únicas para iluminar áreas difíciles en el diagnóstico y la clasificación. Fotos de casos de ambas instituciones, entre ellas muchos casos sobresalientes e inusuales que observamos en el intervalo desde la primera edición, y la amplia gama de figuras del banco de imágenes del editor que estaban disponibles.

La preparación de este material ha sido un proceso muy largo y desafiante, pero gratificante. No hubiéramos completado el libro sin la asombrosa asistencia del personal de Amirsys, especialmente Arthur Gelsinger, Rebecca Hutchinson, Angela Terry, Laura Sesto, Andrea Mayo y Sarah J. Connor, quienes nos guiaron a través de este complicado proceso con amabilidad y cordialidad. Dave Chance, editor de la primera edición, también debe ser reconocido con gratitud, ya que no habríamos llegado tan lejos sin él. También estamos grandemente agra-

decidos y queremos reconocer a tres asistentes de patología altamente dedicados y expertos, Laurie Baxter, Lee Ann Kushner y Kristi Gill, quienes son los principales responsables de las extraordinarias fotografías macroscópicas que se han visto en todo el libro. Finalmente, estamos agradecidos con nuestras familias, cuyo estímulo, paciencia y apoyo ayudaron a hacer realidad esta obra.

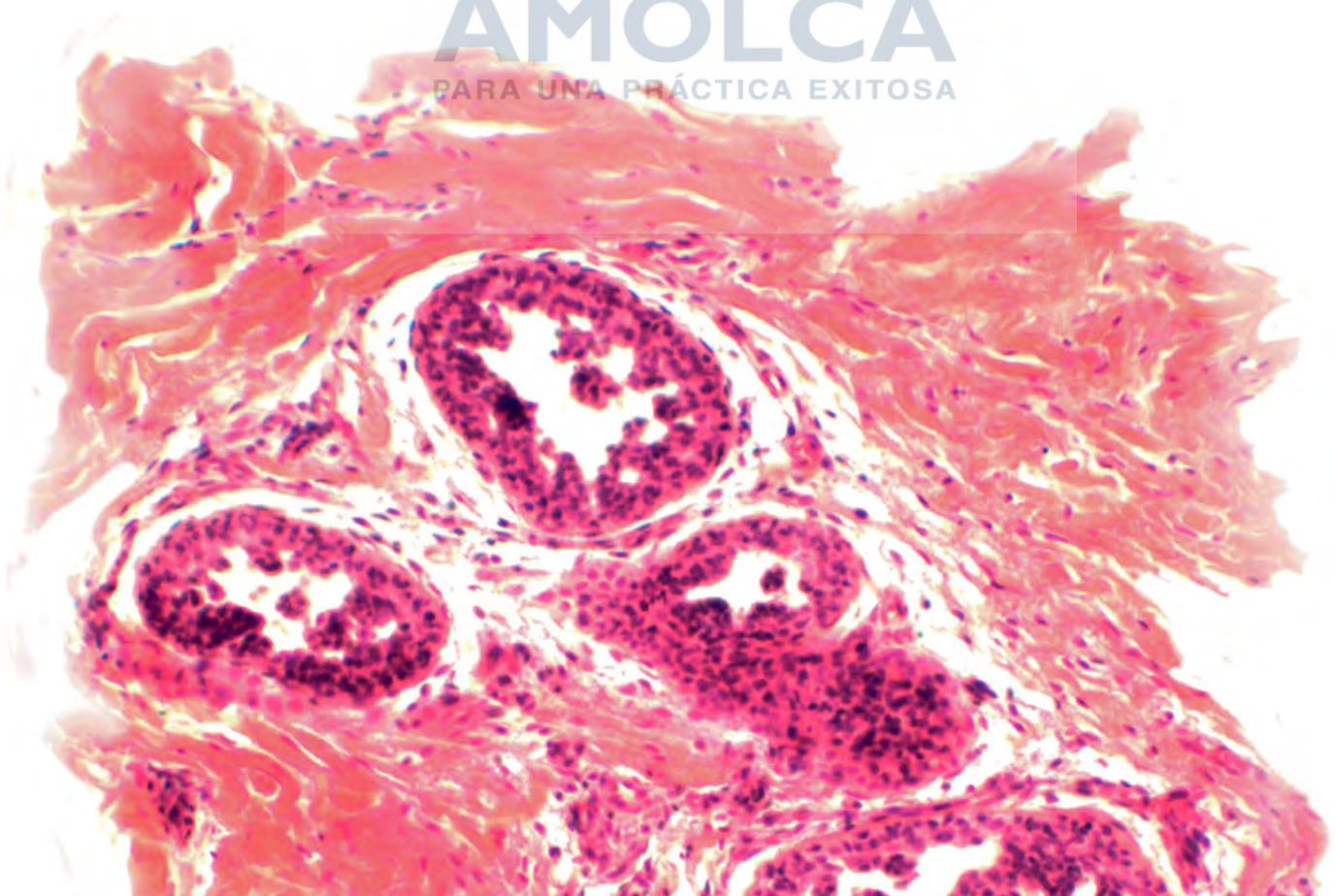
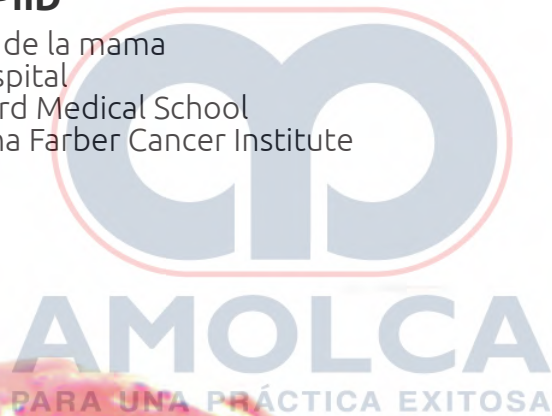
Como ver a un joven graduándose de la universidad, o tal vez de su posgrado con esta segunda edición, es con cierta nostalgia que lanzamos nuestro texto actualizado en el mundo en general. Al igual que nuestros hijos, ha crecido más, está lleno de más información y tiene más capacidades. Ahora estamos viendo este libro convertirse en un miembro de una sorprendente nueva generación de libros de texto.

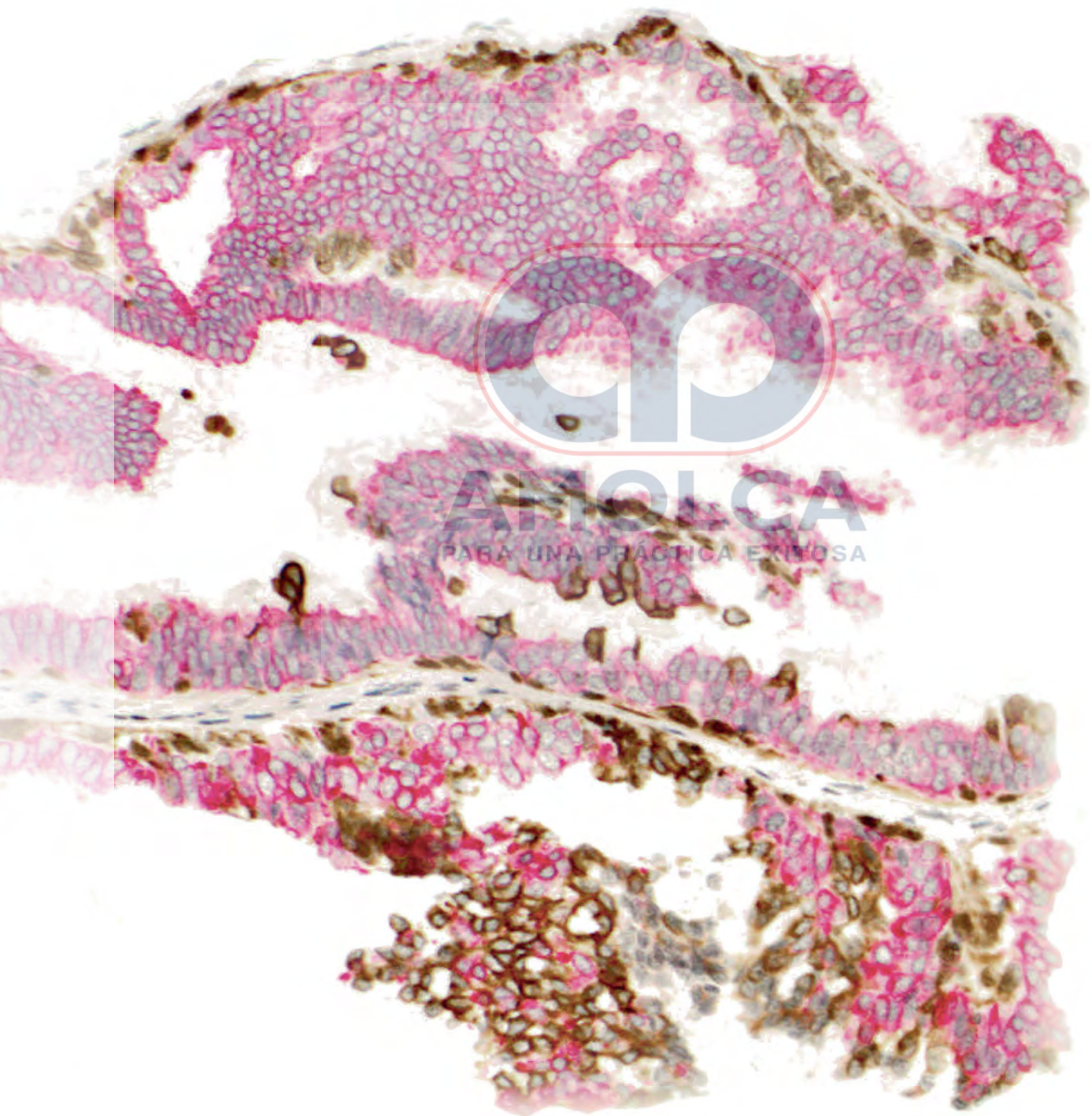
David G. Hicks, MD

Profesor
Director, unidad de patología quirúrgica
Departamento de patología y medicina de laboratorio
University of Rochester Medical Center
Rochester, Nueva York

Susan C. Lester, MD, PhD

Jefe, servicios patológicos de la mama
Brigham and Women's Hospital
Profesora asistente, Harvard Medical School
Patóloga del personal, Dana Farber Cancer Institute
Boston, Massachusetts





Agradecimientos

Editores de texto

Nina I. Bennett, BA
Tricia L. Cannon, BA
Terry W. Ferrell, MS
Lisa A. Gervais, BS
Karen E. Concannon, MA, PhD
Emily C. Fassett, BA

Editores de imagen

Jeffrey J. Marmorstone, BS
Lisa A. M. Steadman, BS

Editor médico

Marie-Christine Guilbert, MD

Ilustraciones

Laura C. Sesto, MA
Lane R. Bennion, MS
Richard Coombs, MS
ANCA
PARA UNA PRÁCTICA EXITOSA

Dirección de arte y diseño

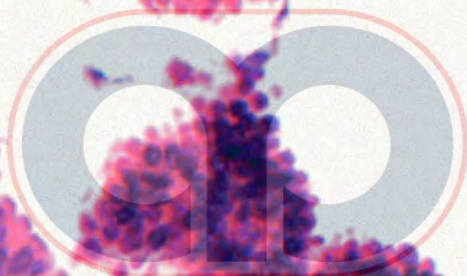
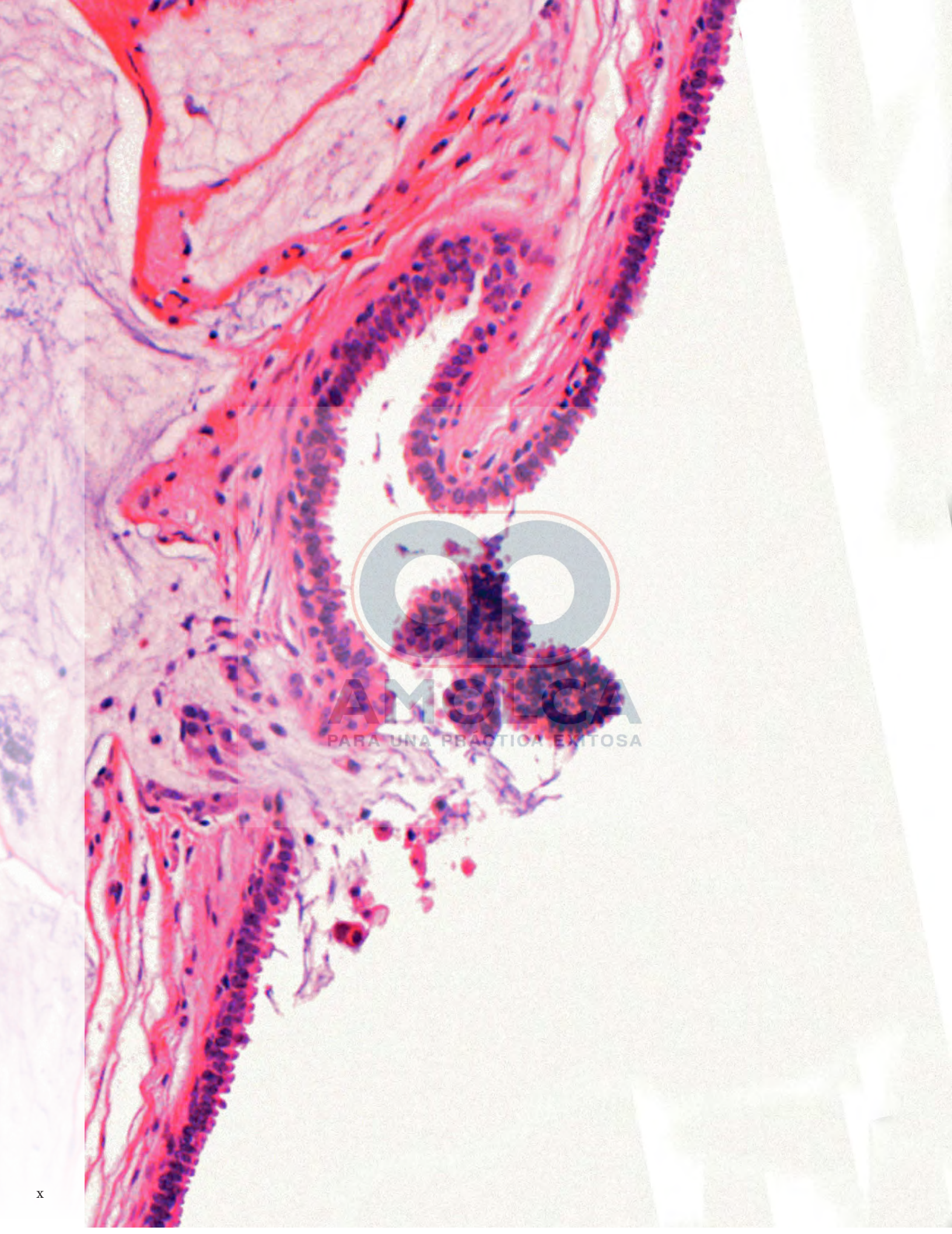
Tom M. Olson, BA
Laura C. Sesto, MA

