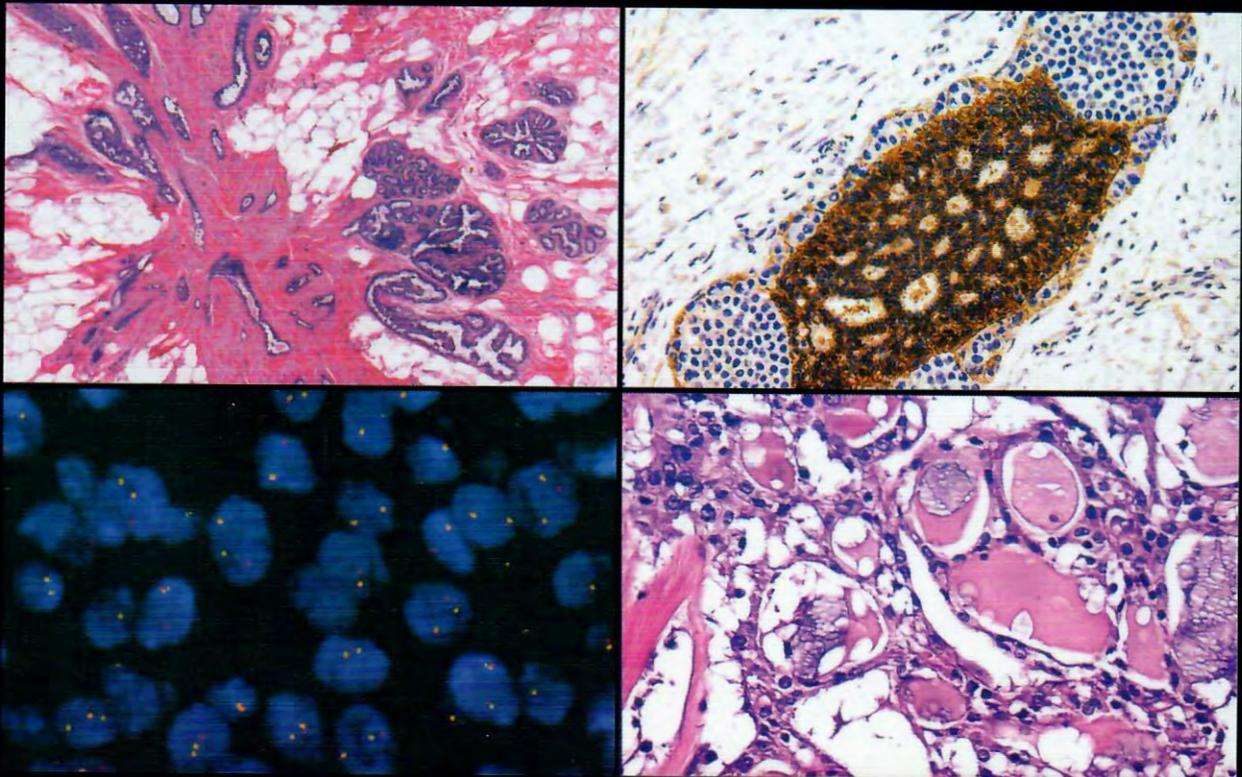


CUARTA EDICIÓN - TOMO 1

Patología Mamaria *de Rosen*

Syed A. Hoda - Edi Brogi
Frederick C. Koerner
Paul Peter Rosen



Patología Mamaria *de Rosen*

CUARTA EDICIÓN

TOMO 1

Syed A. Hoda, MD

Profesor
Departamento de Patología Clínica y Medicina de
Laboratorio
Colegio Médico Weill Cornell
Patólogo Tratante
Departamento de Patología y Medicina de
Laboratorio
Hospital Presbiteriano de Nueva York/
Centro Médico de Weill Corner
Nueva York, Nueva York

Frederick C. Koerner, MD

Profesor Asociado
Departamento de Patología
Escuela Médica de Harvard
Patólogo Asociado
Departamento de Patología
Hospital General de Massachussetts
Boston, Massachussetts

Edi Brogi, MD, PhD

Profesor
Departamento de Patología Clínica y Medicina de
Laboratorio
Colegio Médico de Weill Cornell
Centro de Imagenología y Mamas de E. Lauder
Director de Patología Mamaria
Patólogo Tratante
Departamento de Patología
Centro Médico para el Cáncer Memorial
Sloan-Kettering
Nueva York, Nueva York

Paul P. Rosen, MD

Profesor Emérito de Patología
Departamento de Patología y Medicina de
Laboratorio
Colegio Médico de Weill Cornell
Universidad de Cornell
Nueva York, Nueva York

2017



COLABORADORES

Elena Brachtel, MD

Profesora asistente
Departamento de patología
Colegio Médico de Harvard
Patólogo tratante
Departamento de patología
Hospital General de Massachusetts
Boston, Massachusetts

Edi Brogi, MD, PhD

Profesor
Departamento de patología clínica y medicina de laboratorio
Colegio Médico de Weill Cornell
Centro de Imagenología y Mamas de E. Lauder
Director de patología mamaria
Patólogo tratante
Departamento de patología
Centro Médico para el Cáncer Memorial Sloan-Kettering
Nueva York, Nueva York

Adriana D. Corben, MD

Patóloga tratante asistente
Departamento de patología
Centro médico para el Cáncer Memorial Sloan-Kettering
Nueva York, Nueva York

Judith A. Ferry, MD

Profesora asociada
Departamento de patología
Colegio Médico de Harvard
Director de hematopatología
Departamento de patología
Hospital General de Massachusetts
Boston, Massachusetts

Syed A. Hoda, MD

Profesor
Departamento de patología clínica y medicina de laboratorio
Colegio Médico de Weill Cornell
Patólogo tratante
Departamento de patología y medicina de laboratorio
Hospital Presbiteriano de Nueva York /Centro Médico de Weill Corner
Nueva York/ Nueva York

Frederick C. Koerner, MD

Profesor asociado
Departamento de patología
Colegio Médico de Harvard
Patólogo asociado
Departamento de patología
Hospital General de Massachusetts
Boston, Massachusetts

Melinda F. Lerwill, MD

Profesora asistente
Departamento de patología
Escuela Médica de Harvard
Patólogo asistente
Departamento de patología
Hospital General de Massachusetts
Boston, Massachusetts

Melissa P. Murray, DO

Patóloga tratante asistente
Departamento de patología
Centro Médico para el Cáncer Memorial Sloan-Kettering
Nueva York, Nueva York

Erika Resetkova, MD, PhD

Profesora asociada
Patóloga y citopatóloga mamaria
Departamento de patología
Centro para el Cáncer M.D. Anderson
Houston, Texas

Paul P. Rosen, MD

Profesor emérito de patología
Departamento de patología y medicina de laboratorio
Colegio Médico de Weill Cornell
Nueva York, Nueva York

Aysegul A. Sahin, MD

Profesor
Departamento de patología
Jefe del servicio de patología mamaria
Universidad de Texas Centro para el Cáncer M.D. Anderson
Houston, Texas

Yun Wu, MD, PhD

Profesor asociado
Departamento de patología
Universidad de Texas
Departamento de patología
Centro para el Cáncer M.D. Anderson
Houston, Texas

No mucho tiempo después de retirarse de la práctica clínica en el año 2010, Jonathan W. Pine, Jr, Editor Ejecutivo Principal, me contactó para preparar una cuarta edición de *Patología Mamaria*. Esto me vino de golpe, pues hacía poco me había recuperado del esfuerzo que me produjo la tercera edición y me estaba ajustando a la libertad que da la jubilación. El señor Pine y yo tuvimos una buena relación laboral cuando creamos la tercera edición; siendo curioso por saber lo que él tenía en mente, caminé la corta distancia que había entre mi casa y las oficinas de Wolters Kluwer/Lippincott Williams & Wilkins en Filadelfia. Como resultado de esta y otras conversaciones, llegamos al plan que dio origen a la cuarta edición.

Después de escribir la edición inicial y revisarla dos veces yo solo, tuve el honor de que mis tres colegas y sus asociados aceptaran hacer el trabajo pesado que ha sido necesario para llevar a cabo esta Cuarta Edición, la cual ha resultado ser mucho mejor. El libro se ha beneficiado enormemente de sus muchas décadas de experiencia en el diagnóstico de la patología mamaria en tres de los centros médicos americanos más prestigiosos y que son líderes internacionales en el tratamiento de las enfermedades mamarias: El Hospital Presbiteriano de Nueva York/Colegio Médico de Weill Cornell, el Hospital Memorial para el Cáncer y enfermedades relacionadas/Centro Médico para el Cáncer Memorial Sloan-Kettering y el Hospital General de Massachussets/Colegio Médico de Harvard.

He conocido a Syed A. Hoda, MD, durante 20 años y he trabajado de cerca con él durante casi una década en la práctica de la Consulta de Patología Mamaria que establecí en el Hospital Presbiteriano de Nueva York, con apoyo y motivación de Daniel M. Knowles, presidente de patología y medicina de laboratorio. Fue para mí un placer que Syed aceptara servir de editor, tomando la responsabilidad de supervisar el proyecto y cuidar los innumerables detalles involucrados en la creación de un libro de este alcance. No fue la menos importante de estas tareas la fase final de cargar los manuscritos del capítulo y las imágenes, como lo requería el redactor.

Los doctores Hoda, Brogi y Koerner asumieron la revisión de casi un tercio del libro, en algunos casos con la ayuda de sus asociados. Mientras se adherían al esquema básico establecido en ediciones anteriores, cada capítulo había sido actualizado de forma minuciosa, para incluir la información más reciente disponible cuando se terminó el manuscrito, como lo reflejaba el número sustancial de 2010 a 2013 de referencias citadas. Además de las descripciones exhaustivas y extensamente ilustradas de la patología quirúrgica y la citología de mama, el lector encontrará resúmenes de muchas facetas clínicas de la enfermedad mamaria, incluyendo la epidemiología, la presentación clínica, la imagenología diagnóstica, el análisis molecular/genético, el manejo clínico y el pronóstico. Se han añadido muchas fotos nuevas, otras se han reemplazado y todas se han ajustado de forma cuidadosa para aumentar la calidad de la imagen. El Capítulo

40, titulado “Neoplasmas linfoides y hematopoyéticas de la mama”, se escribió por completo de nuevo (empleando terminología diagnóstica contemporánea) por Judith A. Ferry, MD, del Hospital General de Massachussets/Universidad de Harvard.

En la introducción a la tercera edición de este libro, destacué el creciente reconocimiento de que “la expresión genética alterada es fundamental para los procesos neoplásicos” y observé que “el problema está en los detalles” de cómo el excesivamente complejo sistema genético y sus acciones son interrumpidas, lo cual resulta en cambios fenotípicos en las células y tejidos empleados por patólogos para el diagnóstico y pronóstico estimado. Es evidente que la situación se ha vuelto mucho más compleja. Algunas alteraciones genotípicas están ligadas a neoplasmas específicos con apariencias fenotípicas similares, tales alteraciones genéticas que subyacen la expresión disminuida o ausente de las moléculas de adhesión como la E-cadherina en el carcinoma lobular o el gen de fusión *ETV6-NTRK3* que caracteriza al carcinoma secretor. Por otra parte, un número cada vez mayor de alteraciones genéticas de importancia para el pronóstico y el tratamiento, difícilmente visibles en el fenotipo histológico de los neoplasmas, se están descubriendo mediante el perfil de expresión genética, lo cual está generando una apreciación de características únicas de tumores individuales que pueden volverlos susceptibles a terapias personalizadas dirigidas a estos objetivos. Es de interés particular el descubrimiento de que algunas de las alteraciones genómicas encontradas en los carcinomas mamaros también ocurren en los carcinomas que se originan en otros órganos como el útero y los ovarios. En vista de que se están llevando a cabo rápidos avances en el estudio de la biología molecular del carcinoma mamario y la creciente intersección del conocimiento resultante con esta patología diagnóstica, se consideró importante expandir este libro añadiendo el Capítulo 45, titulado “Clasificación molecular y pruebas del carcinoma mamario”, por los doctores Yun Wu y Aysegül A. Sahin del Centro para Cáncer M.D. Anderson /Universidad de Texas. Este capítulo proporciona una introducción a las clasificaciones moleculares en investigación y pruebas moleculares predictivas que en la actualidad están siendo usadas en la práctica clínica. Los datos de los estudios moleculares relevantes para entidades específicas se pueden encontrar en capítulos individuales. Los comentarios adicionales sobre conceptos provocativos que se relacionan con la clasificación molecular del carcinoma mamario, que han surgido como resultado del perfilamiento de la expresión genética, son tratados en la sección titulada en la introducción “morfología vs. estudios moleculares para la clasificación del carcinoma mamario: debe ser uno u otro”.

El examen histopatológico seguirá siendo la base primaria para la clasificación diagnóstica de las lesiones mamarias en el futuro cercano. Los avances moleculares usados en las dos décadas pasadas para generar clasificaciones alternativas

han contribuido a definir subgrupos pronósticos y terapéuticos seleccionados dentro del contexto de la clasificación fenotípica estándar presentada en este libro. Es posible que el reporte de patología para un carcinoma mamario en la década venidera incluya una clasificación secundaria basada en marcadores moleculares. Finalmente, es el genotipo el que sirve como base para el fenotipo; el complejo proceso a largo plazo de deshacer esta relación se beneficiará del trabajo de los investigadores familiarizados con ambos aspectos de la enfermedad mamaria. Los patólogos quirúrgicos están calificados en especial para cumplir este papel y asimilar estos avances en pruebas diagnósticas de rutina para el beneficio de los pacientes.

Además de las extensas revisiones y la edición de capítulos individuales por parte de los autores, este libro ha estado sujeto a un escrutinio riguroso por parte de un excelente personal de redacción a lo largo de todo el proceso de producción, la elección de las ilustraciones, las referencias enumeradas, la selección de datos citados y las conclusiones expresadas reflejan la experiencia y opinión de los editores y autores. Tuve la extraordinaria oportunidad de leer todas las referencias nuevas, al igual que revisar y editar los manuscritos y fotos de cada capítulo.

También he revisado y actualizado de forma sustancial la introducción.

Paul P. Rosen, MD



LISTA DE ABREVIATURAS

En la página 1.351 se puede encontrar una lista de las abreviaturas empleadas con más frecuencia en este libro.

LEYENDAS PARA LAS IMÁGENES DE PORTADA

Leyendas para las imágenes de la portada frontal (hacia la derecha desde la parte superior izquierda): Lesión esclerosante radial con hiperplasia ductal, DCIS cribiforme (E-cadherina positivo) y LCIS (E-cadherina negativo) en un ducto, carcinoma secretor e hibridación de fluorescencia *in situ* (FISH) en carcinoma secretor con señales rojas y verdes separadas que indican un gen interrumpido *NTRK3* (Cortesía del doctor A. John Iafrate y la Señorita Clarice Bo-Moon Chang).

Leyendas para las imágenes de la portada trasera (hacia la derecha desde la parte superior izquierda): Adenomioepitelioma parcialmente infartado; carcinoma metaplásico, tipo fusiforme y escamoso; reacción al contenido de un implante mamario con ruptura; carcinoma papilar sólido (las flechas indican núcleos fibrovasculares).