Editor principal

Arthur G. Gelsinger, MA

Coordinadores de producción

Angela M.G. Terry, BA
Rebecca L. Hutchinson, BA



AMOLCA
PARA UNA PRACTICA EXITOSA

Secciones

SECCIÓN 1: Mama normal

SECCIÓN 2: Muestras de mama, procedimiento

SECCIÓN 3: Patrones diagnósticos

SECCIÓN 4: Trastornos del desarrollo

SECCIÓN 5: Lesiones epiteliales benignas

SECCIÓN 6: Carcinomas

SECCIÓN 7: Lesiones estromales

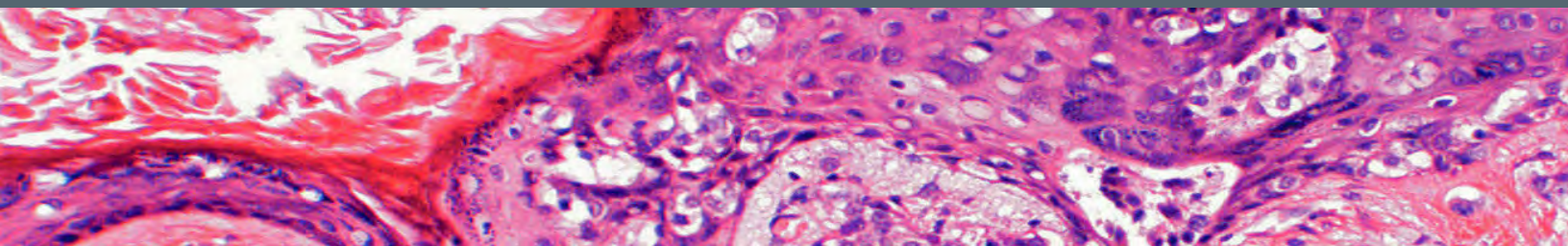
SECCIÓN 8: Lesiones inflamatorias

SECCIÓN 9: Otros tipos de malignidades

SECCIÓN 10: Enfermedad de mama hereditaria

SECCIÓN 11: Presentaciones inusuales de lesiones mamarias

TABLA DE CONTENIDO



SECCIÓN 1: MAMA NORMAL

- 4 Histología de la mama normal
- 14 Cambios en el ciclo de vida de las mamas

SECCIÓN 2: MUESTRAS DE MAMA, PROCEDIMIENTO

- 22 Consideraciones generales
- 30 Biopsias con aguja gruesa
- 42 Escisiones
- 48 Márgenes y rescisiones
- 54 Mastectomías
- 60 Mamoplastias de reducción

SECCIÓN 3: PATRONES DIAGNÓSTICOS

- 66 Información general de lesiones papilares
- 70 Información general de lesiones de células fusiformes

SECCIÓN 4: TRASTORNOS DEL DESARROLLO

- 78 Papilomatosis juvenil
- 80 Ginecomastia
- 84 Hamartoma (fibroadenolipoma)

SECCIÓN 5: LESIONES EPITELIALES BENIGNAS

- 90 Epidemiología: lesiones que confieren mayor riesgo de carcinoma de mama
- 96 Cambios no proliferativos
- 100 Cambio de células columnares, hiperplasia de células columnares y atipia epitelial plana
- 108 Lesiones tipo mucocele
- 112 Esferulosis colagenosa
- 118 Hiperplasia ginecomastoide
- 120 Tumor siringomatoso del pezón
- 126 Adenosis esclerosante
- 134 Hiperplasia epitelial
- 140 Lesión esclerosante radial/cicatriz radial
- 146 Papiloma, conducto grande y conducto pequeño
- 156 Adenoma del pezón
- 162 Adenosis microglandular

- 168 Hiperplasia ductal atípica
- 176 Hiperplasia lobular atípica

SECCIÓN 6: CARCINOMAS

- 184 Factores de riesgo de desarrollar carcinoma de mama

CARCINOMA *IN SITU*

- 190 Carcinoma lobular *in situ*
- 202 Carcinoma ductal *in situ*
- 216 Carcinoma ductal *in situ*, enfermedad de Paget
- 226 Carcinoma ductal *in situ* con microinvasión
- 232 Carcinoma papilar encapsulado

TIPOS DE CARCINOMA INVASIVO

- 238 Carcinoma ductal invasivo (adenocarcinomas de tipo no especial)
- 248 Carcinoma lobular invasivo
- 258 Variantes del carcinoma lobular invasivo
- 264 Carcinoma tubular/cribiforme
- 272 Carcinoma tubulolobulillar
- 276 Carcinoma con características medulares
- 282 Carcinoma mucinoso (coloide)
- 292 Carcinoma papilar invasivo
- 298 Carcinoma micropapilar invasivo
- 306 Carcinoma metaplásico
- 316 Carcinoma adenoescamoso de bajo grado
- 324 Carcinoma de tipo basal
- 332 Carcinoma quístico adenoide
- 342 Carcinoma secretor
- 350 Carcinoma HER2 positivo
- 360 Carcinoma inflamatorio
- 366 Carcinoma apocrino invasivo
- 372 Carcinoma con características neuroendocrinas
- 380 Carcinoma invasivo con células gigantes tipo osteoclasto
- 382 Carcinoma con componente intraductal extensivo

TABLA DE CONTENIDO

FACTORES PRONÓSTICOS Y PREDICTIVOS

- 386 Introducción: factores pronósticos y predictivos
- 394 Tamaño y múltiples focos
- 398 Carcinomas T4 AJCC (afectación de la pared torácica o de la piel)
- 404 Metástasis del ganglio linfático
- 416 Grado histológico
- 422 Invasión linfovascular
- 430 Receptores hormonales (ER/PR)
- 440 HER2
- 452 Carcinoma recurrente local
- 458 Terapia neoadyuvante
- 468 Células tumorales circulantes

NUEVOS ABORDAJES PARA CÁNCER DE MAMA - EVALUACIÓN UTILIZANDO PRUEBAS MULTIGÉNICAS

- 470 Análisis de DNA
- 474 Perfiles de expresión, mRNA
- 478 Perfiles de expresión, prueba Oncotype DX
- 482 Perfiles de expresión, prueba MammaPrint
- 484 Perfiles de expresión, Prosigna (NanoString)/PAM50
- 486 Perfiles de expresión, proteína

SECCIÓN 7: LESIONES ESTROMALES

- 496 Fibroadenoma
- 504 Tumor filoides
- 514 Hiperplasia estromal pseudoangiomatosa
- 518 Miofibroblastoma
- 526 Lipoma y angioliipoma
- 530 Mastopatía diabética/mastopatía linfocítica
- 534 Tumor de células granulares
- 540 Fascitis nodular
- 546 Fibromatosis
- 552 Hemangiomas
- 558 Hiperplasia endotelial papilar
- 560 Lesiones vasculares atípicas de la piel
- 564 Angiosarcoma
- 572 Sarcomas

SECCIÓN 8: LESIONES INFLAMATORIAS

- 580 Absceso lactacional
- 584 Necrosis grasa
- 588 Ectasia ductal

- 590 Metaplasia escamosa de los conductos galactóforos
- 596 Mastitis lobular granulomatosa
- 602 Mastitis granulomatosa neutrofílica quística
- 606 Patología de implantes
- 614 Sarcoidosis
- 616 Amiloide de la mama
- 618 Mastitis lúpica
- 620 Mastitis esclerosante relacionada con IgG4

SECCIÓN 9: OTROS TIPOS DE MALIGNIDADES

- 624 Metástasis a la mama
- 630 Linfoma

SECCIÓN 10: ENFERMEDAD DE MAMA HEREDITARIA

- 640 Cáncer hereditario
- 646 Síndrome de cáncer de mama/ovárico hereditario: *BRCA1*
- 650 Síndrome de cáncer de mama/ovárico hereditario: *BRCA2*
- 654 Síndrome de Li-Fraumeni/síndrome tipo Li-Fraumeni

SECCIÓN 11: PRESENTACIONES INUSUALES DE LESIONES MAMARIAS

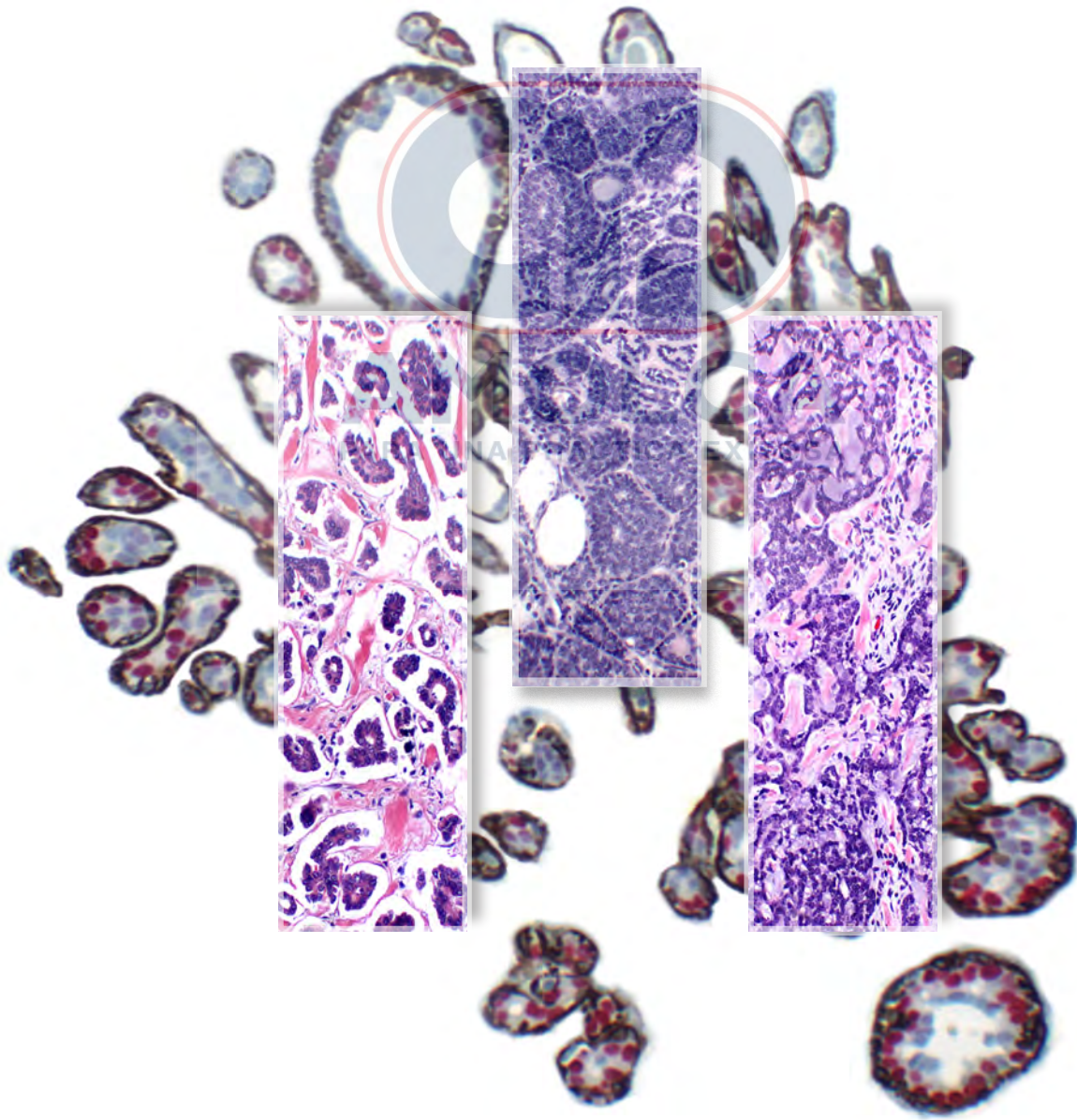
- 660 Carcinoma de mama, masculino
- 664 Cambios iatrogénicos

DIAGNÓSTICO PATOLÓGICO
DE LA

MAMA

SEGUNDA EDICIÓN

HICKS | LESTER



SECCIÓN 1

Mama normal



Histología de la mama normal

4

Cambios en el ciclo de vida de las mamas

14



TERMINOLOGÍA

Abreviaturas

- Unidad ductolobular terminal (TDLU por sus siglas en inglés)

INTRODUCCIÓN

Origen y función de las mamas

- La mama es un anexo de la piel altamente evolucionado
 - Rasgo característico de la clase Mammalia (mamífero)
- Muchas diferencias importantes, en comparación con otros órganos
 - Es fuente de alimento y de protección inmunológica para diferentes individuos (infantes)
 - Sufre cambios continuos durante el ciclo de vida, en respuesta a la menarquía, el embarazo, la lactancia y la menopausia
 - Órgano blanco para la variedad de hormonas que regulan el desarrollo y la función fisiológica
 - Resulta en una amplia gama de lo que es la histología normal de la mama
 - Debido a la ubicación superficial, la mama tiene importancia social, sexual y cultural
 - Los pacientes son los primeros en diagnosticar sus carcinomas en poblaciones sin detección
 - El cáncer de mama es el único cáncer con >3.000 años de historia de diagnóstico en primera persona por los pacientes

Mama normal (regla de pares)

- La mama tiene 2 tipos de células epiteliales, 2 tipos de estroma y 2 estructuras principales
 - Tipos de células epiteliales
 - Células luminales
 - Células mioepiteliales
 - Estroma
 - Estroma interlobular
 - Estroma intralobular
 - Estructuras
 - Conductos grandes
 - TDLU

ANATOMÍA MACROSCÓPICA

Límites anatómicos

- Las mamas reposan sobre la pared torácica anterior que recubre los músculos pectorales mayores y menores
 - Borde superior en aproximadamente la segunda costilla;

- Borde inferior en la sexta costilla; borde lateral en la línea media axilar; borde medial en el borde del esternón
- Margen profundo de mama que yace en fascia del músculo pectoral mayor
- El margen profundo de la mama se extiende en la axila (cola de Spence)

- En algunas mujeres, el tejido mamario está presente en el tejido subcutáneo y se puede extender más allá de los bordes de la mama claramente evidentes

Ligamentos suspensorios (de Cooper)

- Los ligamentos se unen a la fascia de la piel y al músculo pectoral
- Proporcionan apoyo y permiten movilidad
- La hinchazón y el edema del tejido mamario alrededor de estos ligamentos causan la apariencia de piel de naranja (peau d'orange)
- El carcinoma que involucra estos ligamentos resulta en retracción de la piel y/u hoyuelos

Pezón

- Posicionado ligeramente medial e inferior al centro de la mama
- 10-15 orificios principales del conducto galactóforo abiertos en la superficie del pezón
 - Dispuesto de forma radial en el pezón
- Complejo areola-pezón soportado por la capa subdérmica del músculo liso circunferencial
- Facilita la función de erección del pezón, durante la lactancia

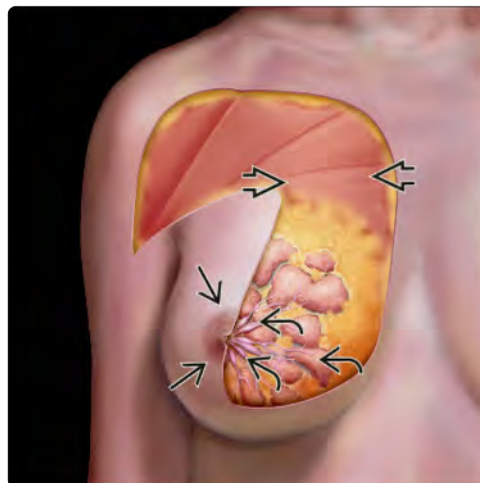
ANATOMÍA MICROSCÓPICA

Pezón

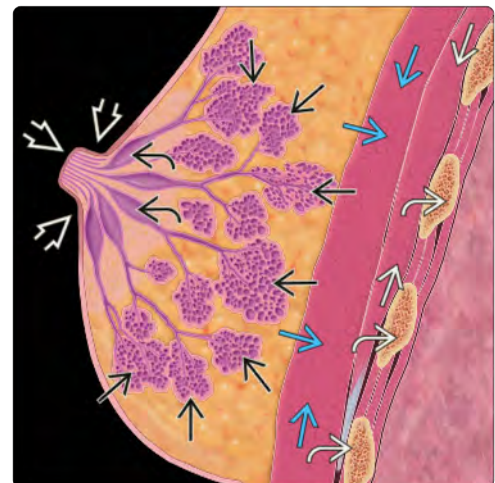
- Cubierto por el epitelio escamoso pigmentado
 - Las células de Toker son componentes epidérmicos normales
 - Presentes en la mayoría de pezones, si se identifica mediante estudios de citoqueratina 7
 - Generalmente presentes como células individuales cerca de los orificios del pezón
 - La apariencia y el perfil inmunológico son iguales que las células luminales
 - Células no infectadas con citoplasma claro o pálido
 - Normalmente positivo para los receptores hormonales
 - Las células claras de la epidermis del pezón son queratinocitos con citoplasma glucógeno prominente
 - Las células pueden imitar la enfermedad de las células de Paget

(Izquierda) La mama femenina adulta se localiza en la pared torácica anterior, superpuesta a los músculos pectorales. El complejo areola-pezón se encuentra ligeramente inferior al centro. 15-20 sistemas conductuales principales vacíos sobre la piel en el pezón. **(Derecha)** Las principales estructuras mamarias son el complejo areola-pezón, el sistema de conductos grandes y las unidades lobulares del conducto terminal. El músculo pectoral mayor y el músculo pectoral menor recubren las costillas de la pared torácica ligada por los músculos intercostales.

Mama femenina adulta



Estructura de la mama



- Los conductos se dilatan para formar los senos galactóforos (leche materna) debajo del pezón
 - Las mamas tienen contornos dentados y son soportadas por músculos lisos, colágeno y fibras elásticas
- La membrana basal de los conductos es constante con la membrana basal de la piel
 - La membrana basal rodea todo el sistema mamario ductal/lobular; separa las células epiteliales del estroma mamario
 - Consiste en colágeno tipo IV y laminina
 - Fibras elásticas normalmente presentes en cantidades variables alrededor de los conductos mamarios, pero no de los lóbulos
 - Con la edad, se pueden debilitar las estructuras de apoyo de los conductos principales, lo que permite la extravasación de los contenidos.
- Células escamosas productoras de queratina de la epidermis, se extienden en conductos grandes de 1-2 mm
 - Fuera de la lactancia, puede estar presente el tapón de queratina en el orificio del pezón
 - Transición abrupta desde las células escamosas al revestimiento luminal/mioepitelial normal de los conductos

Areola

- Carece de unidades pilosebáceas y pelo, excepto en la periferia
- Están presentes numerosas terminaciones nerviosas sensoriales

Anexo de la piel

- Tubérculos de Montgomery
 - Están presentes numerosas glándulas sebáceas en la areola
 - Abierto a través de pequeñas prominencias en la periferia de la areola
 - Se hacen más prominentes durante el embarazo y la lactancia
- Glándulas sudoríparas ecrinas y sus conductos
 - Presentes en la dermis y piel de la mama
 - En otros sitios, los siringomas surgen de estas glándulas
 - En la mama, los adenomas siringomatosos del pezón están más estrechamente relacionados con las células epiteliales de la mama
- Glándulas sudoríparas apocrinas y sus conductos
 - Presentes en la piel axilar y areola
 - La metaplasia apocrina tiene el mismo aspecto de las células en las glándulas sudoríparas
 - Caracterizada por secreción apocrina, debido a la presencia de "hocicos" apocrinos que se presionan para formar secreciones (secreción por decapitación)
 - Los núcleos son grandes y redondos con nucléolos simples grandes
 - El citoplasma es abundante, eosinofílico y varias veces tiene gránulos citoplasmáticos

Sistema de grandes conductos

- 15-20 sistemas de grandes conductos, vacíos en el pezón
 - Otros sistemas conductales más pequeños, abiertos en la areola
- Los conductos se ramifican hasta formar TDLU
- Los sistemas conductales varían considerablemente en tamaño y extensión, con frecuencia se superponen
 - Rara vez confinado a un solo cuadrante
 - El tamaño y la extensión varían mucho en diferentes individuos
 - Algunos grandes conductos se ramifican y llenan áreas ampliamente separadas de mama
 - No se puede reconocer de manera macroscópica;

requiere inyección en el conducto o reconstrucción de la sección serial

- Puede existir anastomosis entre sistemas ductales

• Significancia del carcinoma de mama

- El carcinoma ductal *in situ* (DCIS por sus siglas en inglés) es el grupo clonal; involucra un solo sistema de conductos
- La distribución del DCIS generalmente recorre el sistema conductal
- Los sistemas de conductos múltiples podrían estar involucrados en las siguientes situaciones
 - DCIS crece en el sistema del segundo conducto al cruzar dentro de otro orificio del conducto en el pezón
 - DCIS cruza al segundo sistema del conducto vía 1 de las anastomosis reportadas entre conductos
 - Están presentes 2 grupos neoplásicos clonales del DCIS

Lóbulos

- Formados cuando el conducto terminal se ramifica en múltiples ácinos redondeados (TDLU)
 - Unidad funcional de la mama para la producción de leche materna
- Arquitectura lobulocéntrica (conducto rodeado por múltiples ácinos)
 - Son importantes en distinguir las lesiones benignas que mantienen esta arquitectura de las lesiones malignas que no la mantienen
- TDLU se puede desplegar con coalescencia de ácinos para formar estructuras parecidas a conductos
- 50% de todo el tejido glandular está localizado en el cuadrante superior externo
- La mayoría de lesiones mamarias surgen de la TDLU
 - Se cree que los quistes, la hiperplasia epitelial, la adenosis esclerosante y la mayoría de carcinomas provienen de la TDLU

CÉLULAS EPITELIALES

Tipos de células epiteliales

- Están presentes 2 tipos de células epiteliales en la mama: células luminales y células mioepiteliales
 - Pueden estar presentes células precursoras/progenitoras o madre; se requieren técnicas especiales para el reconocimiento
 - Algunas veces se denominan células intermedias o basales
 - Puede dar lugar a células luminales y mioepiteliales
 - Apoyada por la aparición de neoplasias clonales compuestas de ambos tipos de células (por ejemplo, mioepiteliomas, carcinoma quístico adenoide)
 - La inmunoreactividad irregular para las citoqueratinas 5/6 de alto peso molecular en la hiperplasia epitelial apoya la presencia de grupos mixtos de múltiples tipos de células

Células luminales

- Forma los conductos de revestimiento internos y los ácinos
 - Las células luminales en la TDLU producen leche materna
 - Las células luminales en conductos más grandes no sufren cambios de lactancia o producen leche materna
- Las células son de forma cuboidal a columnar
 - Los núcleos son pequeños, redondos a ovalados, generalmente tienen nucléolos discretos
 - Las células tienen cantidad moderada de citoplasma eosinofílico

• Fenotipo celular luminal

- Normalmente expresan queratinas 7, 8, 18, 19 luminales de bajo peso molecular

- También puede expresar queratinas basales
- Algunas células luminales, pero no todas, expresan ERα y/o PR en cualquier momento dado
- Los receptores hormonales no se expresan en células luminales normales proliferantes
- Las células receptoras(+) están presentes tanto en el sistema de grandes conductos como en la TDLU, pero pueden estar más frecuentes en estos últimos
- Las células expresan cadherina E y otras cateninas
- Algunas células luminales expresan mamoglobina y/o proteína 15 del líquido de la enfermedad quística normal (GCDFP-15 por sus siglas en inglés)
- Se cree que las células luminales son células precursoras de la mayoría de carcinomas de mama

Células mioepiteliales

- Forma la capa más externa entre las células luminales y la membrana basal
- Las células forman mallas contráctiles que no cubren toda la membrana basal
 - En la sección transversal, está incompleta la capa de células mioepiteliales (MEC por sus siglas en inglés)
- Funciones múltiples
 - Ayuda a producir y mantener la membrana basal
 - Las lesiones de las células mioepiteliales frecuentemente se asocian con la producción de la matriz
 - Ayuda en la polaridad de las células luminales
 - Inhibe la angiogénesis
 - Contrae la salida de leche materna durante la lactancia
- Con frecuencia aplanadas con núcleos pequeños y redondos
 - El citoplasma puede ser abundante y claro; puede imitar la neoplasia lobular
 - Con el envejecimiento, las células pueden llegar a ser prominentes y con forma de huso (atrofia MEC)

Fenotipo de célula mioepitelial

- Normalmente expresa queratinas 5/6, 14, 17 basales de alto peso molecular
 - También puede expresar queratinas luminales
- Expresa proteínas contráctiles: actina de músculo liso, calponina, cadena pesada de la miosina del músculo liso
- También expresa p63, CD10, cadherina P, S100, maysina
- No expresa receptores hormonales
- La MEC asociada con el carcinoma *in situ* puede disminuir en número y quedar desplazado de la membrana basal
 - A menudo fallan en expresar algunos marcadores MEC
- Es útil la pérdida completa de MEC para diagnosticar el carcinoma invasivo
- Pueden ser precursores de algunos carcinomas negativos con receptores hormonales
 - Se utiliza basal para describir los carcinomas que pueden surgir de MEC o MEC parecidas a células
 - Muchos de estos carcinomas expresan proteínas encontradas en MEC

Cambios metaplásicos

- Las células epiteliales pueden adquirir diferentes apariencias debido a lesiones, influencias hormonales u otros factores desconocidos
- Las células parecen monomórficas, debido a la metaplasia
 - Puede ser muy difícil distinguir algunos casos de metaplasia de carcinomas con apariencia metaplásica
- **Metaplasia escamosa**
 - Las células epiteliales mamarias pueden adquirir fenotipo escamoso, en respuesta a una lesión o inflamación
 - Habitualmente, la apariencia diferente puede generar preocupación por atipia o neoplasia

- Los raros carcinomas escamosos surgen de áreas de metaplasia escamosa en quistes
 - La presencia de grupos en forma de huso de células epiteliales en el estroma, por lo general, es diagnóstico de carcinoma

• Metaplasia apocrina

- Cambio bastante común en células que recubren los espacios quísticos y en papilomas
 - Se asemejan a las glándulas sudoríparas apocrinas
 - Las células apocrinas muchas veces expresan el receptor androgénico y muestran inmunorreactividad para HER2
- Los grupos apocrinos y no apocrinos mezclados, favorecen a la lesión benigna
- Los núcleos son grandes y redondos con prominentes nucléolos únicos
- El citoplasma es abundante y eosinofílico
 - Comúnmente hay gránulos citoplasmáticos rojos
 - “Hocicos” apocrinos comunes

• Cambios de células claras

- El citoplasma es abundante y claro
- Núcleos muchas veces pequeños, hipercromáticos y redondos
- Puede estar presente tanto en células luminales como mioepiteliales

• Cambios de células columnares

- Las células luminales tienen una alta forma columnar, en lugar de ser cuboidal
- Si está presente más de una capa celular, se denomina hiperplasia de células columnares

• Cambios de células similares a de Paneth

- Las células luminales tienen gránulos citoplasmáticos eosinofílicos brillantes
 - Puede estar relacionado con la metaplasia apocrina
- Asociado con secreciones similares a coloides eosinofílicas
- Se puede asociar con adenosis microglandular y carcinomas raros

ESTROMA MAMARIO

Composición

- La composición del estroma mamario depende de la edad, estado menstrual, embarazos previos y lactancia
 - Compuesto por una cantidad variable de tejido conjuntivo fibroso y adiposo
 - La relación del tejido conductal/fibroso con el tejido adiposo, varía entre individuos y cambia en el tiempo
 - Determinante importante de la densidad mamográfica
 - Aspecto mamográfico
 - En mujeres jóvenes, el tejido mamario es predominantemente fibroso (radiodenso o blanco)
 - La mamografía tiene baja sensibilidad, debido a la dificultad para detectar lesiones
 - Con la edad, el estroma fibroso se sustituye por tejido adiposo
 - En mujeres mayores, las mamas pueden ser predominantemente de tejido adiposo (radiolúcido o negro)
 - La mamografía tiene mayor sensibilidad, ya que se detectan calcificaciones y masas más pequeñas de forma más fácil
 - La obesidad y el uso de hormonas posmenopáusicas pueden funcionar para mantener la densidad del tejido mamario
- **Estroma interlobular**
 - Responsable de la mayoría del volumen de la mama
 - El aumento en el tamaño de las mamas en la pubertad

Estructuras anatómicas y lesiones asociadas

Estructura anatómica	Función	Lesiones inflamatorias	Hiperplasia/tumor
Pezón/areola	Salida de leche materna	Metaplasia escamosa de los conductos lactíferos (SMOLD)	Adenoma de pezón, leiomioma, adenoma siringomatoso, enfermedad de Paget
Sistema de grandes conductos	Conducto para la leche materna	Ectasia ductal	Papiloma, carcinoma papilar encapsulado
Unidad ductolobular terminal (TDLU)	Células luminales: producción de leche materna; células mioepiteliales: contracción por salida de leche materna	Quistes (ruptura), mastitis granulomatosa lobulillar, mastopatía linfocítica	Hiperplasia epitelial, adenosis esclerosante, carcinomas
Estroma interlobular	Tamaño, forma, movilidad de las mamas	Necrosis grasa, infección bacteriana	Lipoma, angioliipoma, hemangioma, fibromatosis, fascitis nodular, tumores fibroides, miofibroblastoma, hiperplasia estromal pseudoangiomatosa, sarcoma
Estroma intralobular	Función y soporte de la TDLU	Mastitis granulomatosa lobulillar, mastopatía linfocítica	Fibroadenoma, tumores filoides

Tipos de células de las mamas

Tipos de células	Función	Expresión proteica	Lesiones
Células luminales	TDLU: producción de leche materna; conductos: conducto para la leche materna	Queratinas luminales 7, 8, 18, cadherina E, estrógeno y receptor de progesterona	Hiperplasia epitelial, hiperplasia atípica, mayoría de carcinomas
Células mioepiteliales	Soporte de la membrana basal, mantenimiento de la polaridad de las células luminales, contracción por salida de leche materna	Queratinas 5/6, 14, 17 basales, cadherina P, marcadores musculares, p63, CD10, podoplanina (D2-40)	Mioepiteliomas, esferulosis colágena, posible subconjunto de carcinoma triple negativo
Fibroblastos estromales y miofibroblastos	Soporte de las células epiteliales, proporciona la mayoría del volumen de las mamas	CD34 (mayoría), marcadores musculares (miofibroblastos), receptores de estrógeno y progesterona (miofibroblastos)	Hiperplasia estromal pseudoangiomatosa (PASH), tumores fibrosos, fibromatosis desmoide, miofibroblastoma, fibroadenoma/tumores filoides

se debe principalmente al aumento en el estroma interlobular

– Las influencias hormonales en este estroma son mal entendidas

○ Los componentes celulares del estroma incluyen fibroblastos, miofibroblastos, adipocitos, sangre y vasos linfáticos

– Mayoría de fibroblastos y miofibroblastos CD34(+)

– Algunos fibroblastos son ER y/o PR(+)

– Se pueden observar células estromales grandes, hipercromáticas y multinucleadas, que pueden ser debido a cambios degenerativos