1997
Llegaremos a curar mejor a aquel que ha previsto lo que ha de suceder según el estado actual de los acontecimientos.

—HIPÓCRATES¹

El manejo de las enfermedades mamarias es un esfuerzo multidisciplinario que depende de la habilidad y conocimiento de una gama de especialistas clínicos. En este esfuerzo complejo, la importancia de uno u otro miembro del equipo para un paciente determinado variará dependiendo de las circunstancias clínicas. Al principio y con frecuencia en puntos críticos tardíos, un diagnóstico patológico exacto es el elemento crucial para determinar el curso del tratamiento y para estimar el pronóstico. Un conocimiento extenso sobre la patología mamaria es esencial para los médicos y otro tipo de personal médico que cuida de los pacientes con enfermedades mamarias. Al contrario, el patólogo encerrado en un laboratorio, que no está en contacto con el cuidado del paciente, no será capaz de proporcionar la información clínicamente significativa que se espera en la actualidad de los médicos practicantes de su especialidad.

La mama, estructural y funcionalmente, parece tener una apariencia sencilla, pero es este el sitio de una gama sorprendentemente amplia de alteraciones patológicas, muchas de las cuales son específicas del órgano. Se siguen identificando nuevas entidades. Nuestra comprensión sobre la patología mamaria se ha ampliado de manera sustancial con la aplicación de nuevas tecnologías para este esfuerzo. En la última década ha habido un avance particularmente rápido, como resultado de la disponibilidad de la inmunohistoquímica y la hibridación *in situ*, que ha hecho posible observar la localización específica del tejido y de las células de los procesos moleculares y genéticos asociados con las condiciones fisiológicas y patológicas. No obstante, es importante no estar cegados por la ola de información y evitar ser arrasado por la ola anual de “los temas candentes de actualidad”. Con demasiada frecuencia, el tema candente de hoy se convierte en la nota de pie de página de mañana. Finalmente, nuestro entendimiento sobre la patología mamaria está remodelado y enriquecido por el proceso en curso de descubrimiento y análisis consciente que contribuye a un conjunto de conocimientos cada vez mayor, compuesto por muchos fragmentos de información de innumerables colaboradores. La visión abarca el precepto de Hipócrates, quien escribió:

Aunque todos estos requisitos pertenecen a la medicina antigua, y aunque se ha descubierto un origen y un camino, por los cuales se han hecho muchos y estupendos descubrimientos durante un periodo de tiempo, habiendo otros aún por descubrirse, si una persona con las habilidades apropiadas conoce estos descubrimientos que se han hecho, debe avanzar a partir de éstos para proseguir con sus investigaciones.²

Este libro proporciona una descripción extensamente ilustrada y completa de la patología mamaria en un contexto clínico. La mayoría de capítulos están dedicados a enfermedades específicas o agrupaciones de enfermedades. La discusión de cada tema consta, donde sea relevante, de secciones que detallan la presentación clínica y la mamografía,

la epidemiología, la patología macroscópica, incluyendo el microscopio electrónico y la inmunohistoquímica, el diagnóstico diferencial, el tratamiento y el pronóstico. Varios capítulos tienen que ver con temas amplios como la patología mamaria precancerosa, la estadificación del carcinoma, los marcadores biológicos del pronóstico, los efectos patológicos de la terapia, el diagnóstico citológico y con aguja gruesa y el examen patológico de especímenes mamaros.

Las ilustraciones han sido seleccionadas no solo para demostrar la apariencia estándar de las lesiones, sino también para enfatizar la heterogeneidad representada por distintas formas. Siguiendo la manera en la cual el patólogo las encuentra en la práctica diaria, muchas entidades son mostradas tal como aparecen macroscópicamente, en las secciones histológicas completas (*whole-mount*) y, al final, en la ampliación progresivamente mayor, amplificada con inmunohistoquímica y otros procedimientos diagnósticos.

Es mi esperanza que no haya “patomitología” en este libro. Un mito se define como “una idea que forma parte de las creencias de un grupo o clase aunque no está fundamentada en hechos.”³ La Patomitología es un término que utilizo para describir la repetición persistente de hipótesis que se relacionan con la patología y son por completo contradictorias con los datos existentes. Los perpetradores de esta actividad de modo frecuente refuerzan su mito citándose a ellos mismos o a otros seguidores de sus creencias, hechos huidizos que se pueden confirmar de forma fácil mediante la observación directa. Un ejemplo de patomitología es la idea, en apariencia indestructible, que las células carcinomatosas de la enfermedad mamaria de Paget se originan con la transformación de células escamosas en el epitelio escamoso que alberga la enfermedad de Paget. El carcinoma intraductal, que es la fuente de estas células del carcinoma, se detecta en casi todos los pacientes con la enfermedad de Paget, aunque los patomitólogos apoyan su caso en los pocos casos en los cuales no se descubre carcinoma ductal. En este libro se ofrece una explicación razonable para estos casos excepcionales. Otro ejemplo de patomitología es que el componente intraductal no se encuentra en el carcinoma medular verdadero. El carcinoma intraductal puede ser encontrado en la periferia de la mayoría de carcinomas medulares, aunque la presencia (o ausencia) del carcinoma intraductal ha demostrado no ser un criterio para el diagnóstico del carcinoma medular.

A pesar de la atención diligente a los detalles, es probable que hayan ocurrido algunos errores de omisión o comisión en la elaboración de este libro. El autor es responsable de la selección de las referencias e ilustraciones, de la citación de datos de las fuentes publicadas y de las conclusiones expresadas aquí, basadas en su experiencia personal y su interpretación de las publicaciones.

Paul P. Rosen, MD

REFERENCIAS

1. Adams F. The book of prognostics. *The genuine works of Hippocrates*. Baltimore: The Williams & Wilkins Co., 1939:42.
2. Adams F. On ancient medicine. *The genuine works of Hippocrates*. Baltimore: The Williams & Wilkins Co., 1939:1-2.
3. Stein J, ed. *The Random House dictionary of the English language*. New York: Random House, 1973:946.

AGRADECIMIENTOS

La mayoría de las ilustraciones nuevas de este libro fueron tomadas de casos observados en las instituciones donde practican los editores y colaboradores. Miles de mujeres adultas, al igual que cientos de hombres y niños afectados con enfermedades mamarias que no se pueden reconocer de manera individual, son reconocidos por sus contribuciones anónimas a esta y anteriores ediciones de la *Patología mamaria de Rosen*.

La tarea de convertir un manuscrito en un libro ya terminado ha sido un esfuerzo cooperativo. Todas las imágenes fueron mejoradas digitalmente por la Señorita Patricia Kuharic en el Departamento de Artes Médicas y Fotografía del Colegio Médico de Weill Cornell. Su paciente y la atención meticulosa a los detalles han hecho una contribución esencial a este libro. Se extiende un agradecimiento sincero al personal del consultorio de cada colaborador por su apoyo vital y a los residentes, amigos y colegas que pudieron haber

proporcionado casos o imágenes que abrieron su camino en este libro. Se reconoce al doctor Dilip Giri por analizar partes del manuscrito. Los doctores Sonal Varma y Timothy D'Alfonso contribuyeron con material ilustrativo especialmente instructivo.

Después que Jonathan Pine asumió otras responsabilidades, Ryan Shaw, Acquisition Editor, se convirtió en nuestro vínculo con el redactor, un papel que llevaron a cabo de manera eficiente y vivaz. El proceso de producción fue supervisado con habilidad por Kate Marshall, gerente de productos, quien nos guió y ofreció muchas sugerencias útiles que han mejorado el libro.

Syed A. Hoda, MD
Paul P. Rosen, MD



Colaboradores	vi		
Prefacio	vii		
Paul P. Rosen			
Prefacio a la primera edición	ix		
Paul P. Rosen			
Agradecimientos	x		
Syed A. Hoda			
Paul P. Rosen			
Introducción	xiii		
Paul P. Rosen			
TOMO 1			
1 Anatomía y morfofisiología	1		
Syed A. Hoda			
2 Anormalidades del desarrollo y crecimiento mamario	27		
Syed A. Hoda			
3 Tumores inflamatorios y reactivos	37		
Syed A. Hoda			
4 Infecciones específicas	79		
Syed A. Hoda			
5 Papiloma y lesiones benignas relacionadas	95		
Frederick C. Koerner			
6 Neoplasmas mioepiteliales	153		
Edi Brogi			
7 Adenosis y adenosis microglandular	183		
Edi Brogi			
8 Neoplasmas fibroepiteliales	213		
Edi Brogi			
9 Hiperplasia ductal: usual y atípica	271		
Syed A. Hoda			
10 Enfermedad precarcinomatosa de mama: consideraciones epidemiológicas, patológicas y clínicas	309		
Syed A. Hoda			
11 Carcinoma ductal <i>in situ</i>	331		
Syed A. Hoda			
12 Carcinoma ductal invasivo: valoración del pronóstico con marcadores morfológicos y biológicos	413		
Syed A. Hoda			
13 Carcinoma tubular	469		
Edi Brogi			
14 Carcinoma papilar	489		
Frederick C. Koerner			
15 Carcinoma medular	523		
Frederick C. Koerner			
16 Carcinoma con metaplasia y carcinoma adenoescamoso de bajo grado	547		
Edi Brogi			
17 Carcinoma escamoso	599		
Edi Brogi			
18 Carcinoma mucinoso	611		
Adriana D. Corben, Edi Brogi			
19 Carcinoma apocrino	645		
Edi Brogi			
20 Carcinomas mamarios con características endocrinas	667		
Edi Brogi			
TOMO 2			
21 Carcinoma de células pequeñas	679		
Frederick C. Koerner			
22 Carcinoma secretorio	689		
Frederick C. Koerner			
23 Carcinoma mamario con células gigantes tipo osteoclastos	703		
Frederick C. Koerner			
24 Carcinoma quístico hipersecretor e hiperplasia quística hipersecretora	715		
Edi Brogi			
25 Carcinoma adenoide quístico	725		
Edi Brogi			
26 Carcinoma cribiforme invasivo	749		
Frederick C. Koerner			
27 Carcinoma rico en lípidos	753		
Frederick C. Koerner			
28 Carcinoma rico en glucógeno	757		
Frederick C. Koerner			
29 Carcinoma micropapilar invasivo	763		
Adriana D. Corben, Edi Brogi			
30 Enfermedad de Paget del pezón	775		
Elena Brachtel, Frederick C. Koerner			
31 Carcinoma lobular <i>in situ</i> e hiperplasia lobular atípica	797		
Syed A. Hoda			
32 Carcinoma lobular invasivo	855		
Syed A. Hoda			
33 Presentaciones clínicas inusuales de carcinoma	893		
Syed A. Hoda			

34	Metástasis en la mama de neoplasmas no mamarios	937	41	Efectos patológicos de la terapia	1197
	<i>Syed A. Hoda</i>			<i>Elena Brachtel, Frederick C. Koerner</i>	
35	Lesiones proliferativas benignas de la mama masculina	957	42	Neoplasmas cutáneos	1217
	<i>Melissa P. Murray, Edi Brogi</i>			<i>Frederick C. Koerner</i>	
36	Carcinoma de la mama masculina	971	43	Patología de los nódulos linfáticos axilares e intramamarios	1241
	<i>Melissa P. Murray, Edi Brogi</i>			<i>Syed A. Hoda</i>	
37	Tumores de mama en niños	993	44	Examen patológico de especímenes mamarios y de nódulos linfáticos, incluidos los nódulos linfáticos centinela	1263
	<i>Edi Brogi</i>			<i>Syed A. Hoda, Erika Resetkova</i>	
38	Neoplasmas mesenquimales benignos	1019	45	Clasificación molecular y pruebas del carcinoma mamario	1337
	<i>Melinda F. Lerwill, Frederick C. Koerner</i>			<i>Yun Wu, Aysegul A. Sahin</i>	
39	Sarcoma	1095		<i>Lista de abreviaturas</i>	1351
	<i>Frederick C. Koerner</i>			<i>Índice</i>	1353
40	Neoplasmas linfoides y hematopoyéticos de la mama	1167			
	<i>Judith A. Ferry</i>				



El patólogo como un especialista en el cuidado del carcinoma mamario

El desarrollo y la aplicación de un concepto de patología localizada han establecido las bases para la especialidad moderna, proporcionando un número de focos de interés en el campo de la medicina. Cada uno de los focos de interés, es decir, una de las enfermedades de un órgano o región del cuerpo proporcionó un núcleo alrededor que podría reunir los resultados de la investigación clínica y patológica.

—De *Especialidad de Medicina*
por **GEORGE ROSEN, MD**, 1944.

Se han hecho avances impresionantes en los últimos 60 años para detectar, tratar y curar el carcinoma mamario. Entre los grandes logros están el desarrollo de la mamografía para la detección temprana, el perfeccionamiento de la biopsia de aguja guiada por imágenes de lesiones no palpables, la introducción de la tomografía computarizada (CT) e imagenología por resonancia magnética (MRI) del seno, el cambio de la mastectomía a la terapia de conservación del seno para casi todos los pacientes, los avances tecnológicos en la radioterapia y los regímenes de quimioterapia mejorados para el tratamiento primario y como una modalidad adyuvante, la demostración de que los compuestos estrogénicos pueden inhibir el desarrollo y evolución del carcinoma mamario, la introducción del mapeo del nódulo linfático centinela para la estadificación axilar y los avances tecnológicos que hacen posible el perfil de la expresión. El crecimiento de la especialización médica en la última mitad del siglo XX ha tenido un profundo impacto sobre estos logros al estimular la investigación y la práctica clínica multidisciplinaria.

La especialidad en todos los aspectos del cuidado médico ha revolucionado el papel del patólogo quirúrgico. En lugar de estimular la independencia profesional, la especialización en la medicina ha generado circunstancias en las cuales el especialista, brindando un segmento límite de cuidado médico, es cada vez más dependiente de la asistencia de colegas que han adquirido conocimientos complementarios. Esta situación se resume con el enfoque multidisciplinario que ahora es estándar para el tratamiento de enfermedades mamarias. Inherente a esta circunstancia es la expectativa de que cada miembro del equipo sea capaz de brindar una atención especializada óptima. Un efecto adicional es la presión creciente para la subspecialización en la patología diagnóstica en los centros académicos y grandes centros hospitalarios comunitarios. Este proceso será profundizado con la conciencia creciente por parte de los pacientes y las organizaciones defensoras del paciente, donde se cree que el diagnóstico de patología completo y preciso es fundamental para el tratamiento efectivo y la investigación en las enfermedades mamarias.

Aun cuando se considere en el contexto de los avances en el diagnóstico que han sido facilitados en las últimas décadas por inmunohistoquímica y análisis molecular, el examen

microscópico de secciones de tejido con tinción de hematoxilina y eosina combinadas con la inspección macroscópica sigue siendo el procedimiento diagnóstico más efectivo en relación con los costos para las enfermedades mamarias.

Los patólogos generan una parte importante de la información usada para las decisiones terapéuticas. La descripción multifactorial compleja de la patología mamaria ahora considerada como la práctica estándar ha expandido el reporte diagnóstico de una afirmación breve de una o dos líneas a un catálogo de datos que puede tener varias páginas. La inmunohistoquímica hace posible determinar si los marcadores pronósticos y terapéuticos están presentes con el examen microscópico; estas observaciones son parte del reporte del patólogo. El papel expandido de los patólogos en el manejo de enfermedades mamarias requiere de su participación activa como parte del equipo de atención clínica. Es necesario que los patólogos que diagnostican especímenes mamarios sean conscientes de cómo los distintos componentes de sus reportes son relevantes para las decisiones sobre el tratamiento.