○ La variedad de lesiones que pueden ocurrir en y fuera de las mamas se derivan de este estroma

– En mamas y otros sitios: lipoma, angioliipoma, hemangioma, fascitis nodular, fibromatosis

– Más común en mamas: miofibroblastoma y angiosarcoma

– Solo en mamas: hiperplasia estromal pseudoangiomatosa (PASH por sus siglas en inglés)

Estroma intralobular

• Rodea y soporta ácnos de la TDLU

• Apariencia más celular y más flexible, en comparación con el estroma interlobular

• Normalmente tiene linfocitos dispersos y células plasmáticas

○ Puede ser de apariencia mixoide

• Las lesiones de este estroma son específicas a la mama y son bifásicas

○ Las hiperplasias se deben al mayor crecimiento tanto del estroma como del epitelio

○ Las neoplasias se deben a la proliferación del grupo estromal clonal que estimula el crecimiento del epitelio no clonal

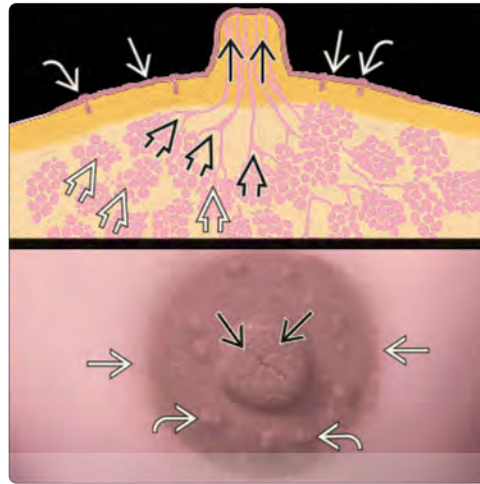
– Fibroadenoma y tumores filoides

REFERENCIAS SELECCIONADAS

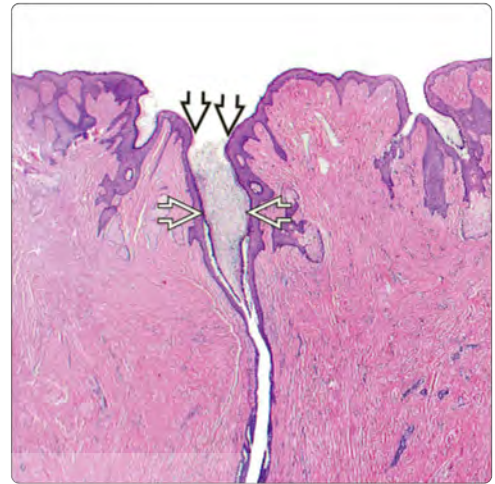
- Twelves D et al: The anatomy of fluid-yielding ducts in breast cancer. *Breast Cancer Res Treat.* 132(2):555-64, 2012
- Huo L et al: Paneth cell-like eosinophilic cytoplasmic granules in breast carcinoma. *Ann Diagn Pathol.* 15(2):84-92, 2011
- Rusby JE et al: Breast duct anatomy in the human nipple: three-dimensional patterns and clinical implications. *Breast Cancer Res Treat.* 106(2):171-9, 2007
- Going JJ et al: Human breast duct anatomy, the 'sick lobe' hypothesis and intraductal approaches to breast cancer. *Breast Cancer Res Treat.* 97(3):285-91, 2006
- Love SM et al: Anatomy of the nipple and breast ducts revisited. *Cancer.* 101(9):1947-57, 2004

Complejo areola-pezón

(Izquierda) El complejo areola-pezón está cubierto por el epitelio escamoso que contiene glándulas sebáceas. Durante la lactancia, la leche materna se produce en los lóbulos y se transporta a través de conductos que conducen a los orificios del pezón. **(Derecha)** El orificio de un conducto galactóforo está revestido por el epitelio escamoso que cae en el conducto durante unos pocos mm. La membrana basal de los conductos es continua con la membrana basal de la piel. Puede haber tapones de queratina en los orificios del pezón de la mama no lactante.

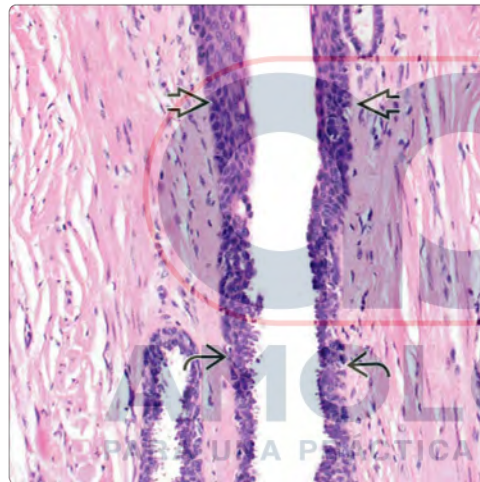


Pezón y conducto galactóforo

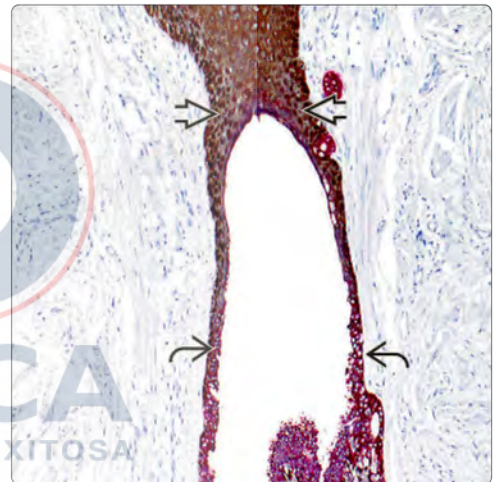


Seno galactóforo: unión escamocolumnar

(Izquierda) El epitelio escamoso de la epidermis cae en el orificio del pezón durante 1-3 mm, donde se une al epitelio columnar para formar una abrupción escamocolumnar distal al seno galactóforo. **(Derecha)** Se observan diferentes tipos de células en la unión escamocolumnar de los conductos galactóforos. La citoqueratina 7 tiñe las células lumbinales (cromógeno rojo), mientras que CK5/6 y p63 tiñen el epitelio escamoso (cromógeno café).

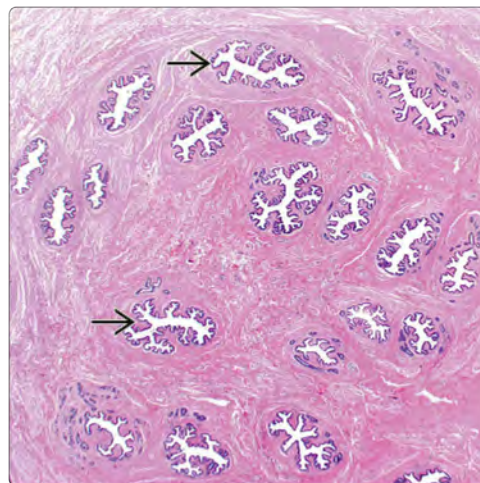


Orificio del pezón: citoqueratina 7, 5/6 y p63

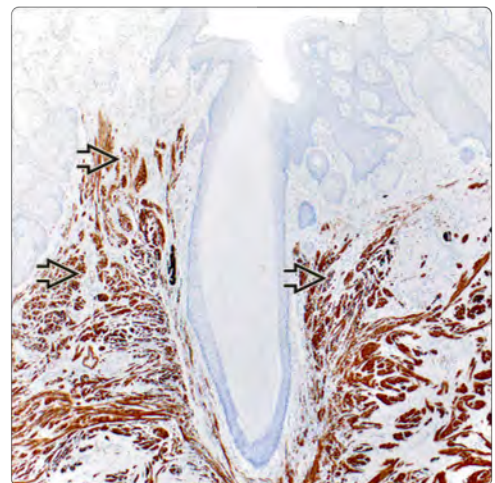


Seno galactóforo

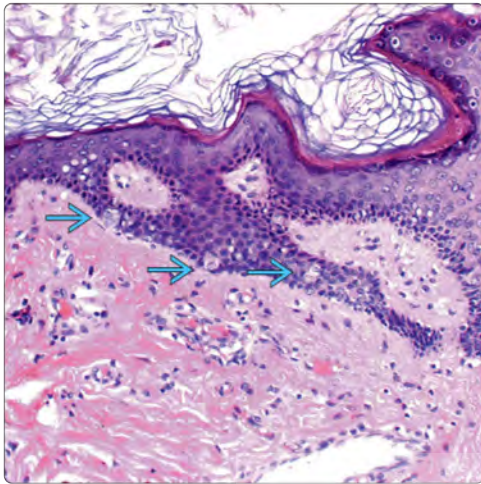
(Izquierda) Inmediatamente profundo a la areola, se dilata cada conducto galactóforo para formar el seno galactóforo o los conductos colectores donde se acumula la leche materna durante la lactancia. Observe el típico contorno ondulado de estos conductos, distendidos con facilidad. Las células epiteliales y mioepiteliales recubren el espacio del conducto. **(Derecha)** Los conductos galactóforos en el pezón están rodeados por haces de músculo liso, que están incrustados en un estroma de colágeno y elástico. Los haces musculares longitudinales a lo largo de los conductos galactóforos son responsables de la erección del pezón.



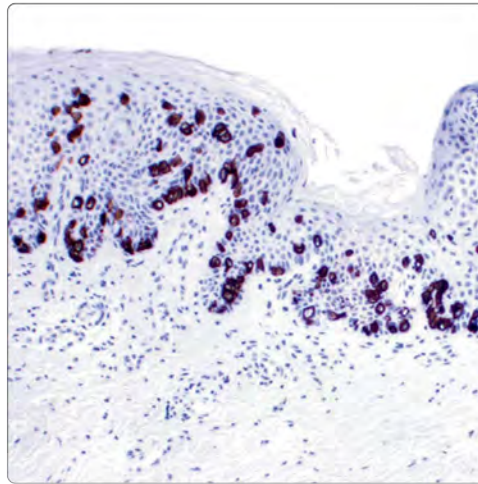
Pezón: calponina



Células de Toker del pezón

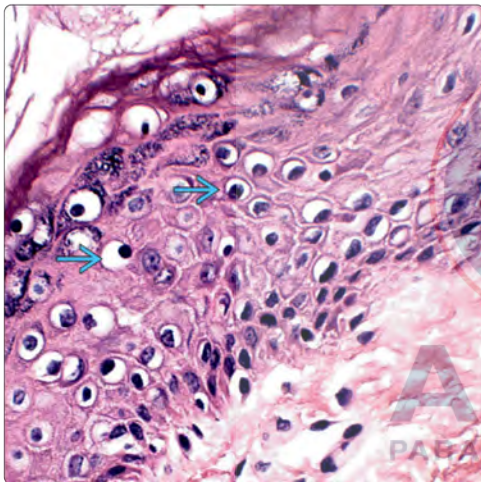


Células de Toker del pezón: citoqueratina 7



(Izquierda) Las células de Toker son una parte normal de la piel del pezón. Normalmente, se incrementan en número alrededor de los orificios del conducto. La mayoría están presentes como células individuales o pequeños grupos [E]. Con menos frecuencia, forman pequeñas glándulas. **(Derecha)** Las células de Toker tienen características de las células luminales normales, pero se desplazan al epitelio escamoso cerca de los orificios del pezón. Se ven más fácilmente en la inmunohistoquímica de la citoqueratina 7. No causan síntomas clínicos de costras o erosión del pezón.

Pezón: células escamosas

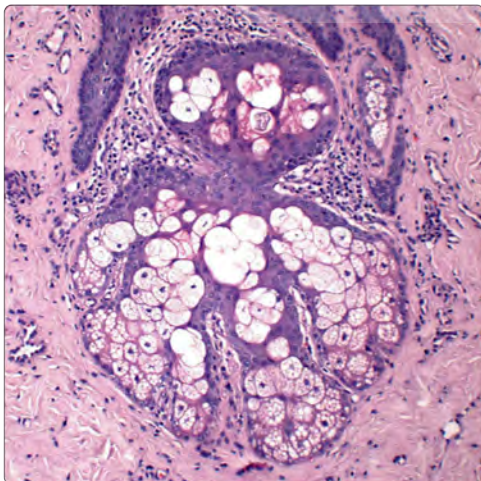


Metaplasia escamosa del conducto galactóforo

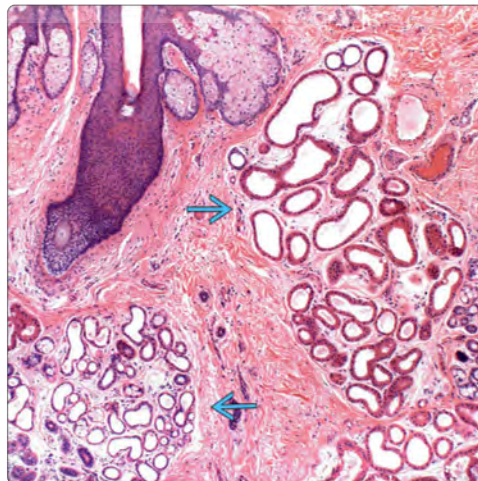


(Izquierda) Las células escamosas glicogenadas pueden haber eliminado el citoplasma y los núcleos oscuros pequeños [E]. Estas células no se deben confundir con las células de Toker normales o con las células tumorales de la enfermedad de Paget. **(Derecha)** En la metaplasia escamosa de los conductos galactóforos (SMOLD), las células escamosas queratinizantes se extienden profundamente de forma anormal en los conductos, formando el equivalente de un quiste de inclusión epidérmica [E]. Casi todos los hombres y mujeres afectados por SMOLD tienen antecedentes de consumo de tabaco.

Glándula sebácea (tubérculos de Montgomery)

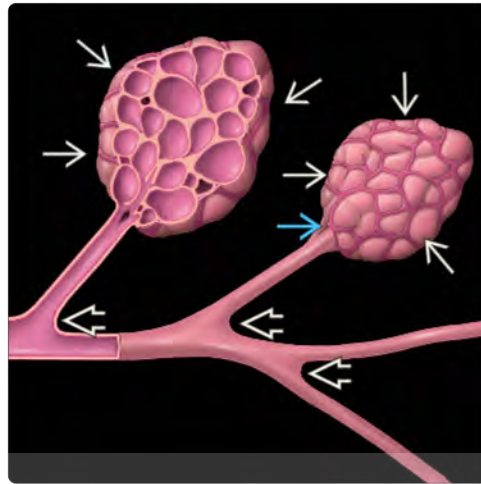


Glándulas sudoríparas apocrinas de la axila



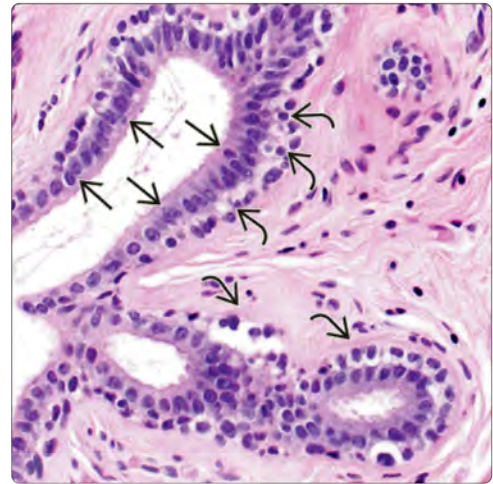
(Izquierda) Las glándulas sebáceas son muy prominentes en el pezón y la piel areolar. Estas glándulas se vuelven más prominentes durante el embarazo y la lactancia, y funcionan para lubricar el pezón. **(Derecha)** Las glándulas sudoríparas apocrinas [E] se observan normalmente en la dermis de la piel axilar y la areola. La metaplasia apocrina en la mama tiene el mismo aspecto citológico. Los tumores raros de las glándulas sudoríparas se pueden confundir con cáncer de mama metastásico.

Unidad ductolobular terminal

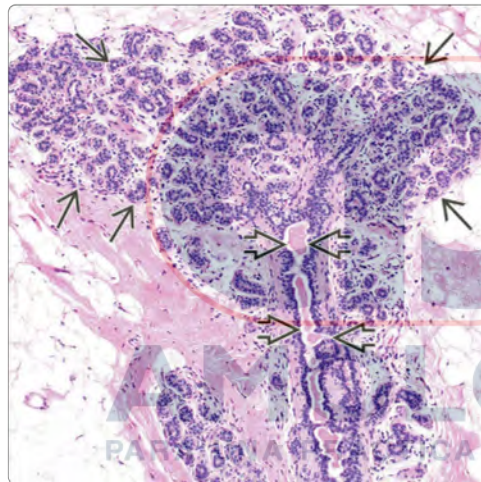


(Izquierda) La unidad ductolobular terminal (TDLU) es la unidad funcional de la mama, donde las células luminales producen la leche materna. Las células mioepiteliales forman una malla en la membrana basal y se contraen para expulsar la leche materna durante la lactancia. El sistema de ramificación de los conductos interlobulares conecta los lóbulos al pezón. **(Derecha)** Los conductos y lóbulos normales están formados por 2 capas de células que consisten en una capa externa discontinua similar a una malla de células mioepiteliales y una capa interna de células luminales que recubren el espacio luminal.

Conductos mamarios interlobulares

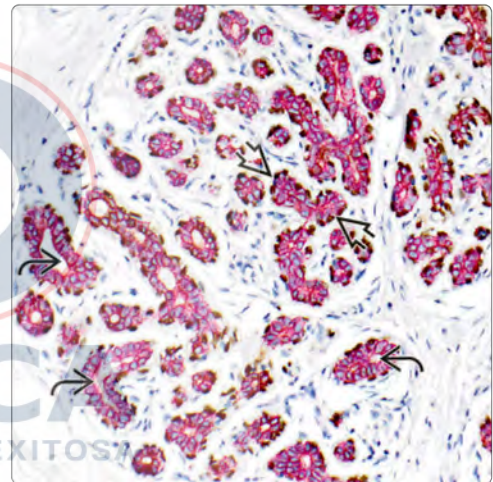


Unidad ductolobular terminal

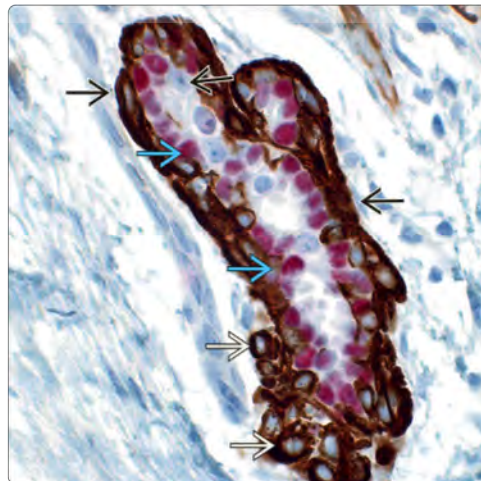


(Izquierda) La TDLU tiene una organización arquitectónica similar a un árbol, pero si el tronco y las ramas estuvieran huecos. El conducto terminal (tronco) se abre en los ácinos (ramas) del lóbulo. Esta organización lobulocéntrica es una característica microscópica esencial en el reconocimiento de la estructura normal de la mama. **(Derecha)** Existen 2 células luminales que expresan queratinas citoplásmicas 7, 8 y 18 (cromógeno citoplásmico rojo). Las células mioepiteliales expresan p63 nuclear (cromógeno nuclear café).

Lóbulo: citoqueratina 7 y p63

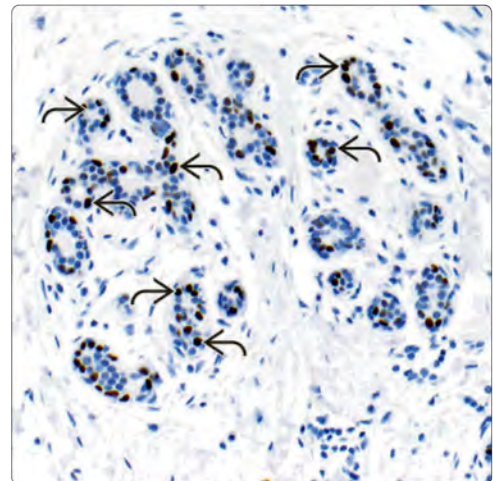


Lóbulo, receptor de estrógeno y miosina de músculo liso

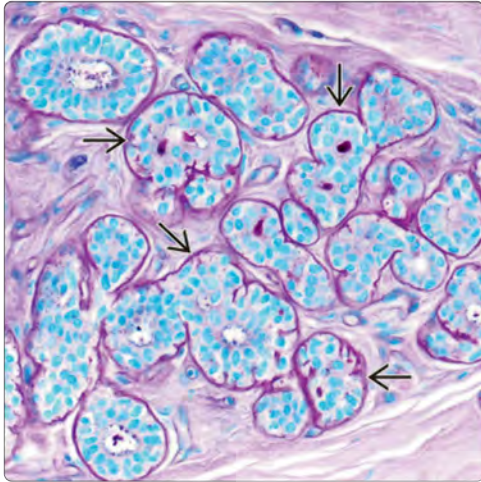


(Izquierda) Con frecuencia, las células luminales son positivas para el receptor de estrógeno (ER). Esta proteína se subregula durante la proliferación y algunas células luminales pueden ser negativas. En contraste, las células mioepiteliales son siempre negativas para ER. Las células mioepiteliales son positivas para la miosina del músculo liso. **(Derecha)** No todas las células luminales expresan ER. El contenido de ER y PR en las células luminales normales varía con el grado de desarrollo lobular, en paralelo con la proliferación celular. Las células proliferantes normales no expresan ER.

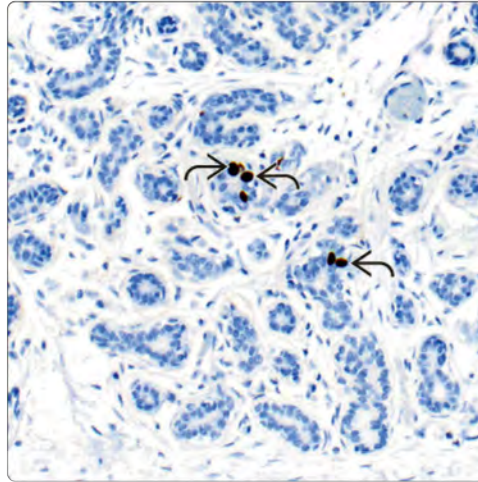
Lóbulo: receptor de estrógeno



**Unidad ductolobular terminal: azul alcian/
PAS**

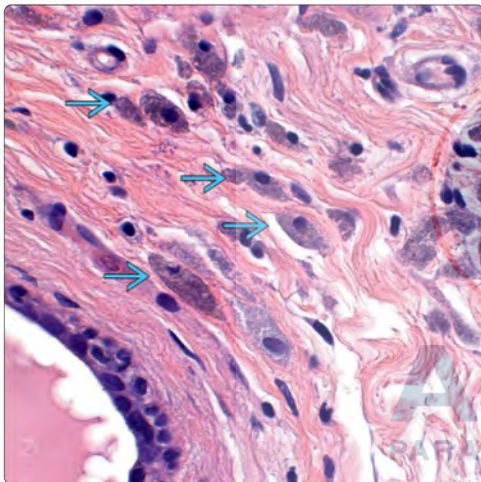


Lóbulo: Ki-67

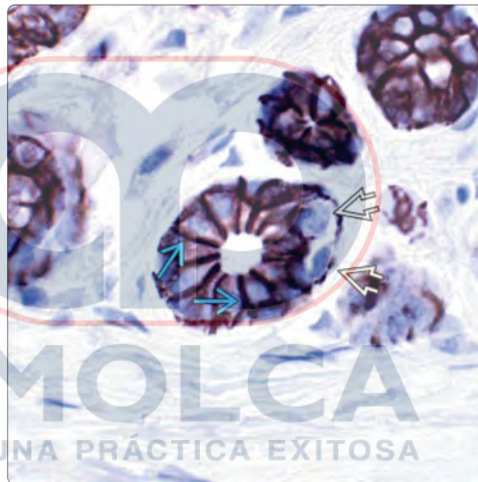


(Izquierda) La membrana basal que rodea los conductos y lóbulos contiene colágeno tipo IV y laminina, y aparece como una capa rosa brillante en la coloración con azul alcian/PAS. Esta membrana basal está contigua a la de los grandes conductos y la piel. **(Derecha)** La proliferación es una parte importante del crecimiento y desarrollo de las mamas. Se pueden encontrar células Ki-67 positivas dispersas en la TDLU normal; sin embargo, estas células son negativas para ER. Diferentes poblaciones celulares de la mama pueden interactuar de forma paracrina.

Ocrocitos

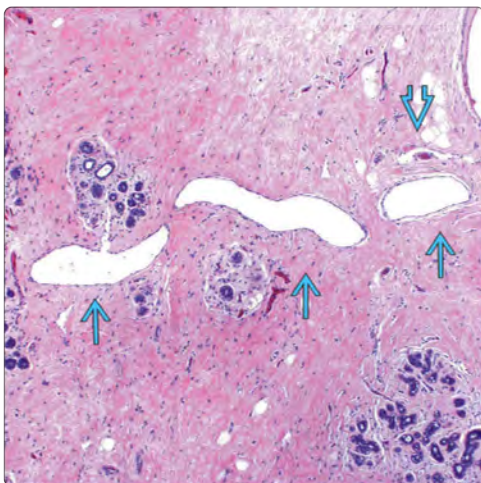


Ácinos normales: cadherina E

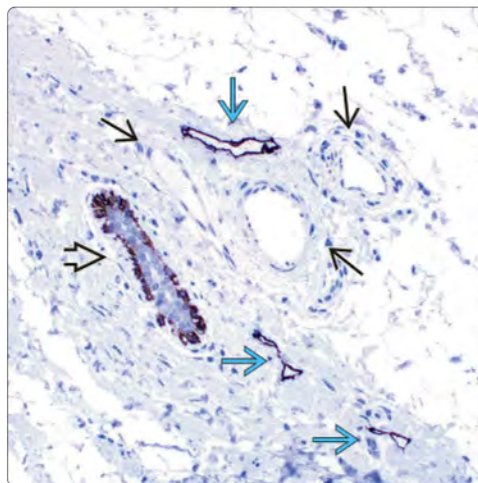


(Izquierda) Los ocrocitos son histiocitos con citoplasma granular café, debido a la absorción de lípidos. Por lo general, se ven adyacentes a los quistes o conductos extáticos. **(Derecha)** Las células luminales expresan la adhesión celular de la proteína cadherina E en un patrón de membrana. En contraste, las células mioepiteliales son negativas, o muestran solo una débil inmunoreactividad granular, ya que expresan una proteína relacionada, la cadherina P.

Linfáticos normales



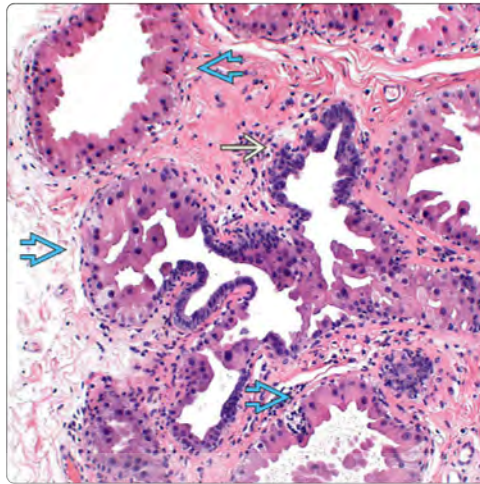
Mama normal: podoplanina



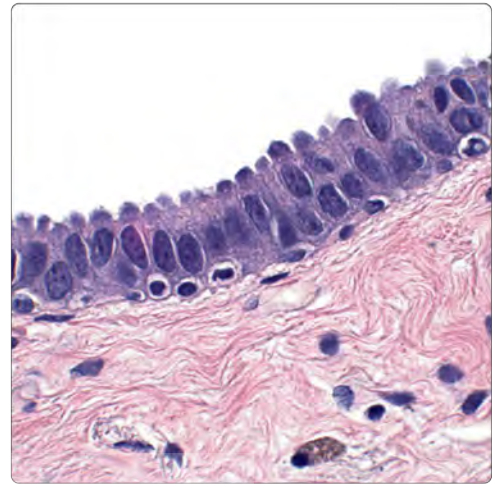
(Izquierda) Los linfáticos cursan entre los lóbulos y forman una cadena alrededor de los vasos sanguíneos. Es importante reconocer este patrón cuando se busca invasión linfovascular por carcinomas. **(Derecha)** Las células que recubren los linfáticos son a menudo, pero no siempre, positivas para podoplanina (D2-40). Las células endoteliales de los vasos sanguíneos son negativas. Las células mioepiteliales también son positivas para podoplanina.

(Izquierda) La metaplasia apocrina es un cambio muy común que se observa en la mama. Los núcleos son uniformemente grandes y redondos, y hay un citoplasma eosinofílico muy abundante. Las células se asemejan a las de las glándulas sudoríparas. Cuando se mezcla con células normales, este patrón favorece a un proceso benigno. **(Derecha)** Usualmente, las células luminales normales son de forma cuboidal. Sin embargo, estas células también pueden tener forma columnar, y este cambio se asocia muchas veces con "hocicos" apocrinos y secreciones. Las calcificaciones asociadas con frecuencia son detectadas por mamografía.

Metaplasia apocrina

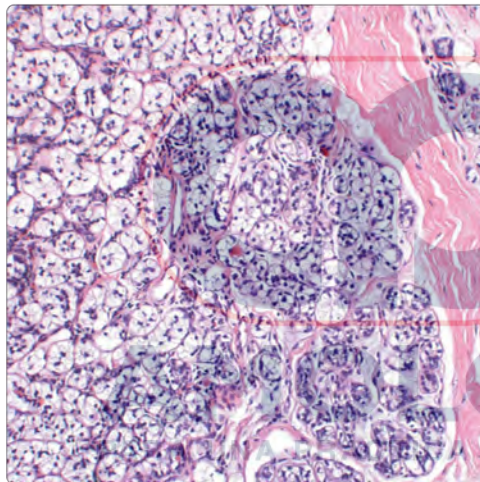


Cambio de células columnares

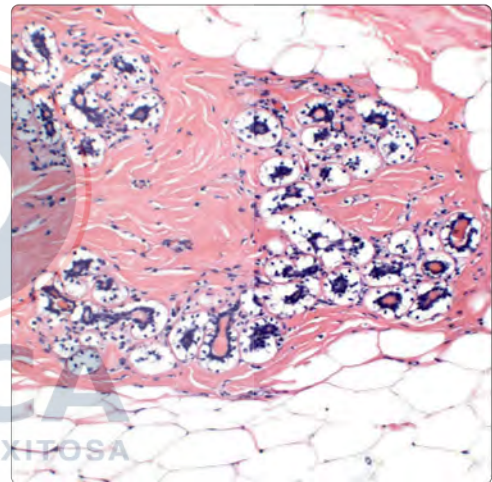


(Izquierda) Las células epiteliales pueden tener abundante citoplasma claro. Los núcleos asociados son típicamente pequeños, hiper cromáticos y redondos. Este aspecto monomórfico puede ser difícil de distinguir de atipia y carcinoma in situ en algunos casos. **(Derecha)** Las células mioepiteliales a veces muestran un marcado cambio de células claras, que las células luminales no hacen. Estos cambios pueden imitar la propagación pagetoide por neoplasia lobular. Empero, solo está presente una única capa celular.