Coincidiendo con estos desarrollos médicos está el compromiso creciente de los pacientes de tomar decisiones sobre su tratamiento. A su vez, esto ha generado una mayor conciencia pública sobre la importancia de la información contenida en los reportes de patología. Para que el lego no calificado lea e interprete un reporte de patología, es necesario aprender un nuevo vocabulario, una ardua tarea que no se hace necesariamente más fácil con la información conflictiva y sin filtrar disponible en internet. Los cirujanos, oncólogos y radioterapeutas son expertos en interpretar los reportes de patología para sus pacientes y en explicar la importancia de los datos. No obstante, hay una cifra considerable de pacientes con enfermedades mamarias que esperan una explicación del patólogo que emitió el reporte o buscan otro patólogo, de modo frecuente con conocimiento especializado, para una revisión de segunda opinión. De esta manera, los patólogos participan cada vez más en atención directa al paciente y educación al mismo, un servicio público vital.

SEGUNDAS OPINIONES EN LA PATOLOGÍA MAMARIA

Los patólogos quirúrgicos en la práctica general proporcionan diagnósticos precisos para la gran mayoría de los especímenes mamarios que encuentran sin asistencia de consultas internas o externas. No obstante, los departamentos de patología que no tienen una subsección de patología mamaria especializada deben tener un mecanismo integrado para obtener segundas opiniones internamente a través de conferencias u otros programas de garantía de calidad. Como lo evidencian el número de documentos publicados en los años recientes, hay un reconocimiento creciente de la importancia de tener un programa de garantía de calidad intradepartamental de revisión por homólogos a fin de minimizar errores diagnósticos.¹⁻³ Se han descrito procedimientos para la revisión interna poco después

que el diagnóstico fuera reportado de forma oficial⁴ y para la revisión antes de la salida.⁵ Para discusiones detalladas de asuntos relacionados con la garantía de calidad en la patología quirúrgica, el lector debe consultar los artículos ya mencionados y las referencias citadas allí.

En este ámbito, el patólogo individual o el grupo de patología en un departamento pueden buscar una opinión externa de un consultor experto. Esto por lo general ocurre cuando hay una diferencia de interpretación entre patólogos en un instituto o cuando el diagnóstico es incierto después de la revisión interna. La consulta también se puede obtener cuando el diagnóstico probable es uno con el cual hay poca o ninguna experiencia. Otra categoría de consulta se origina de la incertidumbre sobre el diagnóstico generado por una muestra limitada o poco representativa, una preparación histológica deficiente, o un cambio patológico que parece estar en el límite entre dos o más diagnósticos. Como lo observaron Leslie *et al.*:⁶ “Las segundas opiniones en la patología anatómica son una parte integral de práctica de calidad... Debe impulsarse la consulta frecuente entre los patólogos en todos los ámbitos de práctica y debe documentarse como parte del proceso de garantía de calidad”.

Varios estudios han demostrado la importante contribución al cuidado del paciente de las consultas de patología de segunda opinión, por lo general en el contexto de remisiones atendidas en centros académicos. Un aspecto muy alentador de esta práctica es el alto grado en el cual el diagnóstico primario ha sido confirmado por el consultor. Epstein y otros⁷ reportaron diagnósticos concordantes (carcinoma vs. no carcinoma) en el 98.7 % de 535 biopsias de próstata con aguja diagnosticadas como carcinoma. No obstante, los seis diagnósticos no sostenidos como carcinoma fueron de suma importancia para el 1.3 % de los pacientes. Un análisis de costo de estos resultados sugirió que el ahorro en los gastos médicos para los seis pacientes que no se sometieron a cirugía excedió sustancialmente el costo de la revisión de 535 biopsias. En un estudio subsecuente de 855 muestras de biopsia por punción de la glándula prostática vista en consulta, Epstein y colegas⁸ reportaron un índice de 1.2 % de carcinomas no confirmados, un resultado que fue prácticamente idéntico a su estudio en el año 1996. Entre los 844 casos confirmados como carcinoma, se detectó invasión perineural no reportada en el 4.3 % y se encontró invasión periprostática no reportada en el 0.5.

Alb *et al.*,⁹ encontraron un índice más alto de discrepancias; ellos compararon el diagnóstico original y el de segunda opinión en un rango amplio de patología entre 777 pacientes remitidos a un centro académico. Cuarenta y cinco desacuerdos diagnósticos (6 %) fueron considerados como clínicamente significativos y, sobre todo, el nivel de acuerdo fue del 92.1 %. Manion y otros¹⁰ reportaron un estudio de 5.629 casos de patología externa examinados entre 2003 y 2006 como parte de la política de las Clínicas y Hospitales de la Universidad de Iowa que requiere “... revisión de patología de segunda opinión del material externo pertinente, independiente de la naturaleza del espécimen o complejidad del caso”. Se registraron desacuerdos diagnósticos mayores con el potencial para cambiar el tratamiento o pronóstico en 132 (2.3%) casos, resultando en cambios en el manejo clínico de 68 (1.2 %). Los sitios más frecuentes de mayores

desacuerdos fueron el aparato reproductor femenino, el tracto gastrointestinal y la piel. El estudio más grande hasta la fecha de patología discordante lo reportaron Swapp *et al.*,¹¹ quienes revisaron los registros de 71.811 casos observados en consulta en la Clínica Mayo entre los años 2005 y 2010. Los mayores desacuerdos fueron registrados en 457 (0.6%) casos. Los sitios más frecuentes de diagnósticos discrepantes fueron el tracto gastrointestinal (17.5%), los nódulos linfáticos (16%) y el hueso/tejido blando (10%). Los mayores desacuerdos se encontraron en el 8% de los casos mamarios.

Perkins y otros¹² estimaron que los diagnósticos fueron imprecisos entre el 2 y el 4 % de los casos de carcinoma mamario, incluyendo la confusión de enfermedad benigna con maligna o *viceversa*, sobrediagnósticos o subdiagnósticos de carcinoma invasivo, o malinterpretación de marcadores pronósticos como el factor de crecimiento epidérmico humano/*neu* receptor (HER2/*neu*). En un estudio restringido a los carcinomas mamarios, Staradub *et al.*,¹³ revisaron los diagnósticos de segunda opinión en 346 tumores de 340 pacientes que habían sido remitidos al Programa Integral Mamario de Sage de la Universidad de Northwestern. Ocurrieron cambios importantes en el diagnóstico que afectaron la terapia en 30 casos (7.8 %). Entre siete casos discrepantes con un diagnóstico inicial de carcinoma ductal *in situ* (DCIS), el diagnóstico de segunda opinión fue de carcinoma benigno en uno e invasivo en seis. Se revisaron otros siete diagnósticos de carcinoma invasivo a DCIS. Se documentaron 16 cambios de estado de margen y en tres casos el estado de margen revisado coincidió con otro cambio mayor.

Dentro de Estados Unidos, varios factores han contribuido a un número cada vez mayor de consultas de patología. Gran parte de este incremento es generado por los pacientes que buscan múltiples opiniones clínicas de diferentes médicos e instituciones. Algunos pacientes están preocupados en principio por la confirmación de su diagnóstico; se puede obtener una o más consultas directamente de los patólogos solo por esta razón. El compromiso de los pacientes se ve plasmado en un artículo del 17 de enero de 2012 del Diario *Wall Street* titulado “¿Qué pasa si el doctor se equivoca?”¹⁴, donde se cuenta la historia de una mujer de 47 años con tumores abdominales. Con base en las muestras iniciales de tejido, se pensó que ella tenía una forma rara de carcinoma ovárico. Cuando la paciente consultó con un centro principal para el cáncer, unos estudios más exhaustivos condujeron al diagnóstico de linfoma.

Además de las consultas iniciadas por patólogos que buscaban opiniones de sus colegas, los cirujanos, oncólogos médicos y otros doctores generaron ciertas consultas. La revisión de las muestras de patología “externa” debe ser obligatoria, toda vez que un paciente sea remitido a un médico para consulta o tratamiento en una institución diferente a la que generó el diagnóstico,¹⁵ una política a la cual se refiere un autor como “la medicina preventiva del patólogo”.¹⁶ El médico que ve a un paciente en consulta debe informarle de la necesidad de obtener material de patología para revisión de una manera oportuna antes de la visita en el consultorio. Se debe establecer una política y procedimientos para orientar al paciente a través de este proceso, incluyendo las

instrucciones en cuanto al material que se necesita y al lugar a donde se debe enviar. Es necesario explicar la importancia de una segunda revisión y se le debe informar al paciente que este servicio tendrá un costo.

Las muestras enviadas para consulta, sin importar la razón, deben estar acompañadas de documentos que confirman la identidad del espécimen con el paciente y una copia del reporte de patología/citología para cada espécimen presentado, mostrando con claridad el nombre del paciente y el número de secuencia que corresponde a las muestras y los bloques de parafina adjuntos. Es una práctica inaceptable y por debajo del nivel estándar retener el reporte de patología obtenido previamente de un consultor o una institución de segunda opinión, para no “influnciar” la segunda revisión. El reporte de patología ofrece información esencial como el índice de ubicación(es) del(los) espécimen(es) representado(s) por muestras individuales, una descripción de la apariencia macroscópica del(los) espécimen(es), la información clínica proporcionada con el espécimen, las interpretaciones de la sección congelada y los detalles del diagnóstico del patólogo de origen. El reporte de patología debe estar incluido aun si no se ha llegado a un diagnóstico final. Cuando las muestras son enviadas directamente de un laboratorio a otro en relación con una consulta clínica en la institución receptora, la correspondencia debe incluir el nombre del médico clínico al cual se está consultando (si se sabe) e información detallada sobre la facturación. Cuando hay más de un consultor involucrado, es vital que todos los consultores examinen el mismo material o su equivalente.

ANÁLISIS MOLECULAR VS. MORFOLÓGICO PARA LA CLASIFICACIÓN DEL CARCINOMA MAMARIO: ¿ES UNO O EL OTRO?

Una nueva clasificación del carcinoma de mama ha surgido a partir de los estudios que emplean tecnología del perfil de expresión genética y microarreglo de tejido.¹⁷⁻²³ Algunos de estos esquemas de clasificación con base molecular han conducido a la introducción de procedimientos de pruebas que asignan a los pacientes a categorías pronósticas y predicen la respuesta a la terapia, como se discute en el Capítulo 45. Algunas de estas pruebas están siendo usadas en la práctica clínica basadas en el análisis de datos retrospectivos. Tomará muchos años antes de que se validen por completo en las pruebas clínicas prospectivas. A medida que se reportan los resultados de los estudios adicionales de perfil genético, sin duda se desarrollarán más clasificaciones por distintas razones.

La velocidad excepcional con la cual ha avanzado el estudio molecular del carcinoma mamario vuelve riesgoso el hecho de predecir las circunstancias incluso dentro de unos pocos años. No obstante, la situación actual tal vez la resumieron de mejor manera Rakha y Ellis en su documento titulado “Clasificación moderna del cáncer mamario: debemos seguir la morfología o adaptarnos a las características del perfil molecular”, donde observó “el reemplazo de la clasificación convencional parece infundado y la incorporación de clasificadores moleculares multigénicos a los sistemas de clasificación convencionales del BC [carcinoma mamario] parece más realista y práctica

para soportar un ajuste más efectivo de terapia en el futuro”. En un reporte titulado “Clasificación pronóstica de cáncer mamario en la era molecular: papel del grado histológico”, Rakha y otros²¹ concluyeron que “la aceptación clínica de estos ensayos moleculares requerirá que estos sean más que sustitutos costosos para factores tradicionales establecidos como el grado histológico”.

Un estudio reportado por Sotiriou *et al.*,²⁴ ilustra cómo los resultados del perfil de la expresión genética pueden ser complementarios para los datos patológicos convencionales. Los investigadores desarrollaron un sistema de puntuación o índice de grado de expresión genética que se basó en una lista de 97 genes que correlacionaba patrones de expresión genética con grado histológico. Un alto índice del grado de expresión genética estuvo asociado con el 86 % de los tumores grado 3 y un bajo índice estuvo asociado con el 91 % de tumores grado 1. La contribución del índice de expresión genética fue mayor entre los carcinomas grado 2, en los cuales el alto índice estuvo asociado con un riesgo significativamente mayor para recurrencia que un bajo índice ($p < 0,001$: cociente de riesgo, 3.61; CI, 2.25 a 5.78).

Finalmente, en buena parte del mundo la tecnología necesaria para respaldar una descripción con base molecular del carcinoma mamario no está disponible. Es probable que esta situación no cambie pronto y requerirá del uso continuo de reportes diagnósticos estándar con base en la morfología.

Sería prudente observar este campo de evolución rápida con una dosis saludable de escepticismo en relación con la probabilidad de que cualquiera de los esquemas de clasificación actuales de base molecular pronto suplantará el examen patológico estándar como base para establecer el diagnóstico, para estimar el pronóstico y para tomar decisiones fundamentales sobre el tratamiento. En el mejor de los casos, los datos moleculares en su forma actual complementan las observaciones patológicas y pueden “afinar” las decisiones terapéuticas, en especial en situaciones intermedias o ambiguas.

DCIS CON CUALQUIER OTRO NOMBRE SIGUE SIENDO CARCINOMA

Desde que se demostró en la década de los 70 y los 80 que el análisis por mamografía podía detectar carcinomas clínicamente ocultos de la mama y reducir la mortalidad por carcinoma mamario; se han expresado preocupaciones sobre los resultados de los análisis en relación a los “sobre-diagnósticos” y los “tratamientos excesivos” porque éstos identifican lesiones indoloras que tal vez tengan un resultado fatal y de ser dejadas sin tratamiento. El asunto primero llegó a un punto crítico a finales de los años setenta, cuando se presentaron los primeros resultados del Proyecto de demostración del diagnóstico de cáncer mamario (BCDDP) patrocinado por el Instituto Nacional para el Cáncer (NCI) y la Sociedad Americana para el Cáncer (ACS). El programa BCDDP, inspirado por la iniciativa de análisis mamario realizada por el Plan de Seguro Médico de la Gran Nueva York (HIP) en los años sesenta, constaba de 29 centros para mamografía en 27 ciudades en todos Estados Unidos, los cuales se crearon para valorar la factibilidad del análisis mamario en todo el país mediante este método. Hubo un total de 283.222 mujeres

inscritas para cinco exámenes de valoración anual entre los años 1973 y 1980. El reporte de 1977 reveló que podría realizarse el análisis en esta escala y que se detectaron carcinomas clínicamente ocultos. El programa fue atacado por llevar a un “sobrediagnóstico” y “tratamiento excesivo” como se evidenció mediante la gran proporción de biopsias por lesiones que demostraron ser benignas, la detección de una pequeña cantidad de lesiones benignas que fueron diagnosticadas de forma errónea como carcinoma y mediante el tratamiento para carcinomas “indolores” que podrían no haberse vuelto clínicamente aparentes en la vida del paciente. También había preocupación de que la exposición a la radiación durante el análisis podría inducir a carcinomas a futuro, aunque esto demostró ser de menor preocupación, porque en los años posteriores los avances en la tecnología de la mamografía condujeron a una exposición a radiación reducida sustancialmente. Muchos estudios posteriores documentaron la factibilidad del análisis de mamografía y también confirmaron que reducía las muertes por carcinoma mamario en las poblaciones analizadas.²⁵⁻³⁰ En este sentido, un estudio que reportaba una reducción en las muertes por carcinoma pulmonar después del análisis con escaneos de CT de dosis bajas también observó que el 96.4 % de los hallazgos de análisis “positivos” no demostraron ser carcinoma, dando como resultado un gran número de procedimientos diagnósticos que no beneficiaron a estos individuos.³³

En marzo de 2012, el NCI auspició una reunión para abordar una vez más preocupaciones sobre el hecho de que el análisis da como resultado el “sobrediagnóstico” de cáncer. En julio de 2013³⁴ se publicó un reporte que resume las conclusiones de los participantes, en un artículo que atrajo toda la atención pública. Los autores del reporte definieron el “sobrediagnóstico” como un diagnóstico “...que ocurre cuando se detectan tumores que, si se dejan sin atender, no se volverían clínicamente aparentes o causarían la muerte. El sobrediagnóstico, si no se reconoce, de modo usual conlleva al tratamiento excesivo”. Se concluyó que el “sobrediagnóstico” con mucha frecuencia ocurre como resultado del análisis cuando los cánceres “indolores” clínicamente asintomáticos tienen probabilidad de ser detectados. En este contexto, los autores definieron el “cáncer” como una enfermedad “... con una probabilidad *razonable* (cursivas mías) de evolución letal si se deja sin tratamiento”. La palabra “razonable” no fue definida por los autores, aunque presuntamente se refería a un riesgo no específico de que un paciente experimentaría un resultado fatal.