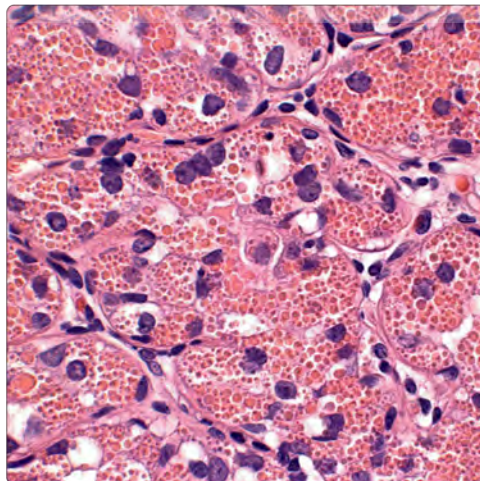
Cambio de células claras



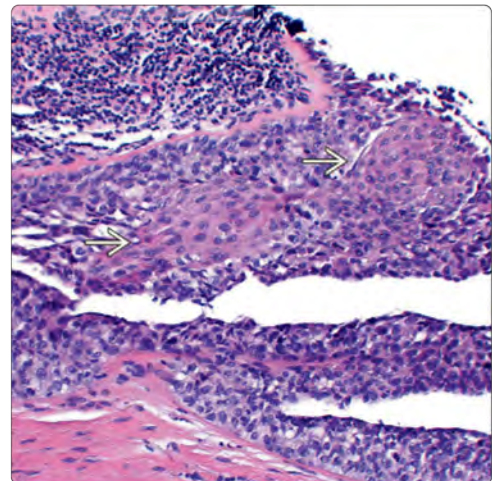
Cambio de células claras en células mioepiteliales



Cambio de células de Paneth

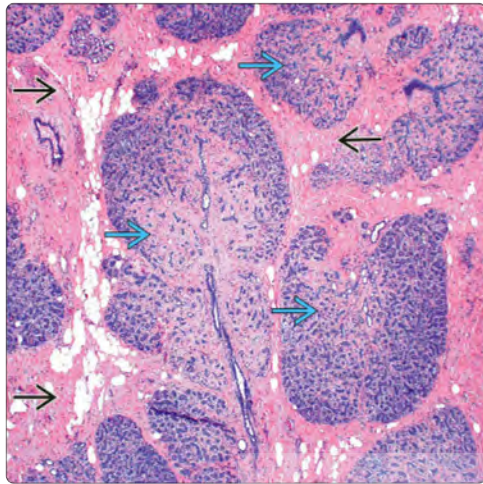


Metaplasia escamosa

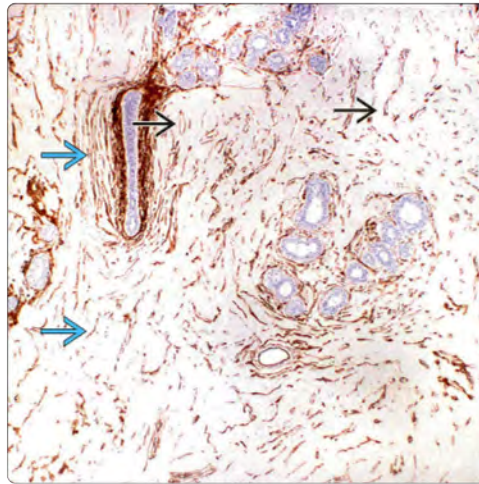


(Izquierda) En casos excepcionales, hay gránulos muy brillantes eosinofílicos gruesos en las células epiteliales. Este cambio puede estar asociado con secreciones densas, similares a coloides en los lóbulos. No hay importancia conocida para este hallazgo. **(Derecha)** La metaplasia escamosa es un hallazgo común después del traumatismo en la mama, en el revestimiento de los quistes y en papilomas. Las células pueden aparecer atípicas, a menos que se reconozcan como tipo escamosas.

Estroma intralobular e interlobular

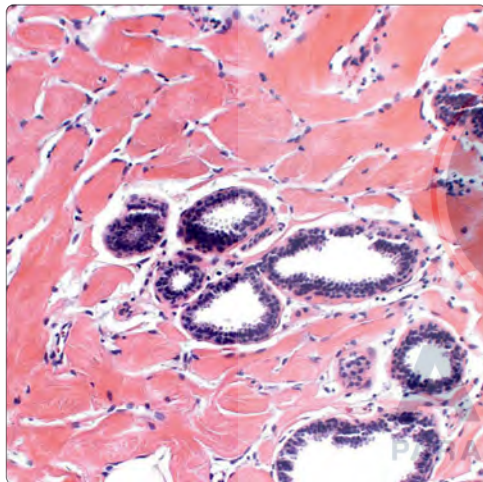


Fibroblastos estromales: CD34

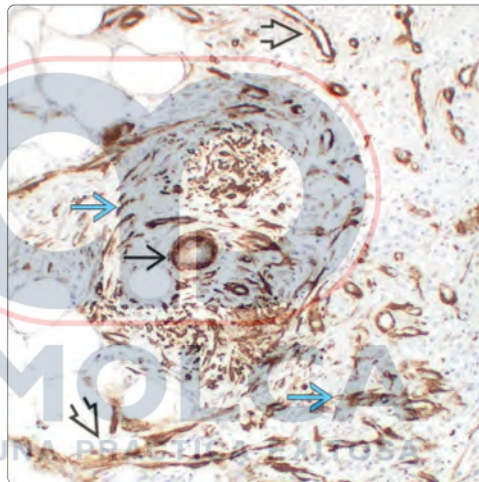


(Izquierda) Tanto el estroma intralobular [→] como el interlobular [→] muestran características especializadas, en comparación con el tejido conectivo en el resto del cuerpo. Cada uno da lugar a diferentes tipos de lesiones mamarias. **(Derecha)** Muchos fibroblastos del estroma son positivos para CD34 [→]. Sus números pueden aumentar alrededor de las estructuras epiteliales o en lesiones benignas, como la adenosis esclerosante. Las células endoteliales también son positivas para CD34 [→]. Las únicas lesiones estromales negativas para CD34 son fibromatosis y fascitis nodular.

Hiperplasia estromal pseudoangiomatosa

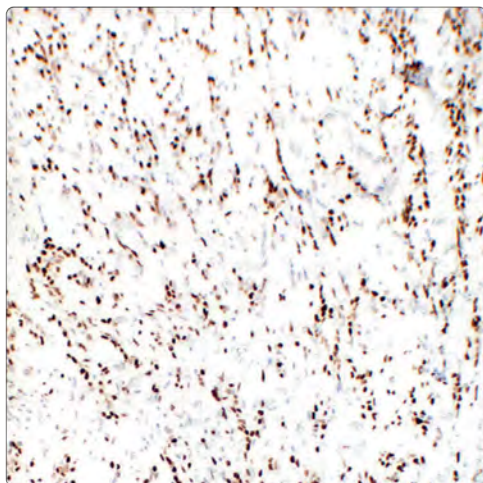


Mama normal: miosina de músculo liso

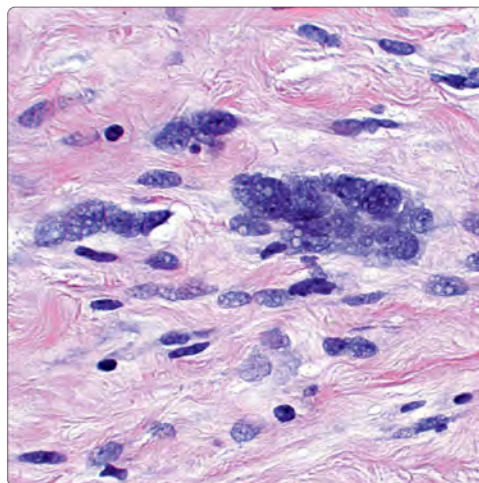


(Izquierda) Los miofibroblastos son un componente normal del estroma mamario y expresan proteínas musculares. Las hendiduras formadas por estas células pueden simular espacios vasculares y este patrón se describe como hiperplasia estromal pseudoangiomatosa (PASH). **(Derecha)** Los miofibroblastos son positivos para la miosina de músculo liso [→] y suelen ser más numerosos alrededor de lesiones esclerosantes y carcinomas. Los vasos sanguíneos también son positivos para los marcadores musculares [→], al igual que las células mioepiteliales [→].

Miofibroblastos: receptor de estrógenos



Células estromales multinucleadas



(Izquierda) Algunos miofibroblastos estromales son positivos para ER y/o PR, al igual que el músculo liso de la areola. Los tumores que surgen de estas células, miofibroblastomas y leiomiomas, también son receptores hormonales (+). El miofibroblastoma epitelioide se puede parecer de cerca al carcinoma lobular. **(Derecha)** Se pueden ver células estromales con núcleos múltiples, cromatina fina y nucléolos pequeños en el tejido mamario. Estas células no se deben sobreinterpretar como atipia nuclear en fibroadenomas o tumores filoides.

MAMA FEMENINA

Introducción

- A diferencia de otros órganos, la mama cambia en todo el ciclo de vida en respuesta a la menarquía, el embarazo, la lactancia y la menopausia
- Las influencias hormonales y los efectos del factor de crecimiento regulan el desarrollo y la función fisiológica
- Los cambios cíclicos a lo largo del ciclo de vida resultan en una amplia gama de histología mamaria normal
- Es importante reconocer patrones histológicos normales que resultan de cambios fisiológicos observados en muestras sometidas a examen patológico

Desarrollo embriológico y fetal

- El desarrollo de los tejidos mamaros comienza con la diferenciación mesenquimal-estromal
 - El estroma se diferencia primero
 - Induce la disminución del epitelio superpuesto formando 15-20 tiras epiteliales
 - Las hormonas placentarias inician la canalización del epitelio y aumenta el tejido mamario
- Las líneas de leche materna aparecen como 2 bandas ventrales gruesas de ectodermo durante la quinta semana de gestación
 - Inicialmente, la línea de leche materna se extiende desde la axila hasta la ingle
 - La mayor parte de la línea de leche materna regresa, a excepción del segmento en la región torácica-pectoral, formando la cresta mamaria
- Raramente, se pueden desarrollar pezones supernumerarios y/o tejido mamario subcutáneo en otras áreas a lo largo de la línea de leche de materna
 - Estas áreas pueden aumentar y producir leche materna durante el embarazo y la lactancia
 - Puede dar lugar a lesiones benignas y/o malignas en la mama

Infancia y pubertad

- Al nacer, la mama se compone del pezón y grandes conductos
 - Los infantes (tanto hombres como mujeres), en especial los infantes alimentados con leche materna, pueden producir leche materna de forma transitoria bajo la influencia de hormonas maternas (leche de bruja)
 - Raramente desarrollan infecciones en las mamas

- En la pubertad en mujeres, los principales conductos mamaros se ramifican, dando lugar a brotes terminales del conducto
 - Precusores de futuras unidades ductolobulares terminales (TDLU por sus siglas en inglés)
- Se proliferan elementos de tejido conjuntivo
 - Las células adiposas se proliferan y se extienden al tejido subcutáneo
 - Se proliferan el tejido estromal periductal y el suministro vascular

Estadios de Tanner en el desarrollo puberal de las mamas

- **Tanner estadio 1**
 - Elevación del pezón, pero sin tejido glandular palpable
- **Tanner estadio 2**
 - El montículo del pezón y el tejido mamario se comienzan a proyectar desde la pared torácica
 - Tejido palpable presente en la región subareolar
- **Tanner estadio 3**
 - Aumento de los elementos del tejido glandular
 - Aumento del tamaño areolar con desarrollo de pigmentación
- **Tanner estadio 4**
 - Desarrollo separado del complejo areola-pezón y montículo secundario anterior al tejido mamario
- **Tanner estadio 5**
 - Desarrollo final del adolescente, contorno de mama liso

Lesiones en la infancia y la pubertad

- Lesiones benignas muy raras
 - La cirugía se debe evitar, ya que se puede dañar el brote de la mama, lo que puede impedir el desarrollo posterior
- Lesiones malignas extremadamente raras
 - El carcinoma secretor que ocurre en este grupo de edad tiene pronóstico relativamente favorable

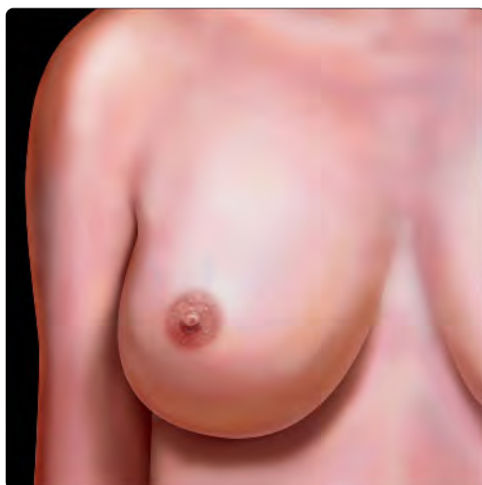
Tejido mamario masculino

- En la pubertad en hombres, la mama generalmente no se desarrolla más allá del rudimentario sistema de conductos grandes
 - Los lóbulos muy raramente están presentes

Lesiones en hombres

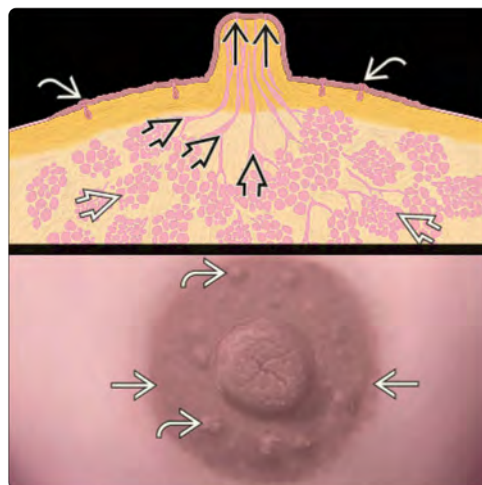
- La más común es ginecomastia (típicamente en la pubertad o en edades más adultas)
 - 2/3 de hombres pueden experimentar algún grado de agrandamiento del tejido mamario (ginecomastia) que no persiste

Mama femenina adulta



(Izquierda) La mama humana adulta es una estructura modificada glandular cutánea especializada situada en la pared torácica anterior que recubre los músculos pectorales. La mama es un órgano blanco para una variedad de hormonas que regulan el desarrollo y la función fisiológica. **(Derecha)** El pezón y la areola están cubiertos por epitelio escamoso pigmentado y contienen glándulas sebáceas (tubérculos de Montgomery). Durante la lactancia, se produce la leche materna en los lóbulos y se transporta a través de conductos que conducen al orificio del pezón.

Mama femenina adulta



- Pueden resultar por esteroides ingeridos para el rendimiento deportivo o fisicoculturismo
- Casi todas las lesiones observadas en mujeres pueden ocurrir en hombres (pero a una frecuencia mucho menor)
 - La única lesión que se observa en frecuencia similar es el miofibroblastoma

Adulto

• Cambios en el ciclo menstrual

- **Fase proliferativa del ciclo menstrual**
 - Cambios en la mama antes de la ovulación (días 3-14)
 - Aumento de la producción de estrógeno ovárico
 - Los lóbulos mamarios están relativamente inactivos
 - Disminución de la densidad estromal
 - Reducción del volumen de las mamas y del contenido de agua
 - Se debe programar el examen MR de mama durante el estadio temprano del ciclo
- **Fase secretora del ciclo menstrual**
 - Cambios posteriores de la mama después de la ovulación (día 15-28)
 - Debido a la producción de estrógeno con niveles aumentados de progesterona (fase lútea)
 - Proliferación del epitelio del conducto mamario, aumento del número de ácinos
 - Incremento de la densidad estromal (edema tisular)
 - Aumento del volumen de las mamas y del contenido de agua
 - Algunas mujeres pueden experimentar síntomas debido al aumento del fluido interlobular y la proliferación de células epiteliales
- **Menstruación**
 - Disminución de los niveles de estrógeno y progesterona
 - Regresión de lóbulos y desaparición del edema estromal

• Cambios relacionados con el embarazo

- **Función fisiológica**
 - El tejido mamario es responsable de la secreción de leche materna para la nutrición y protección inmunológica de los bebés durante la lactancia posparto
 - Con el inicio del embarazo, el tejido mamario se vuelve totalmente maduro y funcional
 - Los lóbulos aumentan progresivamente el tamaño y el número
- **Cambios iniciales del embarazo**
 - Agrandamiento generalizado del tejido mamario
 - Marcada proliferación ductal y lobular (tasa mitótica alta)
 - Aumento del número de lóbulos y unidades acinares dentro de cada lóbulo
 - Aumento de la pigmentación del complejo areola-pezones
 - Los tubérculos de Montgomery (glándulas sebáceas de la areola) se vuelven prominentes; aparecen como pápulas redondeadas en la superficie de la piel
 - Funcionan en la lubricación del pezón durante la lactancia
- **Cambios posteriores en el embarazo**
 - Estimulación progresiva del desarrollo lobular
 - El citoplasma de la célula luminal se vuelve vacuolado
 - Los nucléolos son prominentes debido a la producción de proteínas
 - Estimulación de la secreción de leche materna en ácinos de la TDLU expandidas
 - La tasa de proliferación disminuye
 - Aumentan los elementos grasos del estroma
 - Aumento posparto de la mama, debido a la distensión

- de ácinos lobulares y a la acumulación de calostro
 - Las células luminales muestran vacuolización citoplasmática con proyecciones bulbosas en ácinos
 - La producción de leche materna ocurre en TDLU y se transfiere al pezón a través del sistema de conducto grande
- El reflejo de salida de leche materna (reflejo de bajada de leche materna) es mediado por la oxitocina, que causa la contracción de las células mioepiteliales
 - La leche materna atraviesa un sistema de conductos grandes y distiende los senos galactóforos
 - Las células luminales del sistema de conductos grandes no experimentan cambios secretores
- **Regresión después del cese de la lactancia**
 - Lóbulos disminuyen en tamaño y número
 - No regresan completamente al estado preembarazo
 - El tamaño promedio de los lóbulos está relacionado con el número de embarazos
 - El infiltrado linfocítico leve se asocia con lóbulos regresivos
 - Cambios citológicos vuelven al estado de no embarazo

• Lesiones relacionadas con embarazo y/o lactancia

- **Cambios en la lactancia con calcificación de cuerpos de psamoma**
 - Los lóbulos pueden experimentar cambios esporádicos en la lactancia, en ausencia de embarazo u otros desencadenantes hormonales
 - Pueden estar asociados con una importante calcificación de cuerpos de psamoma
 - Pueden formar un grupo de calcificaciones que parecen sospechosas por mamografía
- **Adenoma en la lactancia**
 - Se presenta como masa palpable circunscrita durante el embarazo o la lactancia
 - Se puede expandir y disminuir de tamaño con la lactancia
 - Consiste en un tejido de lactancia de apariencia normal
 - Más probable hiperplasia localizada que neoplasia
- **Absceso en la lactancia**
 - La lactancia es el período más común para infecciones en las mamas
 - Las grietas en el pezón pueden conducir a infección por bacterias de la piel
 - Las especies de *Staphylococcus* son la causa bacteriana más común, seguidas de *Streptococci*
 - Usualmente se tratan adecuadamente con antibióticos y extracción de la leche materna
- **Galactoceles**
 - Se presenta como masa palpable
 - La ruptura de los conductos conduce a la extravasación de la leche materna al estroma mamario
 - La leche materna causa una respuesta inflamatoria crónica
- **Infarto de lesiones benignas**
 - Alta tasa de proliferación de tejidos durante el primer y segundo trimestre
 - Lesiones benignas, como fibroadenomas, pueden crecer en tamaño y se pueden infartar
 - La actividad mitótica y la necrosis pueden simular cambios malignos en lesiones benignas
 - Siempre se debe considerar la posibilidad de cambios relacionados con el embarazo antes de alcanzar el diagnóstico de malignidad
- **Secreción sangrienta del pezón**
 - Puede ocurrir durante el embarazo
 - Probablemente relacionada con el rápido remodelado y crecimiento del tejido

○ Carcinoma diagnosticado durante el embarazo

- Independientemente de la edad de parto, las mujeres se enfrentan a un aumento transitorio del riesgo de cáncer de mama durante el embarazo y el período posparto
 - El carcinoma diagnosticado durante este período confiere un resultado significativamente más pobre, debido a la presentación en estadios superiores
 - El diagnóstico a menudo se retrasa, debido a la rareza del mismo
 - El aumento del riesgo de cáncer persiste por un período de tiempo después del embarazo; es más largo en personas mayores
- Rara: en solo 1 de 3.000-10.000 embarazos se diagnostica cáncer durante o dentro del primer año después del parto
- El tiempo durante el embarazo es demasiado breve para el desarrollo *de novo* de cáncer
 - Los pacientes probablemente tienen carcinoma preexistente *in situ*, posiblemente con un área pequeña de invasión
 - La transición al carcinoma invasivo se puede facilitar por cambios estromales profundos y el remodelado del tejido durante el embarazo y la involución posembarazo
 - Patrón de expresión génica similar al que se observa en la cicatrización de heridas
 - El remodelado del tejido posparto implica la deposición de colágeno e infiltrados de macrófagos, lo que demuestra características de tumores en difusión en modelos de cáncer de mama
 - En modelos de roedores, la involución mamaria posparto se ha identificado como mediador clave de la progresión tumoral
- Los niveles hormonales durante el embarazo pueden promover un crecimiento rápido del tumor
- Durante un período más largo de tiempo, el riesgo de cáncer disminuye
 - El inicio de embarazo reduce el riesgo de vida para el carcinoma ER(+) en aproximadamente 1/2
 - Otros embarazos reducen aún más el riesgo de cáncer (aproximadamente 7%)
- Para mujeres mayores (de 35 años y más) el aumento de riesgo es mayor que el beneficio protector
- **Falso diagnóstico de carcinoma durante el embarazo es la mayor falla posible**
 - Nucléolos prominentes, tasa mitótica alta y necrosis se pueden parecer de cerca a la malignidad
 - Con frecuencia no se informa al patólogo que la paciente está embarazada o lactando
 - En algunos casos, la paciente y el médico pueden no ser conscientes del inicio de embarazo temprano
 - El diagnóstico incorrecto puede conducir a procedimientos diagnósticos que ponen al feto en riesgo y/o a la terminación del embarazo deseado

• Cambios involutivos

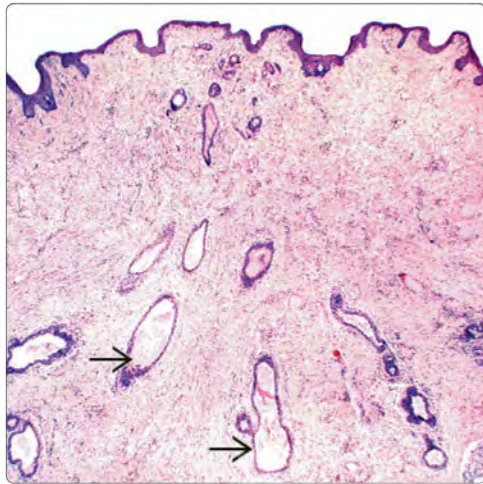
- La involución del epitelio mamario y del estroma comienza antes de la menopausia, aproximadamente en la cuarta década
 - La disminución de la estimulación hormonal se produce después de la menopausia
- Ocurren múltiples cambios
 - Atrofia progresiva de elementos de tejido e involución
 - Las células mioepiteliales se vuelven más prominentes y con forma de huso (la llamada atrofia mioepitelial)

- Puede imitar la neoplasia lobular
- Reducción en tamaño y complejidad de la TDLU
 - En mujeres mayores, pueden permanecer solo los conductos mamarios
 - La mastitis obliterante tiene apariencia de conductos fibróticos con neoformación de estructuras conductales en la periferia
- Pérdida progresiva del estroma intralobular especializado
- Reemplazo generalizado de grasa de parénquima mamario
 - El tejido mamario se vuelve menos denso en la mamografía
 - Aumento de la sensibilidad de la mamografía para detectar calcificaciones débiles y masas pequeñas
- Cambios vasculares
 - Las paredes de los vasos sanguíneos con frecuencia se calcifican y se pueden ver en la mamografía
 - En mujeres más jóvenes (≤ 40 años), se asocian con otros factores de riesgo de enfermedad cardíaca
 - En mujeres mayores (≥ 60 años), la calcificación vascular es común en todas las mujeres
 - Las calcificaciones tienen apariencia específica en la mamografía
 - Forman matrices lineales paralelas (vías de tren)
 - No serán seleccionadas para biopsia por radiólogos, ya que no están asociadas con malignidad
 - Por lo tanto, las calcificaciones vasculares en la biopsia no se correlacionan con la lesión específica
- La terapia de reemplazo hormonal posmenopáusica estimula al tejido mamario
 - La producción de hormonas de depósitos de grasa en mujeres obesas después de la menopausia también puede estimular al tejido mamario
 - La falla de la mama para someterse a la involución puede causar aumento continuo de la incidencia de cáncer de mama en edades avanzadas

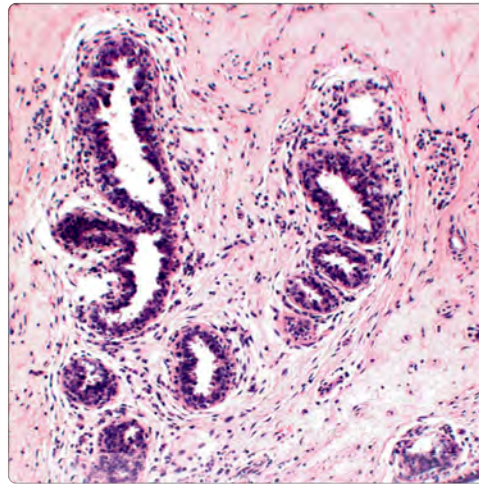
REFERENCIAS SELECCIONADAS

1. Faguy K: Breast disorders in pregnant and lactating women. Radiol Technol. 86(4):419M-38M, 2015
2. Hanna M et al: Physical activity, mammographic density, and age-related lobular involution among premenopausal and postmenopausal women. Menopause. 22(9):964-75, 2015
3. Iyengar NM et al: Menopause is a determinant of breast adipose inflammation. Cancer Prev Res (Phila). ePub, 2015
4. Meier-Abt F et al: Breast cancer prevention: lessons to be learned from mechanisms of early pregnancy-mediated breast cancer protection. Cancer Res. 75(5):803-7, 2015
5. Rodilla V et al: Luminal progenitors restrict their lineage potential during mammary gland development. PLoS Biol. 13(2):e1002069, 2015
6. Żelaźniewicz A et al: Breast size and asymmetry during pregnancy in dependence of a fetus's sex. Am J Hum Biol. ePub, 2015
7. Basaran D et al: Pregnancy-associated breast cancer: clinicopathological characteristics of 20 cases with a focus on identifiable causes of diagnostic delay. Breast Care (Basel). 9(5):355-9, 2014
8. Gierach GL et al: Comparison of mammographic density assessed as volumes and areas among women undergoing diagnostic image-guided breast biopsy. Cancer Epidemiol Biomarkers Prev. 23(11):2338-48, 2014
9. Hanf V et al: Reproduction and breast cancer risk. Breast Care (Basel). 9(6):398-405, 2014
10. Jindal S et al: Postpartum breast involution reveals regression of secretory lobules mediated by tissue-remodeling. Breast Cancer Res. 16(2):R31, 2014
11. Katz-Hanani I et al: Age-related ultrasonic properties of breast tissue in vivo. Ultrasound Med Biol. 40(9):2265-71, 2014
12. Longacre TA et al: A correlative morphologic study of human breast and endometrium in the menstrual cycle. Am J Surg Pathol. 10(6):382-93, 1986

Desarrollo inicial de la mama

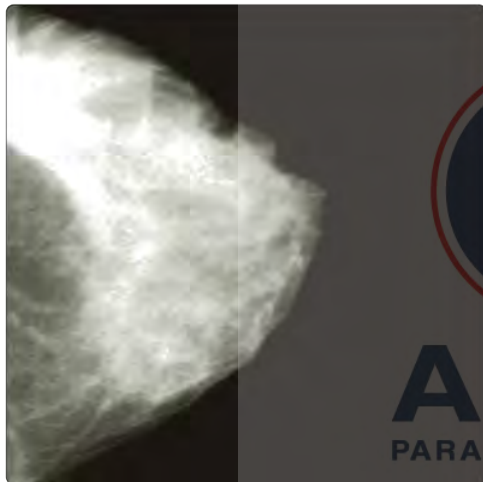


Antes de la pubertad

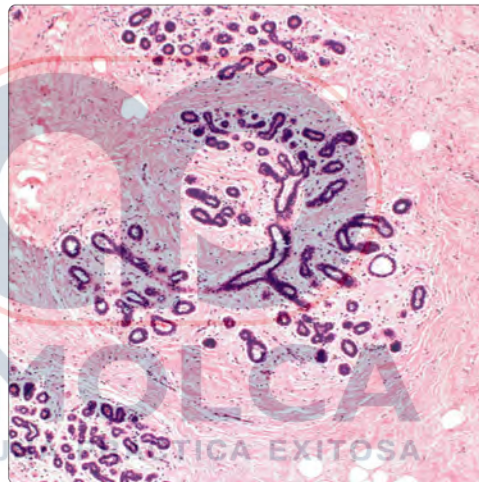


(Izquierda) Durante el desarrollo embrionario, el estroma es el primer tejido mamario en especializarse. Se le induce al epitelio suprayacente a crecer hacia abajo y formar grandes estructuras ductales [E]. Los lóbulos no están presentes. **(Derecha)** Antes de la pubertad en mujeres y durante toda la vida en hombres, la mama consiste en conductos grandes y en brotes terminales extremos en un estroma celular suelto. Este patrón es característico de la ginecomastia en hombres, hiperplasia juvenil en mujeres (difusamente presente en ambas mamas) e hiperplasia de la ginecomastia en mujeres (masa focal).