Los autores también recomendaron que la palabra “cáncer” debía ser descartada de lo que se conocía como “condiciones premalignas”, tal como la DCIS que debió nombrarse como “lesiones indolores de origen epitelial” bajo el acrónimo de condiciones IDLE. Éstos sugerían que este cambio eliminaría la connotación alarmante asociada con “cáncer” y reduciría el “tratamiento excesivo” haciendo más fácil recomendar una terapia menos agresiva para lesiones “indolores”. En apoyo a esta posición, se argumentó que todos los carcinomas *in situ* en órganos variables evolucionan a una fase invasiva si se dejan sin tratamiento, como lo evidencia la biología clínica de la neoplasia prostática (PIN) y la neoplasia cervical (CIN), y que en algunos casos (ejemplo,

la glándula prostática) los neoplasmas invasivos que finalmente surgen son tan indolores que suponen un grado bajo de peligro en la vida del paciente. El corolario de este último argumento fue que la tendencia actual a manejar carcinomas *in situ* con tratamientos igualmente invasivos da como resultado el tratamiento excesivo de algunos pacientes que podrían no necesitar la terapia recomendada, además podrían haber sufrido daños a causa de éste. Finalmente, el poder reemplazar un tratamiento costoso con observación reduciría los costos de la atención médica. En resumen, se sugirió que el hecho de solo cambiar el nombre de una enfermedad resultaría significativamente beneficioso para el bienestar del paciente y el ahorro de costos. Antes de abordar la propuesta anterior, es necesario hacer un comentario sobre el asunto de la semántica que tiene que ver con las palabras “cáncer” y “carcinoma”, como las emplearon los autores de la propuesta ya mencionada, al igual que muchos autores citados entre las referencias de este libro. El diccionario en línea Merriam-Webster define el *cáncer* como “un tumor maligno de crecimiento en potencia ilimitado que se expande localmente por invasión y sistemáticamente por metástasis”. El *carcinoma* es definido como un “tumor maligno de origen epitelial”. Por consiguiente, el carcinoma se refiere al subgrupo de tumores malignos que surgen del epitelio, mientras el cáncer se refiere a todo el espectro de tumores malignos, incluyendo los carcinomas, sarcomas, linfomas, leucemias y neoplasmas malignos del sistema nervioso central. Lamentablemente, los doctores Esserman, Thompson y Reid confundieron estos términos a lo largo de todo su documento. Aunque ellos estaban preocupados en principio por el “tratamiento excesivo” relacionado con los carcinomas detectados mediante análisis que se originaban en distintas partes, incluyendo las lesiones cutáneas pigmentadas, ellos usaron repetidamente las palabras *cáncer* y *carcinoma* de forma indistinta. En el segundo párrafo del artículo, se refieren a “cáncer mamario y cáncer de próstata” cuando en apariencia quieren decir carcinoma. El uso errado de estos términos por parte de los autores se aprecia de mejor manera en la siguiente cita de una de las recomendaciones del resumen: “En primer lugar, las condiciones premalignas (ejemplo, carcinoma ductal *in situ* o neoplasia prostática intraepitelial de alto grado) no deben ser consideradas como cánceres o neoplasias, ni tampoco debe ir la palabra cáncer en el nombre”. Esta recomendación es insignificante porque la palabra “cáncer” ya no aparece en los nombres de las lesiones citadas.

Se espera que los doctores Esserman, Thompson y Reid no estén intentando negar el concepto de carcinoma *in situ* de manera general, y en específico carcinoma mamario, al referirse a éste como condición “premaligna”. Todos los carcinomas invasivos surgen de una fase preinvasiva de la enfermedad que se desarrolla en el epitelio del cual se origina el carcinoma. La duración de la fase preinvasiva es variable, dependiendo de los factores ampliamente conocidos. A nivel histológico, la apariencia citológica de las células del carcinoma *in situ* suele ser indistinguible de la del carcinoma invasivo al cual ha dado origen. Los estudios moleculares han demostrado un alto nivel de concordancia en las alteraciones genéticas entre estos componentes en un tumor determinado que consta de DCIS y carcinoma ductal invasivo,

como se discutió en los Capítulos 11 y 12, al igual que los Capítulos 31 y 32 en el contexto de carcinoma lobular. En lugar de negar la existencia de carcinoma preinvasivo, lo que se necesita es estudiar con más profundidad las alteraciones moleculares que confiere el DCIS (y el carcinoma lobular *in situ* [LCIS]) con la capacidad para invadir y hacer metástasis, al igual que los cambios en la “resistencia” del paciente que podrían permitir que estos eventos ocurran.

Tomar esta propuesta poco acertada, si se adopta en su forma actual, tal vez sería más perjudicial que benéfico, pues es evidente que cambiar el nombre de una enfermedad no altera la enfermedad en sí. A pesar de algunos principios generales que los carcinomas invasivos parecen tener en común, como el origen epitelial y una fase intraepitelial preinvasiva, hay diferencias considerables entre los sitios del órgano. Entre estas diferencias desde un punto de vista clínico, la accesibilidad es un asunto crítico cuando se trata del tratamiento. Por tanto, es posible observar directamente y seguir con el tiempo el epitelio de los órganos con orificios externos como el cérvix uterino, la vejiga urinaria y el tracto gastrointestinal. Se pueden tomar muestras citológicas repetidas de estas partes sin realizar un procedimiento quirúrgico que remueva parte de la lesión. Estos órganos, y otros como la glándula prostática, también pueden ser monitoreados con pequeñas muestras de biopsia. Como consecuencia, es posible rastrear las lesiones preinvasivas en estos sitios, con el fin de distinguir entre las condiciones que pueden ser manejadas con procedimientos mínimamente invasivos y aquellas que requieren de un tratamiento más agresivo.

Por otra parte, a pesar de los esfuerzos repetitivos por mejorar la ductoscopia mamaria, casi toda la estructura glandular compleja de la mama donde se originan los carcinomas no es accesible para observación directa; las tecnologías actuales de imagenología solo revelan alteraciones estructurales sin identificar las causas precisas de los cambios. La imagenología secuencial que requiere de exposición repetitiva a radiación solo documenta la evolución de cambios estructurales. Por ejemplo, una lesión de masa causada por carcinoma mamario de modo usual tiene un componente invasivo, aunque en algunas circunstancias, esta puede constar por completo de carcinoma intraepitelial no invasivo (DCIS) cuando se hace escisión y se examina a fondo microscópicamente. Si este tumor fuera investigado con biopsia por aguja y la muestra demostrara ser DCIS, hoy no hay un método (comparable con la colposcopia del cérvix uterino) a través del cual se pueda asegurar la naturaleza de la parte restante del tumor sin removerlo por completo. Aplicar el paradigma del cérvix uterino en la circunstancia anterior requeriría permitir que la masa permanezca en la mama y hacer seguimiento con estudios de imagenología en serie. Si por casualidad un foco invasivo ya existía en la masa, este procedimiento permitiría que el carcinoma invasivo se expandiera y aumentara la posibilidad de propagación metastásica. Si se deja en su lugar, sea o no indolora, la lesión que tuvo escisión completa tal vez se agrandaría con el tiempo, generando una creciente ansiedad; no obstante, podría seguir siendo no invasiva por completo. Esto con claridad sería una manera inaceptable de manejar el DCIS clínicamente; cambiar el nombre de la lesión no resolvería el interrogante, ni necesitaría cambiar de

tratamiento después del diagnóstico. Dentro de los límites de nuestro conocimiento actual, la piedra angular del cuidado clínico para el carcinoma ductal intraepitelial mamario (DCIS) es la escisión completa y el examen histológico exhaustivo de la lesión cuando esta se detecta. En la actualidad, ningún procedimiento que carezca de esto puede ofrecer una apreciación completa de la naturaleza y alcance de la lesión que se necesita para guiar el tratamiento.

Al revisar la propuesta de remover la palabra carcinoma de la fase intraepitelial no invasiva del carcinoma ductal, uno debería recordar el famoso manager del equipo de beisbol de los Yankees de Nueva York, Yogi Berra, quien es acreditado con el comentario “Es como un déjalo vu otra vez”. En el contexto actual, el esfuerzo por eliminar el carcinoma del DCIS repite el escenario de la década de los ochenta y los noventa, cuando había un movimiento para reemplazar al LCIS con nombres como neoplasia lobular (LN). Las mismas razones fueron expuestas para este cambio al igual que ahora son ofrecidas para eliminar la palabra carcinoma del DCIS: cambiar el nombre reduciría la ansiedad del paciente y conduciría a una terapia menos agresiva. Una fase de este esfuerzo fue promulgar el concepto de que el LCIS solo era un marcador de riesgo de carcinoma mamario y no un precursor al carcinoma invasivo. Si esto fuera cierto, la mastectomía, una opción frecuente de tratamiento después de establecer el diagnóstico mediante biopsia, ya no sería algo apropiado.

La investigación realizada en las dos décadas pasadas, descrita en detalle en el Capítulo 31, demostró con claridad que el LCIS es un precursor no obligado para el carcinoma lobular invasivo. Esto significa que no todos los pacientes con LCIS desarrollan carcinoma lobular invasivo en su vida, pero cuando ocurre, el carcinoma lobular invasivo se origina del LCIS. También está bien establecido que los pacientes con LCIS están en riesgo incrementado de desarrollar carcinoma ductal invasivo que surge independiente del LCIS. En los años subsiguientes, se avanzó poco en distinguir a los pacientes con LCIS que tienen probabilidad de experimentar evolución a cualquier tipo de carcinoma invasivo de aquellos sin probabilidad de tener este resultado. Hoy día, unos 30 años después, el manejo clínico para LCIS de modo usual consta de terapia médica y observación clínica para una enfermedad a la que, de nuevo, se le conoce como LCIS.

Por consiguiente, la preocupación por el tratamiento excesivo fue expresada en propuestas para cambiar el nombre de la enfermedad, aunque otros factores desempeñaron un papel más importante al crear un nuevo paradigma de tratamiento. El más importante de estos fue una mejor comprensión del curso clínico de la enfermedad que resultó de los estudios retrospectivos de seguimiento a largo plazo de pacientes sin tratamiento publicados en 1978 y los estudios prospectivos subsecuentes que se describen en detalle en el Capítulo 31. Históricamente, el movimiento de rechazo a la mastectomía para el tratamiento de LCIS coincidió con el descubrimiento de las proteínas receptoras de hormonas, en particular aquellas observadas en la respuesta del carcinoma mamario a los estrógenos y la progesterona, y la introducción de moduladores selectivos de receptores de estrógeno (SERMS) como el tamoxifeno que ha reducido de manera significativa el riesgo de desarrollar carcinoma invasivo en pacientes con

LCIS. Mientras los esfuerzos por eliminar la palabra “carcinoma” de LCIS pueden haber sido motivo de controversia y haber llamado la atención a la necesidad de cambios en la terapia, hubo una mejor comprensión de las características clínicas y biológicas de la enfermedad, acompañada de formas nuevas y efectivas de tratamiento que generaron el resultado deseado.

Sin perjuicio de lo anterior, las preocupaciones expresadas por los doctores Esserman, Thompson y Reid plantean una pregunta importante sobre nuestra comprensión de la biología del DCIS. Los estudios retrospectivos de seguimiento a largo plazo descritos en detalle en el Capítulo 11 mostraron que sin tratamiento después de una biopsia, cerca del 40 % de los pacientes con DCIS de bajo grado desarrollaron carcinoma invasivo. Entre la gran mayoría de pacientes que queda, la ausencia de carcinoma invasivo subsecuente puede haberse debido a la remoción completa del DCIS en la muestra diagnóstica de biopsia en algunos casos. No obstante, en otros es posible que el DCIS se haya mantenido inactivo, ya sea no logrando desarrollar la capacidad de invadir y hacer metástasis o en realidad retrocediendo, tal vez hasta la extinción.

Los datos de dos estudios que involucran un total de 38 mujeres con DCIS micropapilar, papilar y cribiforme, son en particular relevantes para este asunto.^{35,36} El DCIS que antes no era tenido en cuenta en estos casos, se encontró en el transcurso de la revisión de biopsias mamarias que habían sido diagnosticadas originalmente como benignas, circunstancia que confirma la naturaleza de bajo grado de la mayoría de lesiones. Con el seguimiento que oscila entre los 21,6 años y los 30 años,³⁶ respectivamente, se encontró carcinoma invasivo en 16 (48 %) del total combinado de 38 pacientes. En este último estudio,³⁶ la frecuencia del carcinoma subsecuente fue 9,1 veces lo esperado, con un 95 % de CI de 4.73 a 17.5. Una tercera revisión más reciente de biopsias clasificadas como benignas encontró 13 casos de DCIS no reconocido antes (grado bajo 4, grado intermedio 6 y grado alto 3).³⁷ En el transcurso del seguimiento, el carcinoma invasivo ipsilateral subsecuente fue diagnosticado en 6 de los 13 pacientes (46 %) después de los intervalos de 4 a 18 años. En este estudio, el cociente de probabilidades de desarrollar carcinoma invasivo en mujeres con DCIS cuando se comparó con mujeres que tienen enfermedad mamaria no proliferativa fue de 13.5, con un 95 % de CI de 3.7 a 49.7.

También hay disponible un número de estudios prospectivos de pacientes con DCIS que no tenían tratamiento después de una biopsia. Los estudios difieren de los estudios retrospectivos anteriores en dos aspectos importantes: 1) dado que se sabe que los pacientes tienen DCIS y fueron monitoreados clínicamente después de la biopsia inicial, se investigaron nuevas anomalías con prontitud; y 2) el seguimiento clínico reportado rara vez excedió los 5 años.

Dos estudios describieron a pacientes seleccionados con DCIS clínicamente oculto que fue detectado mediante mamografía. En uno se hizo seguimiento a 70 pacientes durante un promedio de 47 meses después que se diagnosticara DCIS mediante biopsia.³⁸ Entre las lesiones de DCIS, el 51 % tuvo un componente tipo comedo (de alto grado) y el 29 fue con predominancia DCIS tipo comedo. Durante el transcurso del seguimiento, se detectaron carcinomas invasivos en 3

(4.3%) paciente, y se encontraron 8 (11.4) con evidencias más profundas de DCIS. Otro reporte que describe un grupo seleccionado de pacientes con DCIS no tratados incluía a 59 mujeres.³⁹ Durante un seguimiento promedio de 37 meses, se detectó carcinoma invasivo en 4 (6.8 %) y DCIS adicional en 6 (10.9).

Existen dos estudios notables con base en la población de mujeres con DCIS que no tuvieron tratamiento después de una biopsia diagnóstica. Una serie constaba de 112 pacientes con un seguimiento promedio de 53 meses durante los cuales se detectaron 5 (4,4%) carcinomas invasivos y 19 (17%) casos de DCIS.⁴⁰ Un estudio más pequeño de 21 pacientes describió el hallazgo de carcinoma invasivo en 3 (14,3%) pacientes durante un seguimiento promedio de 7 años.⁴¹

Finalmente, se pueden citar dos estudios prospectivos de mujeres, detectados mediante análisis de mamografía. En un reporte, 38 mujeres con DCIS cribiforme predominantemente de bajo grado tuvieron seguimiento durante un periodo promedio de 60 meses, tiempo durante el cual 2 (5%) resultaron tener carcinoma invasivo y 3 (8) tuvieron DCIS.⁴² El otro reporte describió la detección de carcinoma invasivo en 1 de 28 (3.8 %) mujeres y DCIS en otras 4 (14.3) durante un seguimiento promedio de 38 meses.⁴³

Las consecuencias de un monitoreo clínico y un seguimiento corto en los estudios prospectivos anteriores son significativas. En todos los casos, se detectó DCIS subsecuente con mayor frecuencia que el carcinoma invasivo. Si los pacientes no habían sido monitoreados de cerca, es muy probable que muchos de los que posteriormente resultaron tener DCIS hubieran desarrollado carcinoma invasivo en los años subsecuentes. En realidad, es preocupante que la frecuencia de carcinoma invasivo era muy alta (3.6 % a 6.8) después de un seguimiento promedio de solo 5 años o menos, en pacientes que se sabía tenían DCIS. Esto sugiere que por lo menos algunas de estas mujeres pueden haber albergado carcinoma invasivo cuando se detectó DCIS por primera vez y/o que puede haber evolución de DCIS a invasión de manera muy rápida. En cualquier caso, ninguno de los estudios prospectivos precedentes puede ser citado como evidencia en favor de la propuesta para eliminar la palabra “carcinoma” del DCIS, o en respaldo a un plan de “tratamiento” basado en el seguimiento clínico que subestima el potencial de DCIS para dar inicio al carcinoma invasivo.

En vista de las evidencias anteriores y otros datos presentados en el Capítulo 11, hay una necesidad urgente por comprender de mejor manera los factores involucrados en la biología de DCIS no tratado, en especial las variantes de bajo grado de la enfermedad. Es evidente que esto involucrará los estudios moleculares intensivos, incluyendo el perfil de expresión genética de DCIS y las lesiones de carcinoma ductal invasivo, aunque es importante no pasar por alto el papel que el entorno de “acogida” puede desempeñar al modular la evolución de DCIS. Como se observó antes, el mismo asunto atañe al LCIS y, a pesar de más de una década de investigación, aún no hay una guía confiable para predecir la probabilidad de que el carcinoma invasivo aparecerá en un paciente particular con LCIS clásico. *Suprimir la palabra “carcinoma” del DCIS no resolverá el problema fundamental. Comprender el riesgo asociado con no lograr tratar de manera adecuada*

un DCIS de bajo grado es tal vez una falsa sensación de seguridad, lo cual podría causar un daño significativo.

¿EL CARCINOMA DUCTAL INVASIVO, NOS, TIENE FUTURO?

La publicación de la Organización Mundial de la Salud (WHO) del año 2012 sobre la clasificación del carcinoma mamario reemplaza el término de “carcinoma ductal invasivo, NOS”, por “carcinoma invasivo de ningún tipo específico”, pues la palabra “ductal” en este contexto “...perpetúa el concepto tradicional, pero incorrecto de que estos tumores se derivan de forma exclusiva del epitelio ductal mamario en distinción a los carcinomas lobulares, los cuales se consideraba se habían originado en el interior de los lóbulos, por lo cual tampoco hay evidencia”.⁴⁴ El pensamiento confuso de los autores del libro de la WHO que hicieron estas afirmaciones se manifiesta con el hecho de que conservaron términos como DCIS, hiperplasia ductal atípica y carcinoma invasivo lobular. Nosotros no estamos convencidos de que haya mérito para el cambio propuesto. Como se observó en el Capítulo 12, a menos que se afirme lo contrario, el término “carcinoma ductal invasivo”, como se usó en este libro, se refiere al carcinoma ductal invasivo, NOS.

Esta propuesta errónea genera una pregunta importante sobre el origen microanatómico preciso de distintas lesiones incluidas bajo el encabezamiento general del carcinoma ductal invasivo, NOS. El sistema ductal es una serie compleja de túbulos con ramificaciones que se extienden desde los ductos intralobulares hacia los ductos lactíferos mayores que terminan en el pezón. Mientras el extremo del pezón es delimitado histológicamente por una unión escamocolumnar, el punto en el cual termina el epitelio ductular terminal y empieza el epitelio glandular secretor tiene una definición menos clara. En realidad, esta unión parece ser algo lábil y sujeta a cambios inducidos por factores fisiológicos y/o proliferativos. Aunque es posible que un pequeño porcentaje de lesiones hoy categorizadas como carcinoma ductal invasivo (NOS) se originen en el epitelio que puede tener atributos asociados con el epitelio lobular secretor, no se ha demostrado una base confiable para distinguir este subgrupo de carcinomas.

Este asunto es confundido con la capacidad de algunos carcinomas *in situ* que están clasificados como DCIS y crecen al interior del compartimiento glandular de los lóbulos, un proceso denominado “cancerización lobular”. Al contrario, los carcinomas *in situ* que se originan en el epitelio glandular de los lóbulos, LCIS, se pueden extender hacia el interior de los conductos, ya sea como una proliferación sólida que caracteriza a los LCIS floridos y pleomórficos o como las células dispersas encontradas en la “propagación pagetoide”. Cuando se encuentra cualquiera de estas situaciones, la clasificación del carcinoma *in situ* (y el carcinoma invasivo si está presente) está basada en las características histológicas de la lesión, no en su distribución microanatómica.

A pesar de los argumentos anteriores, el hecho de que casi el 75 % de los carcinomas mamarios están clasificados como carcinomas ductales invasivos, NOS, es perturbador ya que dentro de esta amplia categoría están los subgrupos de tumores con apariencias histológicas similares que muestran atributos clínicos diversos. La heterogeneidad genética de

estos tumores se ha convertido en el sujeto de intensas investigaciones, en especial en la década pasada, conllevando a la identificación de los subtipos moleculares basados en los perfiles de expresión genética para receptores de estrógeno (ER), HER2, receptor de factor de crecimiento epidérmico (EGFR), citoqueratinas (CK) y otros marcadores. En la actualidad, los subtipos basados en la expresión de estos marcadores se denominan luminales, similares a los basales, ricos en HER2, apocrinos moleculares y bajos en claudina. La complejidad de este enfoque a la clasificación se manifiesta cuando un subgrupo de carcinomas ductales invasivos, NOS, se clasifica de acuerdo con más de un subtipo molecular. Esto se ilustra con el reporte realizado por Lu *et al.*,⁴⁵ quienes estudiaron la expresión de los subtipos de claudina en los carcinomas invasivos de alto grado. Las claudinas son un grupo de proteínas que juegan un papel importante en mantener ajustadas las uniones intercelulares. Los investigadores encontraron una correlación significativa entre la expresión de claudinas específicas y subtipos moleculares particulares de carcinomas mamarios (similares a los basales, luminales, etc.). Además, se detectaron bajos niveles de expresión para las claudinas 1, 3, 4, 7 y 8 en 30 de 226 (14%) de los tumores (denominados “bajos en claudina”), 77 de los cuales eran similares a los basales. Cuando se compararon con los pacientes con carcinomas similares a los basales “sin claudina baja”, aquellos con “carcinomas de claudina baja” tuvieron una supervivencia significativamente peor libre de recurrencia.

Cabe destacar que los atributos que definen a algunos de estos subtipos moleculares entre los tumores clasificados como carcinoma ductal invasivo, NOS, también están asociados con tipos especiales de carcinoma mamario que están definidos por sus características clínicas e histológicas distintivas.⁴⁶ Por ejemplo, el subtipo similar a los basales caracterizado como ER(-), PR(-), HER2(-). CK5/6(+), el cual está asociado con un pronóstico relativamente desfavorable entre los carcinomas ductales invasivos, NOS, también se encuentra en los carcinomas secretores, medulares y quísticos adenoides pronósticamente favorables. La naturaleza no específica relativa de las subclasificaciones del carcinoma ductal invasivo, NOS, basada en estos perfiles de expresión genética, se resalta con la asociación de los mismos atributos similares a los basales con tipos especiales lobulares pleomórficos y metaplásicos de carcinoma mamario clínicamente más agresivos.

A pesar de estos patrones con superposición de expresión genética entre los subgrupos de carcinoma ductal invasivo, NOS, y algunos tipos histológicos especiales de carcinoma mamario ilustrados por los ejemplos anteriores, el perfil de expresión genética revela diferencias genómicas importantes y distintivas como el aumento de genes involucrados en la respuesta inmune en los carcinomas medulares⁴⁷ y la disminución de genes involucrados en la migración y proliferación celular en los carcinomas quísticos adenoides.⁴⁸

Como lo observó Steensma,⁴⁹ “esta es la era de los sondeos masivos de genoma, por lo menos durante algún tiempo”. El perfil de expresión genética en realidad está en pañales y es muy probable que conduzca a descubrimientos importantes y duraderos en el futuro. El hallazgo reciente de que los carcinomas que surgen en diferentes sistemas de órganos comparten ciertas alteraciones genómicas⁵⁰ tiene implicaciones

terapéuticas importantes. Es razonable predecir que los estudios genómicos de modo ocasional conllevarán a la estratificación de carcinomas NOS ductales invasivos, en subgrupos clínicamente significativos. Mientras tanto, cambiar el nombre de este grupo de neoplasmas sin una base científica sólida solo causará confusión sin mejorar nuestra comprensión de la enfermedad. Con un poco de paciencia, tal vez los avances en la genómica del carcinoma mamario se encargarán del problema.