Estroma denso: mujer joven, mamografía

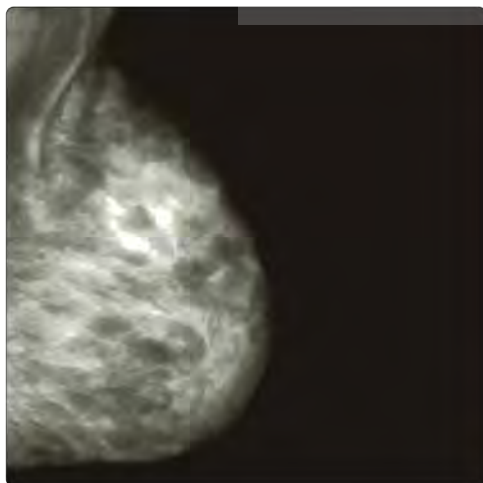


Pubertad

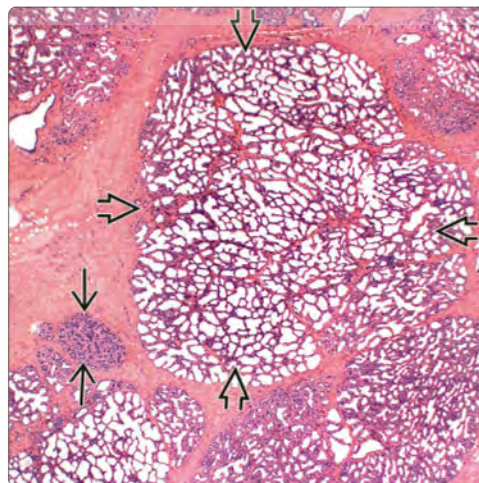


(Izquierda) El tejido mamario de la mayoría de mujeres jóvenes es muy radiodenso (blanco) debido al predominio de tejido fibroso sobre el tejido adiposo. La densidad mamaria disminuye la sensibilidad de la mamografía, ya que es difícil detectar calcificaciones o lesiones formadoras de masas en una formación de tejido denso. **(Derecha)** En la pubertad en mujeres, los brotes terminales dan lugar a ácinos y forman lóbulos rodeados de estroma especializado. El estroma interlobular también aumenta en cantidad para formar el volumen del parénquima mamario.

Lactancia: mamografía



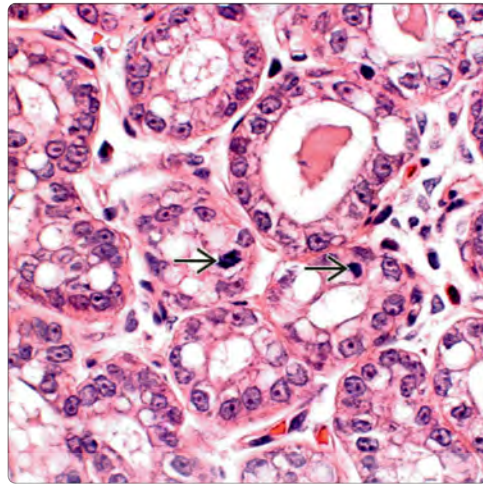
Embarazo



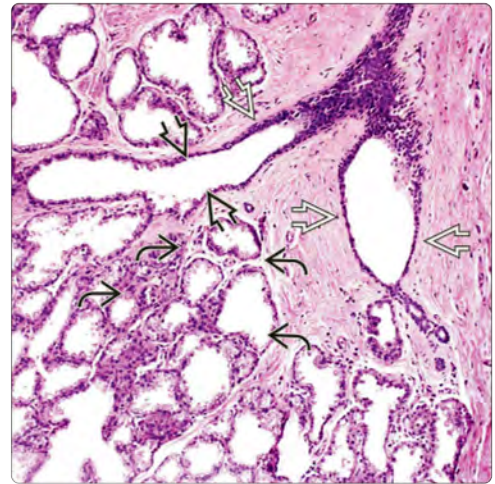
(Izquierda) Durante la lactancia, la mama aparece nodular y densa con un patrón grueso debido a la cantidad aumentada de tejido glandular y a la producción de leche materna. La mamografía se debe realizar inmediatamente después de la extracción de la leche materna, lo que disminuirá la densidad. **(Derecha)** Durante el primer trimestre del embarazo, las células epiteliales se proliferan rápidamente, y hay una gran expansión [E] del tamaño y número de lóbulos, en comparación con el estado de preembarazo [E]. Los ácinos se dilatan, y las células experimentan cambios secretorios en la preparación para la lactancia.

Embarazo

(Izquierda) Durante el embarazo, el citoplasma luminal está vacuolado, y los núcleos se agrandan con nucléolos prominentes. Las mitosis son frecuentes [1], en particular en el primer trimestre. Las células mioepiteliales se vuelven poco visibles. Estos cambios pueden simular la malignidad. **(Derecha)** El sistema de conducto grande [2] se puede distinguir de las unidades ductolobulares terminales (TDLU) durante el embarazo y la lactancia, porque los cambios de lactancia solo se producen en las células luminales de la TDLU [3]. Hay una transición abrupta en los conductos terminales [4].

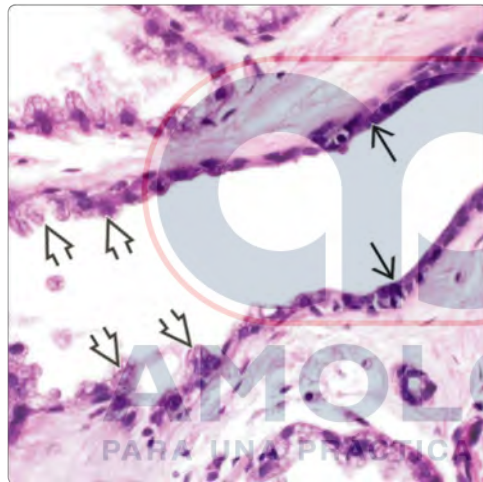


Embarazo

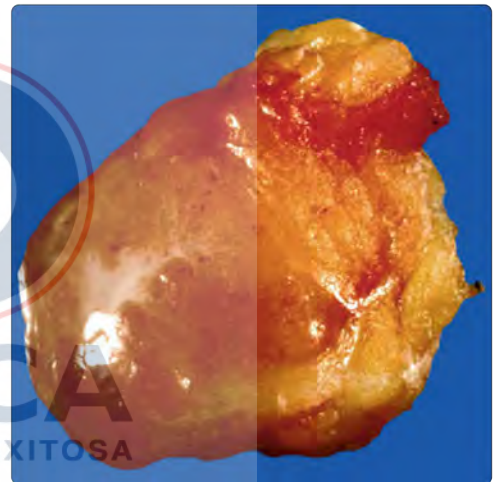


Embarazo

(Izquierda) Solo las células luminales de la TDLU sufren cambios de lactancia [5] y producen leche materna. Las células luminales del sistema de conductos grandes no producen leche materna [6]. La razón biológica de esta diferente respuesta a la hormona es desconocida. **(Derecha)** Los adenomas lactantes pueden formar masas circunscritas durante el embarazo y la lactancia. Estas masas consisten en tejido mamario de aspecto normal y probablemente representan hiperplasia focal en lugar de neoplasia.

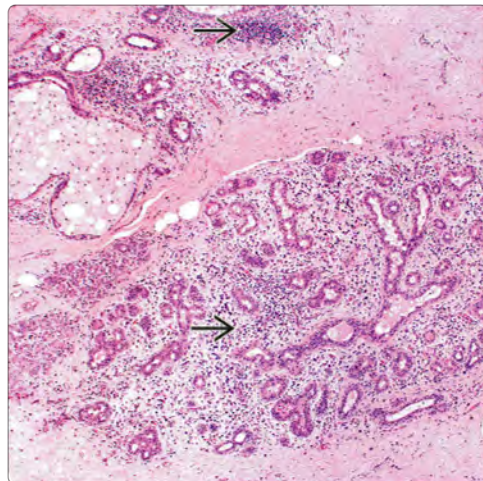


Adenoma lactante: aspecto macroscópico

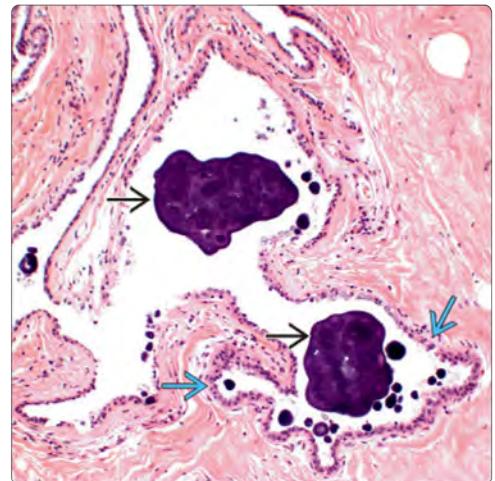


Fin de la lactancia: regresión lobular

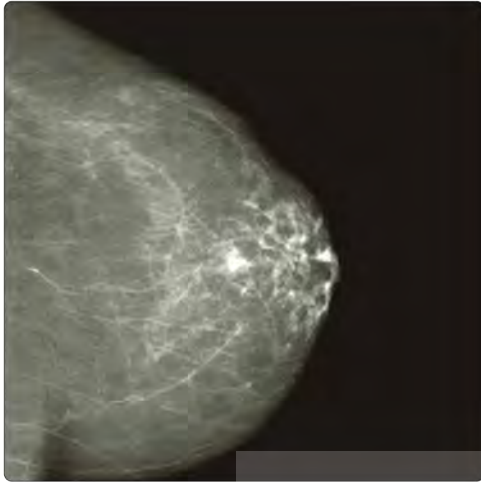
(Izquierda) Al final de la lactancia los lóbulos se retraen. Un infiltrado linfocítico prominente rodea los lóbulos [7]. Los lóbulos no regresan completamente al estado de preembarazo. **(Derecha)** Los cambios de lactancia [8] pueden ocurrir esporádicamente en lóbulos no relacionados con el embarazo o al uso de hormonas exógenas. Estos cambios a veces se asocian con varias calcificaciones del cuerpo de psamoma [9] y se detectan como grupos de calcificación en una mamografía.



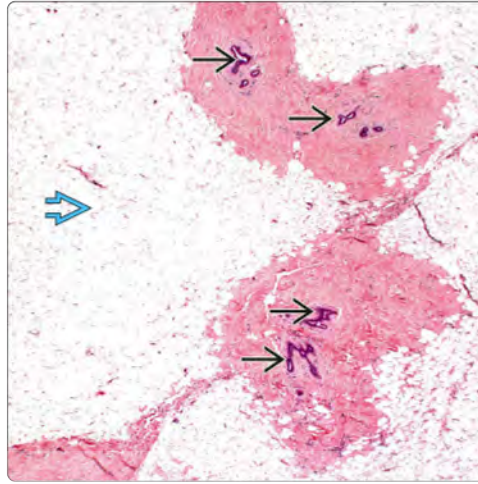
Calificaciones de cuerpo de psamoma



Mama radiolúcida: mujer mayor, mamografía

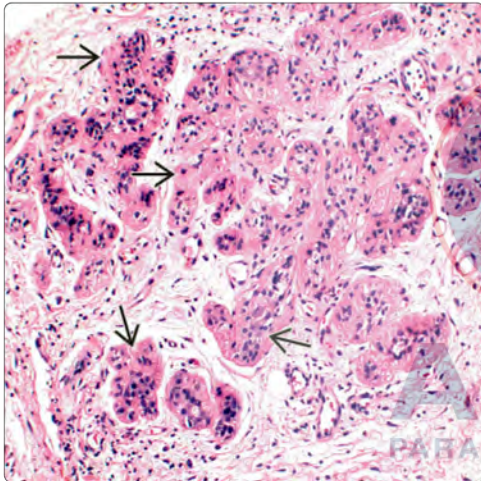


Involución

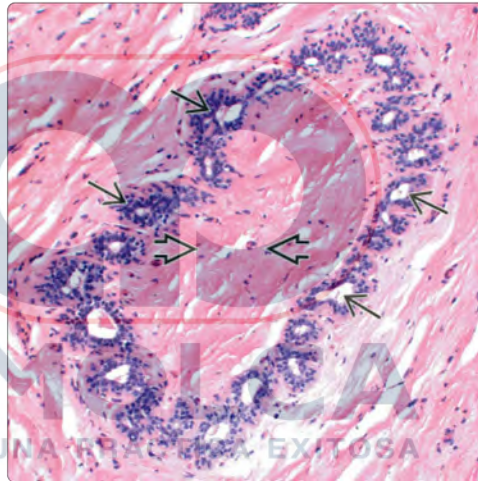


(Izquierda) Con el aumento de la edad, la mama se compone de una mayor proporción de tejido adiposo radiolúcido (oscuro). Esto facilita la detección de calcificación y masas radiodensas por mamografía. **(Derecha)** Durante la involución de la mama, comienzan a desaparecer los lóbulos y el estroma lobular especializado. Eventualmente, solo están presentes los conductos terminales pequeños [E]. El estroma interlobular [F] se vuelve menos fibroso y más adiposo, lo que hace a la mama más radiolúcida.

Atrofia lobular

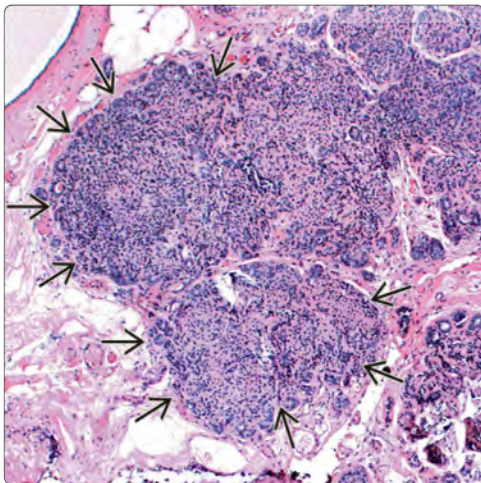


Mastitis obliterante

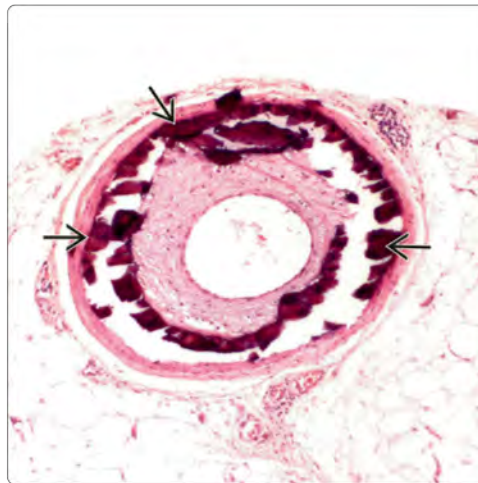


(Izquierda) En un lóbulo atrófico, las células mioepiteliales y las membranas basales se hacen más visibles [E], y las células luminales se retraen. Las células mioepiteliales a veces aparecen en forma de huso (atrofia mioepitelial). **(Derecha)** En la mama envejecida, los conductos ocluidos se pueden recanalizar, lo que forma el patrón de mastitis obliterante. Un conducto anterior [E] está rodeado por estructuras glandulares más pequeñas [F]. La apariencia se parece a la recanalización de un trombo en un vaso sanguíneo.

Lóbulos retraídos



Vasos calcificados



(Izquierda) Los grandes lóbulos retraídos [E] se asemejan a la adenosis esclerosante. Sin embargo, las células luminales aparecen pequeñas y encogidas, y las membranas basales son más visibles. **(Derecha)** Los vasos sanguíneos calcificados [E] tienen un patrón característico de vía de tren en la mamografía y rara vez son la fuente de calcificaciones agrupadas sospechosas. Este hallazgo es común en el tejido mamario de mujeres mayores de 60 años y raro en mujeres menores de 40 años.