Paul P. Rosen, MD

REFERENCIAS

- Roy JE, Hunt JL. Detection and classification of diagnostic discrepancies (errors) in surgical pathology. *Adv Anat Pathol* 2010;17:359–365.
- Smith ML, Raab SS. Directed peer review in surgical pathology. *Adv Anat Pathol* 2012;19:331–337.
- Raab SS, Swain J, Smith N, et al. Quality and patient safety in the diagnosis of breast cancer. *ClinBiochem* 2013, <http://dx.org/10.1016/j.clinbiochem.2013.04.024>.
- Renshaw AA, Gould EW. Measuring errors in surgical pathology in real-life practice. Defining what does and does not matter. *Am J Clin Pathol* 2007;127:144–152.
- Owens SR, Dhir R, Yousef SA, et al. The development and testing of a laboratory information system-driven tool for pre-sign-out quality assurance of random surgical pathology reports. *Am J Clin Pathol* 2010;133:836–841.
- Leslie KO, Fechner RE, Kempson RL. Second opinions in surgical pathology. *Am J Clin Pathol* 1996;106:S58–S64.
- Epstein JL, Walsh PC, Sanfilippo F. Clinical and cost impact of second-opinion Pathology. Review of prostate biopsies prior to radical prostatectomy. *Am J Surg Pathol* 1996;20:851–857.
- Brimo F, Schultz L, Epstein JL. The value of mandatory second opinion review of prostate needle biopsy interpretation before radical prostatectomy. *J Urol* 2010;184:126–130.
- Abt AB, Abt LG, Oly GJ. The effect of interinstitution anatomic pathology consultation on patient care. *Arch Pathol Lab Med* 1995;119:514–517.
- Manion E, Cohen MB, Weydert J. Mandatory second opinion in surgical pathology referral material: clinical consequences of major disagreements. *Am J Surg Pathol* 2008;32:732–737.
- Swapp RE, Aubry MC, Salomão DR, et al. Outside case review of surgical pathology for referred patients. *Arch Pathol Lab Med* 2013;137:233–240.
- Perkins C, Balma D, Garcia R, et al. Why current breast pathology practices must be evaluated. A Susan G. Komen for the Cure white paper: June 2006. *Breast J* 2007;5:443–447.
- Staradub VL, Messenger KA, Hao N, et al. Changes in breast cancer therapy because of pathology second opinions. *Ann Surg Oncol* 2002;9:982–987.
- Landro L. What if the doctor is wrong? *The Wall Street J* Jan 17, 2012.
- Rosen PP. Review of 'outside' pathology before treatment should be mandatory. *Am J Surg Pathol* 2002;26:1235–1240.
- Allen TC. Second opinions: pathologists' preventive medicine. *Arch Pathol Lab Med* 2013;137:310–311.
- Ross JS. Multigene classifiers, prognostic factors, and predictors of breast cancer clinical outcome. *Adv Anat Pathol* 2009;16:204–215.
- Cianfrocca M, Gradishar W. New molecular classification of breast cancer. *CA Cancer J Clin* 2009;59:303–313.
- Geyer FC, Reis-Filho JS. Microarray-based gene expression profiling as a clinical tool for breast cancer management: are we there yet? *Int J Surg Pathol* 2009;17:285–302.
- Schnitt, SJ. Classification and prognosis of invasive breast cancer: from morphology to molecular taxonomy. *Mod Pathol* 2010;23:S60–S64.
- Rakha EA, Reis-Filho JS, Baehner F, et al. Breast cancer prognostic classification in the molecular era: the role of histological grade. *Breast Cancer Res* 2010;12:207.
- Rakha EA, Ellis IO. Modern classification of breast cancer: should we stick with morphology or convert to molecular profile characteristics. *Adv Anat Pathol* 2011;18:255–267.
- Tamimi RM, Colditz GA, Hazra A, et al. Traditional breast cancer risk factors in relation to molecular subtypes of breast cancer. *Breast Cancer Res Treat* 2011;131:159–167.
- Sotiriou C, Wirapati P, Loi S, et al. Gene expression profiling in breast cancer: understanding the molecular basis of histologic grade to improve prognosis. *J Natl Cancer Inst* 2006;98:262–272.
- Berry DA, Cronin KA, Plevritis SK, et al. Effect of screening and adjuvant therapy on mortality from breast cancer. *NEJM* 2005;353:1784–1792.
- Ballard-Barbash R, Taplin SH, Yankaskas BC, et al. Breast Cancer Surveillance Consortium: a national mammography screening and outcomes database. *AJR Am J Roentgenol* 1997;169:1001–1008.
- Tabar L, Vitak B, Chen HH, et al. The Swedish Two-County Trial twenty years later: updated mortality results and new insights from long-term follow-up. *Radiol Clin North Am* 2000;38:625–651.
- Miller AB, To T, Baines CJ, et al. Canadian National Breast Screening Study-2: 13-year results of a randomized trial in women aged 50-59 years. *J Natl Cancer Inst* 2000;92:1490–1499.
- Nyström L, Andersson I, Bjurstam N, et al. Long-term effects of mammography screening: updated overview of the Swedish randomized trials. *Lancet* 2002;359:909–919.
- Kalager M, Zelen M, Langmark F, et al. Effect of screening mammography on breast-cancer mortality in Norway. *NEJM* 2010;363:1203–1210.
- Welch HG, Black WC. Overdiagnosis in cancer. *JNCI* 2010;102:605–613.
- Esserman L, Shieh Y, Thompson I. Rethinking screening for breast cancer and prostate cancer. *JAMA* 2009;302:1685–1692.
- The National Lung Screening Trial Research Team. Reduced lung-cancer mortality with low-dose computed tomographic screening. *NEJM* 2011;365:395–409.
- Esserman LJ, Thompson IM Jr, Reid, B. Overdiagnosis and overtreatment in cancer. An opportunity for improvement. *JAMA* 2013;310:797–798.
- Betsill WL Jr, Rosen PP, Lieberman PH, et al. Intraductal carcinoma. Long-term follow-up after treatment by biopsy alone. *JAMA* 1978;239:1863–1869.
- Page DL, Dupont WD, Rogers LW, et al. Continued local recurrence of carcinoma 15-25 years after a diagnosis of low grade ductal carcinoma in situ of the breast treated by biopsy only. *Cancer* 1982;49:751–758.
- Collins LC, Tamimi RM, Baer HJ, et al. Outcome of patients with ductal carcinoma in situ untreated after a diagnostic biopsy: results from the Nurses' Health Study. *Cancer* 2005;103:1778–1784.
- Schwartz GF, Finkel GC, Garcia JC, et al. Subclinical ductal carcinoma in situ of the breast. *Cancer* 1992;70:2468–2474.
- Hetelekidis S, Collins L, Silver B, et al. Predictors of local recurrence following excision alone for ductal carcinoma in situ. *Cancer* 1999;85:427–431.
- Ottesen GL, Graversen HP, Blichert-Toft M, et al. Ductal carcinoma in situ of the female breast. Short-term results of a prospective nationwide study. *Am J Surg Pathol* 1992;16:1183–1196.
- Ringberg A, Andersson I, Aspegren K, et al. Breast carcinoma in situ in 167 women—incidence, mode of presentation, therapy, and follow-up. *Eur J Surg Oncol* 1991;17:466–476.
- Arnesson L-G, Smeds S, Fagerberg G, et al. Follow-up of two treatment modalities for ductal carcinoma in situ of the female breast. *Br J Surg* 1989;76:672–675.
- Carpenter R, Boulter PS, Cooke T, et al. Management of screen-detected ductal carcinoma in situ of the female breast. *Br J Surg* 1989;76:564–567.
- Collins LC, O'Malley F, Visscher D, et al. Encapsulated papillary carcinoma. In: Lakhani SR, Ellis IO, Schnitt SJ, et al., eds. *WHO classification of tumours of the breast (IARC WHO Classification of Tumours, vol. 4)*. 4th ed. Lyon: World Health Organization-IARC, 2012.
- Lu, S, Singh K, Mangray S, et al. Claudin expression in high-grade invasive ductal carcinoma of the breast: Correlation with the molecular subtype. *Mod Pathol* 2013;26:485–495.
- Weigelt B, Geyer FC, Reis-Filho JS. Histological types of breast cancer: how special are they? *Mol Oncol* 2010;4:192–208.
- Bertucci F, Adelaide J, Debono S, et al. Gene expression profiling shows medullary breast cancer is a subgroup of basal breast cancers. *Cancer Res* 2006;66:4636–4644.
- Weigelt B, Horlings HM, Kreike B, et al. Refinement of breast cancer classification by molecular characterization of histological special types. *J Pathol* 2008;216:141–150.
- Steensma DP. The beginning of the end of the beginning in cancer genomics. *NEJM* 2013;368:2138–2140.
- The Cancer Genome Atlas Research Network. Integrated genomic characterization of endometrial carcinoma. *Nature* 2013;497:67–73.

Anormalidades del desarrollo y crecimiento mamario

SYED A. HODA

Las alteraciones en el crecimiento y el desarrollo mamario pueden resultar en una gran variedad de anomalías morfológicas. La mayoría de tales alteraciones tienen bases genéticas que siguen siendo, aún, en gran parte, desconocidas.

HIPOPLASIA Y AMASTIA

La forma más extrema de la hipoplasia mamaria (Griego. *hypo*: deficiente, *plasis*: moldeado) es la amastia (GK. *a*: sin, *mastos*: mama), es decir, el fracaso de una o ambas mamas, incluyendo el pezón, para su desarrollo.^{1,2} Como una de las anomalías del desarrollo menos comunes, la amastia se encuentra con más frecuencia en mujeres que en varones. La amastia familiar se ha documentado en los casos en que un hermano y hermana³ y madre e hija⁴ han sido afectados. Puede acompañarse por defectos del desarrollo del hombro ipsilateral, mama o brazo.⁵ La amastia se ha reportado en el defecto genético complejo de *displasia ectodérmica acrorenal con el síndrome de diabetes lipotrófica*.⁶ Además de la amastia, las anomalías de desarrollo en estas mujeres jóvenes incluyen hipodontia y defectos esqueléticos y renales.

La hipoplasia mamaria puede ocurrir como un defecto congénito o adquirido y puede ser unilateral o bilateral. Un diagnóstico de la hipoplasia unilateral puede hacerse si hay una diferencia sustancial en el tamaño de las mamas que supera con creces la asimetría leve y la mama más grande no es macromástica. El tejido mamario hipoplásico consta de estroma fibroso y estructuras ductales sin diferenciación acinar (Fig. 2.1)

La hipoplasia mamaria ipsilateral se ha reportado junto con el nevo de Becker, una lesión unilateral hiperpigmentada peluda,^{7,8} aunque las anomalías de la mama no fueron descritas en el informe original por Becker,⁹ un dermatólogo norteamericano. También se ha divulgado la concurrente hipoplasia del músculo ipsilateral del músculo pectoral mayor.¹⁰ Las lesiones pigmentadas y el acompañamiento de hipoplasia mamaria ocurren en hombres y mujeres.¹¹ Los altos niveles del receptor de andrógeno (AR) se han detectado en los nevos de Becker,^{7,12} pero no en la piel del pecho contralateral no afectado.⁷

La hipoplasia o aplasia de la glándula mamaria y la hipoplasia de los pezones ocurre en el *síndrome cubital mamario*, una anomalía genética familiar con herencia autosómica dominante¹³⁻¹⁵ causada por mutaciones en el gen *TBX3*. El último controla los factores de transcripción T-box,¹⁶ que son importantes en la morfogénesis de múltiples órganos.¹⁷

Los defectos comúnmente asociados incluyen anomalías esqueléticas que afectan los rayos cubitales de las manos, hipoplasia de las glándulas apocrinas y anomalías genitales en los hombres. El síndrome de *Poland*, nombrado así en honor de Sir. Alfred Poland, un cirujano en el Guy's Hospital de Londres, incluye graves defectos congénitos del pecho y del brazo combinado con hipoplasia mamaria, amastia o atelia.¹⁸ El carcinoma puede surgir en el seno hipoplásico de las mujeres con síndrome de Poland.^{19,20}

La hipoplasia mamaria también ocurre en el *síndrome de Turner*, nombrado así en honor de Henry Turner, un endocrinólogo estadounidense y en la hiperplasia suprarrenal congénita. La hipoplasia familiar de los pezones y atelia (GK. *a*: sin, *thelos*: pezón) asociada a hipoplasia mamaria se ha descrito en un padre y sus hijas.²¹ Hosokawa *et al.*,²² describieron la ocurrencia de un quiste escamoso subcutáneo en el sitio de atelia unilateral, lo que sugiere que la lesión quística surgió de un pezón mal desarrollado.

La *hipoplasia mamaria adquirida* se ha observado en las mujeres que recibieron la irradiación de la región mamaria en la infancia o niñez.^{23,24} El motivo clínico más frecuente de radiación en este grupo de edad era el tratamiento de hemangiomas cutáneos. El grado de hipoplasia estaba directamente relacionado con la dosis de radiación. La atrofia unilateral de una mama previamente normal asociada con la mononucleosis infecciosa se ha descrito en una joven de 17 años de edad.²⁵ La biopsia reveló un tejido mamario "normal". La supresión quirúrgica del brote de la mama prepuberal, que crece en el desarrollo mamario precoz y temprano, resultará en hipoplasia mamaria o amastia retirando parte o todo el anclaje materno infantil. Se ha reportado la ocurrencia del carcinoma originado en una mama hipomástica irradiada.²⁶

MACROMASTIA

Varios tipos de crecimiento excesivo de la mama, según lo determinado por el volumen y peso, se han descrito como formas de macromastia (GK. *macro*: grande, *mastos*: mama). Ha sido sugerido que la macromastia, también se denomina gigantomastia (GK. *gigantikos*: gigante) y debe definirse como el tejido mamario excesivo que aporta más del 3% del peso corporal total de la paciente.²⁷ El peso mamario se estima en 1 g/cm³, pero puede ser bastante variable, siendo principalmente dependiente de la densidad.

La *macromastia adolescente* se produce como consecuencia del crecimiento progresivo durante 1 o 2 años durante

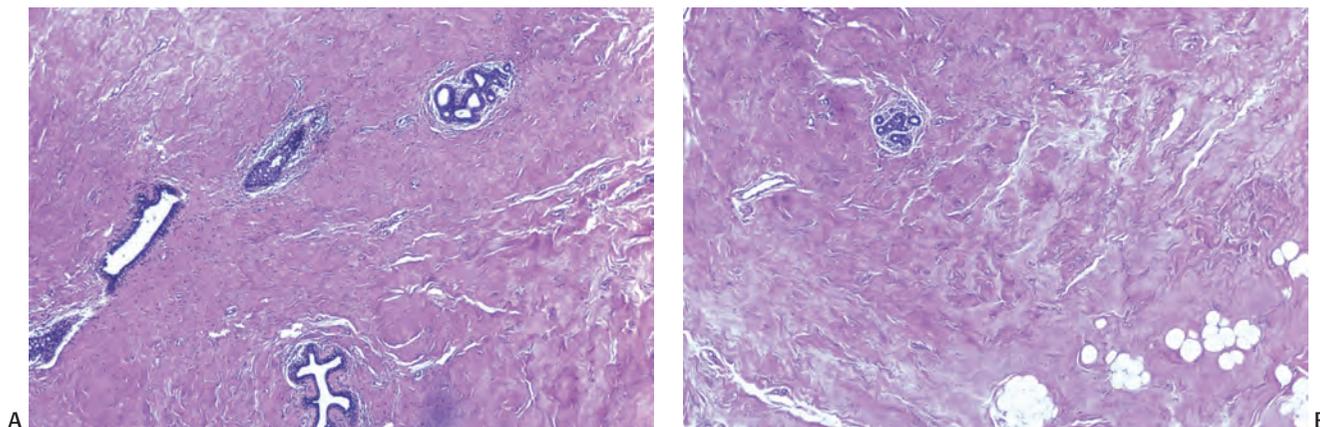


FIG. 2.1. Hipoplasia mamaria. Tejido de mama de una mujer de 23 años de edad con hipoplasia unilateral. **A:** Los conductos que se asemejan a la mama prepuberal en estroma de colágeno. **B:** Diferenciación lobular mínima.

la adolescencia, resultando en el tamaño de las mamas que supera los límites normales. Las mamas no disminuyen de tamaño en los años subsiguientes y la cirugía de reducción mamaria es invariablemente necesaria. Aunque la condición es por lo general relativamente simétrica, hay casos en que hay considerable disparidad en el tamaño de las mamas. El examen histológico revela grasa y colágeno estromal grandemente aumentados (Fig. 2.2). La hiperplasia del epitelio de los conductos está presente en una minoría de casos.²⁸ La hiperplasia estromal pseudoangiomatosa (PASH) es evidente en algunos de estos individuos. Las células del estroma en una instancia de macromastia adolescente, que aparece en las ilustraciones publicadas de PASH, carecía de receptores de estrógeno (ER), pero eran positivas para receptor de progesterona.²⁹ Los ensayos bioquímicos ER fueron negativos en los tejidos de una serie de 25 pacientes (17 a 77 años de edad) que tenían macromastia no asociada con el embarazo.³⁰

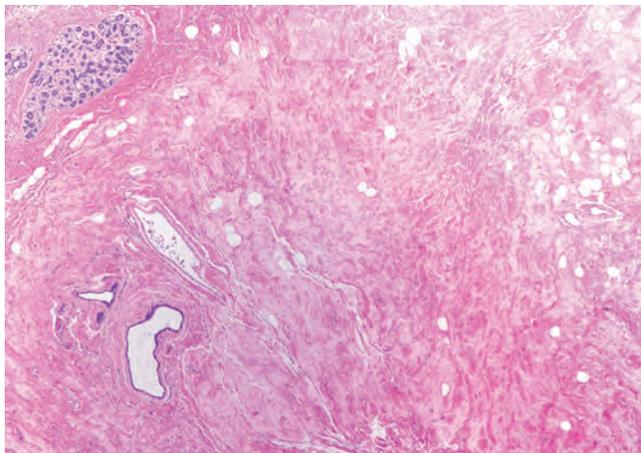


FIG. 2.2. Macromastia adulta. Un área amplia de estroma interlobular moderadamente edematoso que rodea un lóbulo normal (superior izquierda) y un conducto. Los hallazgos histopatológicos son menos espectaculares que la apariencia clínica.

La *macromastia grávida* (GK. *grávido*: pesado) se desarrolla rápidamente, poco después del inicio de la gestación en el individuo afectado.³¹⁻³³ Se produce en menos de 0.01% de los embarazos.³¹ La etiología es desconocida. Su inicio muy temprano en el embarazo en algunos casos ha implicado la gonadotropina coriónica humana, posiblemente a través de un mecanismo de hipersensibilidad. El sexo fetal no parece ser un factor. La mayoría de las mujeres son primíparas, pero en algunos individuos la macromastia no se produce hasta un segundo o tercer embarazo.^{31,33,34} Una vez establecida, la condición es probable a repetirse en embarazos sucesivos, incluso si el embarazo termina en un aborto espontáneo. La probabilidad de recurrencia disminuye mediante la mamoplastia, pero algunas pacientes han requerido más cirugías para la regeneración del tejido de la mama después de la mastectomía.^{33,35} En un caso, la macromastia grávida implicó mamas axilares bilaterales y una mama ectópica torácica, así como ambas glándulas normalmente situadas.³⁶

Una variedad de cambios histopatológicos se han reportado en la macromastia grávida. Leis *et al.*,³⁴ describieron un caso en el que el estroma exhibió una “fibrosis marcada, con bandas de tejido colagenoso denso y engrosamiento del tejido fibroso intralobular”. El engrosamiento de las membranas basales fue observado, mientras que “los conductos y acinos demostraron un epitelio de dos capas con células cuboidales aparentemente inactivas”. La fibrosis y colagenización también fueron observadas por Beischer *et al.*,³¹ y por Kullander.³⁷ Otros han reportado fibroadenomas^{35,38} e hiperplasia lactante.³⁹ Varios autores han comentado sobre la presencia de vasos linfáticos dilatados en el tejido mamario. PASH es de modo frecuente una característica prominente que es evidente en retrospectiva en ilustraciones publicadas,⁴⁰ aunque la condición no fue descrita por este término en los informes (véase el Capítulo 38). El pseudohiperparatiroidismo se ha asociado con macromastia grávida.⁴⁰ La mastectomía resulta en la remisión inmediata de la hipercalcemia. En raras ocasiones, la presentación clínica de condiciones neoplásicas como angiosarcoma o linfoma en la mama, puede imitar la macromastia grávida.

La mastectomía o reducción de mamas por lo general se lleva a cabo después del parto, para mitigar los efectos incapacitantes de macromastia grávida, incluyendo el dolor, la depresión y, en algunos casos, función pulmonar alterada. La necrosis de la piel o parénquima complicada por infección o sangrado puede requerir mastectomía durante el embarazo. El concepto que las alteraciones hormonales contribuyen al desarrollo de macromastia grávida, ha llevado a intentos de tratamiento endocrino, aunque ninguno ha sido uniformemente eficaz. No ha habido constantes alteraciones hormonales en las pacientes que fueron estudiadas y parece probable que el problema fundamental reside en la capacidad de respuesta anormal de los tejidos de la mama.⁴¹ La bromocriptina, un agonista de la dopamina, se ha administrado, resultando en los niveles de prolactina reducido en algunos casos, pero en inconsistentes respuestas clínicas.^{37,41,42} El tratamiento con tamoxifeno, un modulador selectivo de ER, no fue eficaz en un caso.⁴³

La *macromastia inducida por penicilamina* se ha reportado en los pacientes que reciben a este agente quelante derivado de la penicilina para el tratamiento de la artritis reumatoide;⁴⁴ y el marcado agrandamiento de las mamas o “hipertrofia” se ha observado en las mujeres con la infección del virus de inmunodeficiencia humana después del tratamiento con el indinavir, un inhibidor de proteasa.⁴⁵

TEJIDO ECTÓPICO DE LA MAMA

La línea de leche principal se desarrolla en el embrión humano a las 6 semanas de gestación. Esta línea forma una cresta de ectodermo que se une a las bases de los brotes de los miembros superior e inferior a cada lado desde el tronco ventral medio axilar, hasta las mamas normales y luego inferiormente a las ingles mediales (Fig. 2.4A).⁴⁶ Eventualmente esta cresta se atrofia excepto en la región torácica desde la que el par ortotópico de mamas se originan. Es probable que cualquier persistencia de porciones de la cresta mamaria resulte en el tejido mamario supernumerario. En los seres humanos, la presencia de múltiples mamas, que están presentes en otras especies de mamíferos, puede considerarse como atávico —una reversión evolutiva.

El tejido *mamario supernumerario* puede asumir múltiples formas. Dicho tejido puede ser con o sin tejido glandular, con o sin una areola o como una sola areola. La politelia (*G. polys*: muchos, *thele*: pezón) puede identificarse en el nacimiento; no obstante, el tejido glandular mamario supernumerario llega a ser evidente sólo al logro de la pubertad o con el embarazo.

El *tejido mamario ectópico* (*GK. ektopos*: fuera de lugar) se produce a lo largo de las líneas de leche, extendiéndose bilateralmente. En las mujeres, las extensiones inferiores de las líneas de leche atraviesan la vulva bilateralmente. Un estudio de recién nacidos reveló los pezones supernumerarios o ectópicos en 49 de 2035 lactantes (2.4%).⁴⁷ Los bebés masculinos y femeninos fueron afectados igualmente. Clínicamente, las mamas ectópicas son encontradas en un 1 a 6% de las mujeres y de modo menos frecuente en los hombres.^{46,48-50} Aproximadamente el 6% de casos reportados de mamas ectópicas o pezones supernumerarios tienen una asociación

familiar, al parecer el resultado de uno o más genes autosómicos dominantes que interfieren con la regresión de las crestas mamarias durante la gestación.⁵¹⁻⁵⁴ Se ha reportado la herencia hombre a hombre.⁵⁵ En un caso, la condición consistió en mamas axilares bilaterales limitadas a las mujeres en dos generaciones.⁵³ Otro informe describe a un niño que tenía mamas accesorias en el tórax y el abdomen a lo largo de las líneas de leche y cuya madre también tenía tejido mamario accesorio.⁵¹ Un estudio de 156 pacientes con tejido mamario aberrante diagnosticado en una clínica de dermatología reveló que 18 pacientes (11.5%) tenían un pariente con la misma condición.⁵⁶ Se han reportado otros casos de mamas axilares ectópicas funcionales familiares.⁵⁷

La mayoría de pacientes con tejido ectópico de mamas clínicamente evidente presentan implicación axilar unilateral. Las mamas axilares bilaterales son la segunda presentación más frecuente. Las mamas ectópicas torácicas, abdominales, inguinales y vulvares, aisladas, múltiples, o conjuntamente con el tejido mamario axilar, son mucho menos frecuentes. La politelia se ha asociado con una variedad de anomalías congénitas, comúnmente las del sistema urogenital.⁵⁸ En un estudio de casos y controles, 11 de 166 pacientes pediátricos con anomalías genitourinarias tenían politelia versus 2 de 182 pacientes del grupo control (6.6 vs. 1.1%, $p < 0.05$).⁵⁹ No obstante, esta relación no ha sido confirmada por otros investigadores.⁵⁶ Kenny *et al.*,⁴⁷ encontraron pruebas de ultrasonido de una anomalía renal en solamente 1 de 49 neonatos con pezones ectópicos. Osswald *et al.*,⁵⁷ revisaron estudios reportados de la relación entre el tejido mamario accesorio y diversos síndromes clínicos.

La presentación clínica de las mamas ectópicas es altamente variable. Una glándula mamaria supernumeraria completa con complejo areola-pezón es infrecuente.⁶⁰ La politelia intra-areolar es una forma de mama accesorio en que dos o más pezones, aparecen por lo general deformados o “displásicos”, ocurriendo dentro de la areola.⁶¹ También se ha reportado politelia intra-areolar bilateral con dos pezones en cada seno.⁶² La ocurrencia divulgada de politelia intra-areolar en pacientes con neurofibromatosis⁶³ puede ser el resultado de confundir neurofibromas cutáneos de la piel de la areola con pezones accesorios.⁶⁴

En algunos mamas ectópicos, el tejido glandular es entera o parcialmente reemplazado por grasa y puede ser diagnosticado clínicamente como un lipoma, de modo especial si el pezón y la areola no son evidentes.^{48,65} Cambios fisiológicos pueden ocurrir durante el ciclo menstrual, causando inflamación de la glándula y, en ocasiones, puede ser dolorosos. La lactancia por tejido ectópico de mama se ha reportado durante el embarazo y el periodo postparto.^{46,66} La galactorrea espontánea de una glándula mamaria axilar ectópica con pezón completamente desarrollado fue atribuida a un microadenoma pituitario en una mujer de 28 años de edad.⁶⁷ Su nivel de prolactina del suero disminuyó a la normalidad después del tratamiento con bromocriptina.

Puede confirmarse la presencia de tejido ectópico mamario y las lesiones que se presentan en estos sitios se pueden diagnosticar por aspiración con aguja fina.⁶⁸ Los hallazgos en un frotis de aspiración son variables, dependiendo del

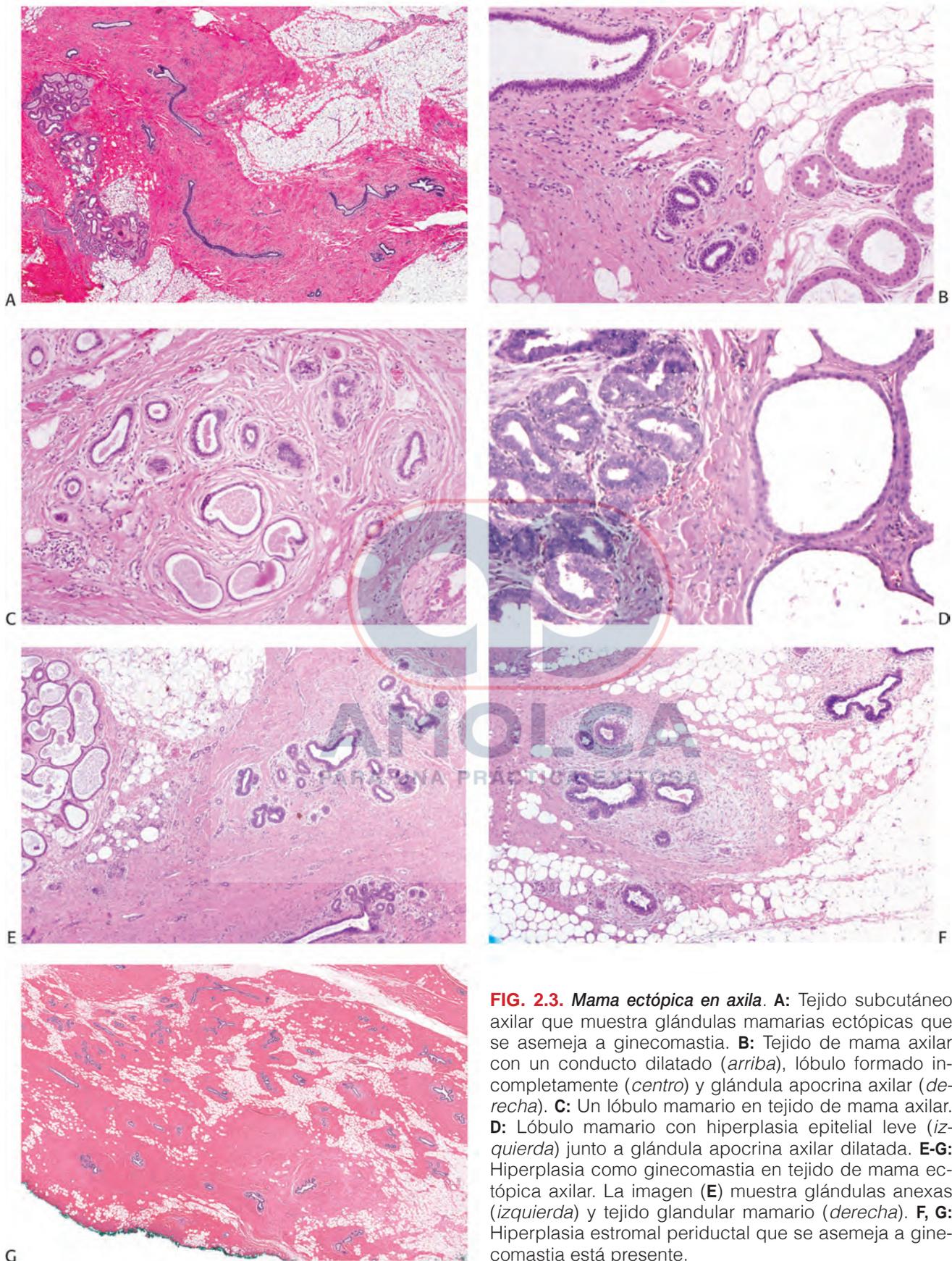


FIG. 2.3. Mama ectópica en axila. **A:** Tejido subcutáneo axilar que muestra glándulas mamarias ectópicas que se asemeja a ginecomastia. **B:** Tejido de mama axilar con un conducto dilatado (*arriba*), lóbulo formado incompletamente (*centro*) y glándula apocrina axilar (*derecha*). **C:** Un lóbulo mamario en tejido de mama axilar. **D:** Lóbulo mamario con hiperplasia epitelial leve (*izquierda*) junto a glándula apocrina axilar dilatada. **E-G:** Hiperplasia como ginecomastia en tejido de mama ectópica axilar. La imagen (**E**) muestra glándulas anexas (*izquierda*) y tejido glandular mamario (*derecha*). **F, G:** Hiperplasia estromal periductal que se asemeja a ginecomastia está presente.

estado del desarrollo de los tejidos. Típicamente hay macizos y hojas de células de conducto uniforme (citológicamente benigno), distribuidas en forma de una sola capa.⁶⁹ La secreción proteica y pequeños grupos de células acinares se encuentran en el aspirado de tejido axilar de una paciente lactante. Las secciones histológicas del tejido ectópico de la mama revelan conductos y estructuras mamarias lobuladas, que pueden mostrar cambios fisiológicos (Fig. 2.3)

Los *pezones ectópicos* (Fig. 2.4B) se encuentran con frecuencia en la mama anterior, por encima o por debajo de la mama normal. La mayoría de ejemplos de pezones ectópicos múltiples (politelia) ocurren a lo largo de la línea de leche sin el desarrollo de una mama. Las mamas ectópicas son más comunes en el lado izquierdo.^{49,60} El examen de 1691 recién nacidos consecutivos en un estudio, reveló pezones ectópicos en 24 de cada 1000 nacidos vivos.⁷⁰ Otros reportaron las frecuencias que van desde 1.7%⁵⁹ a 3.75%.⁴⁹ Hay una serie de informes de politelia, con y sin la ocurrencia familiar, involucrando a hombres y mujeres, asociadas con anomalías congénitas.^{71,72} Un síndrome inusual es la ocurrencia familiar de politelia intra-areolar (pezones divididos displásicos) en mamas hipoplásicas.⁶³ Mehregan⁷³ describió la patología microscópica de 51 ejemplos de pezón ectópico entre 360000 ejemplares de biopsia de piel consecutivos. Los componentes

microscópicos incluyen conductos galactóforos y engrosamiento epidérmico con las estructuras pilosebáceas a veces presentes. Casi todas las muestras incluyen tejido glandular mamario en la dermis profunda (Fig. 2.4C).

Los procesos de enfermedades benignas y malignas que pueden ocurrir en el seno ortotópico, también pueden surgir en el tejido mamario ectópico. El adenoma siringomatoso que ocurre en un pezón supernumerario situado en la pared abdominal fue reportado por Page *et al.*⁷⁴ Una variedad de neoplasmas anaxiales cutáneos, incluyendo siringoma ecrico, tricoepitelioma y carcinoma anaxial microquístico, podría considerarse posiblemente en el diagnóstico diferenciado de tumores benignos glandulares en este escenario. La sospecha de aparición de un carcinoma en la axila de un hombre, en el tejido mamario ectópico, se ha reportado.⁷⁵ La mucinosis nodular se ha descrito en un pezón supernumerario.⁷⁶ El hecho de que el drenaje linfático de tejido ectópico de la mama depende de su ubicación, probablemente explica la presencia del carcinoma metastásico en un nódulo linfático axilar contralateral que se deriva de la infiltración de carcinoma lobular, originado en un accesorio de la glándula mamaria en la pared superior del tórax anterior.⁷⁷ Una discusión completa de carcinoma originado en el tejido mamario ectópico puede encontrarse en el Capítulo 33.



FIG. 2.4. **A:** La "línea de leche". Ubicaciones usuales de pezón ectópico y mama a lo largo de la línea de leche. **B, C:** El pezón ectópico y la mama en la axila. Montículo de piel de pezón ectópico con conducto galactóforo subyacente (*flecha*) (**B**). Porción más profunda de la dermis con conductos galactóforos y un lóbulo (**C**). **D:** Mama ectópica en abdomen superior. Observe el montículo de piel con conductos galactóforos subyacentes y lóbulos.

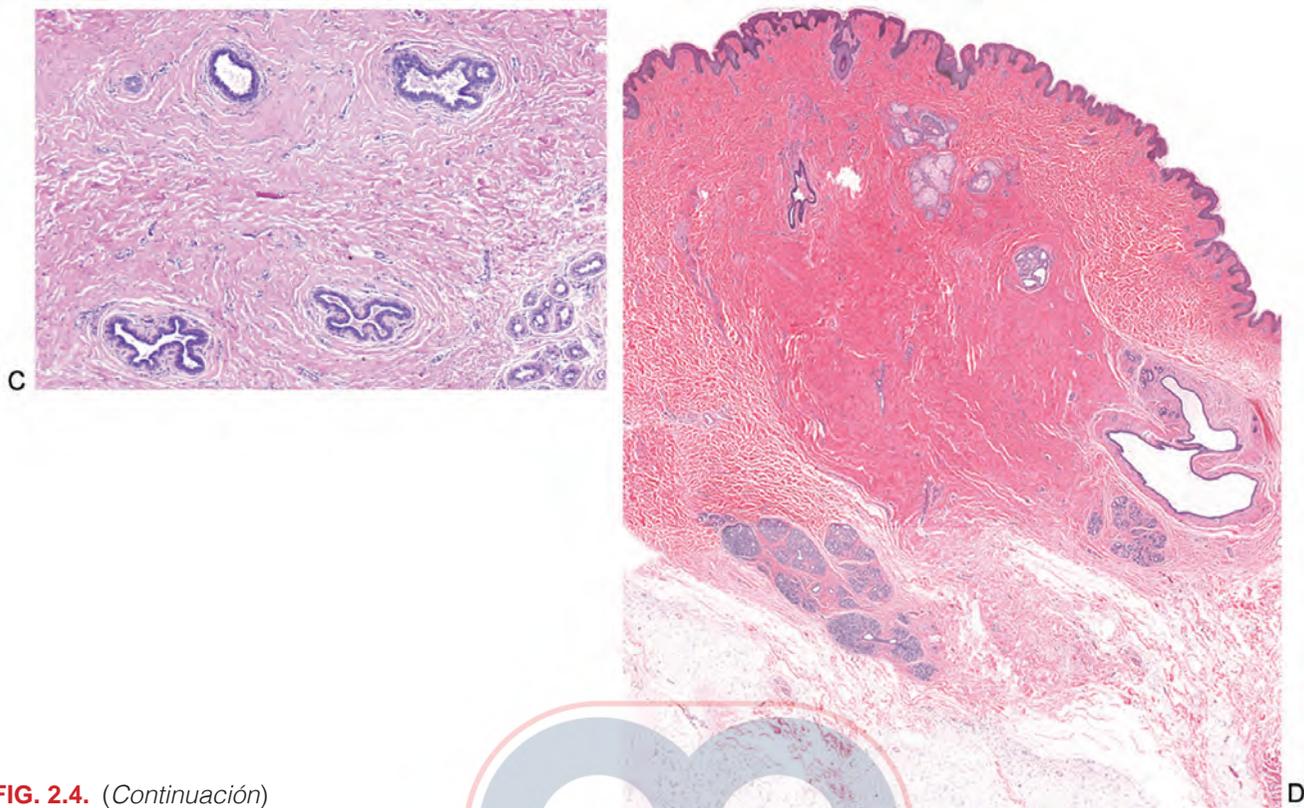


FIG. 2.4. (Continuación)

Se ha presumido que las glándulas como mamarias situadas en la región anogenital, específicamente en el surco entre los labios menores y mayores, que se han considerado hasta ahora para representar vestigios de las crestas de leche, en realidad pueden encarnar a un componente normal de la región; no obstante, esta distinción puede ser solo de interés académico, dado que todas las lesiones que se presentan en estas glándulas se asemejan a sus contrapartes mamarias.⁷⁸

TEJIDO MAMARIO ABERRANTE

El *tejido mamario aberrante* (Latín. *aberrans*: anormal) se define como el parénquima glandular mamario encontrado en la región, pero más allá, de la medida anatómica normal de las mamas y la línea de leche. Los conductos y los lóbulos que conforman la mama aberrante son estructuralmente normales, pero no están organizados, así como las mamas normales o supernumerarias. La mama aberrante está, por definición, anatómicamente separada del sistema de conductos de la mama y difiere en este sentido de extensiones periféricas de la mama.⁷⁹ El tejido mamario aberrante no forma un pezón ni la areola; por lo general no es clínicamente evidente, a menos que se convierta el lugar de un proceso patológico o cambios fisiológicos tales como hiperplasia lactacional (véase Capítulo 33).

La presencia de tejidos mamaros heterotópicos (GK. *heteros*: otros, *topos*: lugar) fuera de la cresta de leche ventralmente ubicada, tales como en la cara, no puede explicarse simplemente por la persistencia de la cresta, pero puede ser el resultado de desplazamiento o migración del anclaje de la cresta de leche. Si embriológicamente existe confusión, se ha

documentado bien la presencia de un pezón ectópico en la suela del pie derecho.⁸⁰ La teoría de la migración explicaría la inclusión epitelial de tipo de mama heterotópica en el tejido atrial del corazón nativo, quirúrgicamente explantado del receptor de un trasplante de 72 años de edad.⁸¹

LA MAMA TRANSEXUAL

La conversión transexual mujer a hombre implica la administración de andrógenos prolongada, que por lo general comienza antes de la mastectomía. En comparación con el tejido mamario femenino normal de las operaciones de mamoplastia de reducción, la mama tratada con andrógenos tenía calcificaciones más frecuentes.⁸² El tejido mamario muestra colagenización estromal y atrofia de las estructuras ductales-lobulares (Fig. 2.5A–C). Los quistes y la metaplasia apocrina pueden estar presentes. La expresión de receptores de estrógeno y progesterona y fluido de proteína-15 de enfermedad quística grave, no fue significativamente diferente en especímenes de mama transexual en comparación con especímenes de mama normal.

Los transexuales de hombre a mujer se someten a terapia de estrógeno y castración quirúrgica o química. La castración química con ciproterona, un agente progestacional, se logra mediante el bloqueo de AR. El tejido mamario obtenido de seis pacientes después de 18 meses de la terapia combinada, reveló estructuras lobuladas bien desarrolladas en todos los casos e hiperplasia como en el embarazo en dos pacientes.⁸³ La reducción marcada del tejido glandular se observó en el 93% de mamas examinadas, después de administración de testosterona a largo plazo en transexuales de

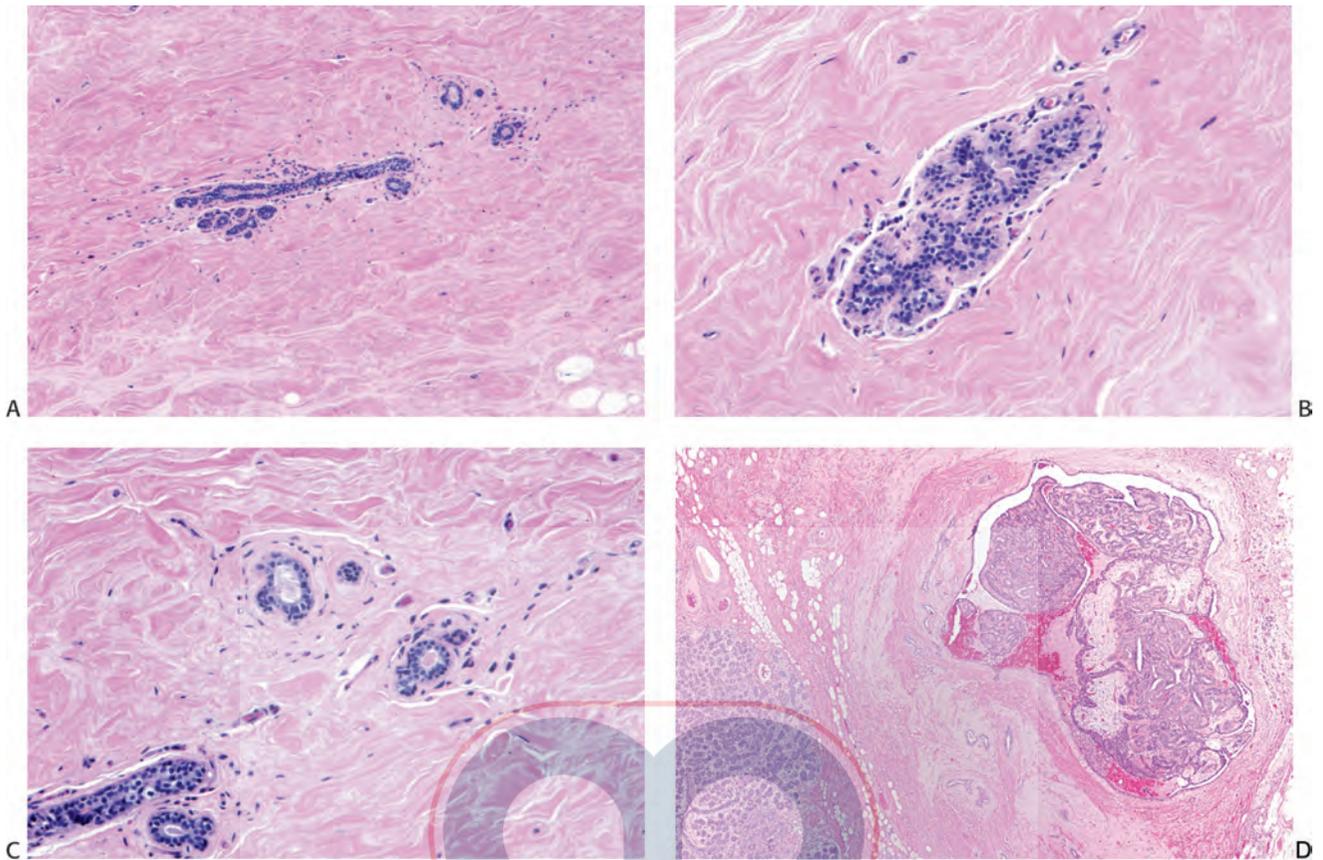


FIG. 2.5. A-C: Mama transexual hombre-mujer. Estroma colagenizado con atrofia de conductos y lóbulos. D: Papiloma intraductal en mama transexual hombre-mujer después de terapia con estrógenos. Observe la unidad lobular mamaria bien desarrollada (inferior izquierda).

mujer a hombre.⁸⁴ El carcinoma de mama se ha reportado en transexuales de hombre a mujer⁸⁵; no obstante, las lesiones epiteliales proliferativas, incluyendo el papiloma intraductal, pueden encontrarse en este entorno particularmente después de la terapia con estrógenos (Fig. 2.5D).

La mama transexual también puede ser un anfitrión de una variedad de enfermedades resultantes de alteraciones cosméticas de las mamas alcanzados por medios quirúrgicos o no quirúrgicos. Chen *et al.*,⁸⁶ describieron un caso de mastitis secundaria a la auto-inyección de vaselina en un transexual.

ASIMETRÍA DE MAMA Y LATERALIDAD DEL CÁNCER

Algún grado de asimetría de las mamas normales es casi universal⁸⁷ y el carcinoma de mama también tiene una distribución asimétrica, siendo más común en el seno izquierdo que en el derecho. Se ha estimado que hay un 5% de mayor probabilidad de que se desarrolle un cáncer de mama en el seno izquierdo y esta localización preferente aborda un 10% en los cuadrantes inferiores.^{88,89} El predominio lateral izquierdo es aún más fuerte entre los hombres.^{88,90}

Un estudio realizado por Senie *et al.*,⁹¹ acerca de la lateralidad, llevado a cabo en 980 mujeres consecutivas con

carcinoma de mama unilateral, reveló una relación izquierda/derecha de 1.26. Entre los pacientes con carcinoma bilateral asincrónico, la mama izquierda a menudo fue la primera en verse afectada y cuando los carcinomas se presentaron simultáneamente, el tumor más grande con frecuencia estaba más en la mama izquierda. Se encontró una asociación significativa entre presentación lateral lado izquierda y todos los tipos histológicos, excepto el carcinoma medular. El carcinoma de mama izquierdo fue más frecuente entre las mujeres con hijos que entre las mujeres nulíparas, de modo especial entre los 40 años o mayores. Este informe incluye un análisis de los volúmenes estimados de la mama izquierda y derecha en 174 mujeres asintomáticas, basadas en mamografías bilaterales que revelaron una relación izquierda/derecha de 1.23. El predominio izquierdo estuvo presente en las pacientes mayores de 35 años que se estratificaron en incrementos de 10 años. Otros estudios citados por Senie *et al.*,⁹¹ reportaron proporciones de izquierda/derecha desde 0.97 a 1.18.

En un estudio mamográfico pareado por edad, Scutt *et al.*,⁹² demostraron que más asimetría de volumen mamario se detectó en 250 mujeres con cáncer de mama, que en un número igual de mujeres sin carcinoma de mama. En un informe posterior, Scutt *et al.*,⁹³ demostraron esa asimetría de volumen mamario mamográficamente calculado fue mayor

en 252 mujeres sanas, que más tarde desarrollaron carcinoma de mama que en 252 mujeres que no desarrollaron carcinoma de mama.

Aunque parece razonable asociar el predominio del lado izquierdo con un mayor tamaño de la mama izquierda, es importante recordar que el carcinoma se desarrolla a partir del epitelio mamario. Las mediciones de volumen o tamaño de las mamas por lo general no proporcionan una estimación cuantitativa de tejido glandular. Para abordar este tema, Sasano *et al.*,⁹⁴ intentaron medir el volumen total y glandular de las mamas izquierdas de las mujeres japonesas en Japón y Hawai. Reportaron que el volumen de tejido glandular permaneció sin cambios, mientras que el volumen de mama total disminuyó con la edad avanzada en las mujeres japonesas y que este efecto no era evidente entre las mujeres hawaianas. Mientras que Sasano *et al.*,⁹⁴ no pudieron distinguir entre el tejido glandular y estromal, estas observaciones plantean la posibilidad de que las diferencias en el volumen podrían reflejar el contenido de tejido adiposo de las mamas más que el componente epitelial-estromal.

Además de las diferencias en el tamaño de la mama, hay evidencia que sugiere que las mamas de un individuo difieren en sus respuestas a estímulos diversos, tales como las hormonas. La sensibilidad mamaria diferencial se manifiesta en condiciones fisiológicas y patológicas. La hipertrofia mamaria asimétrica ha sido observada entre neonatos hombres y mujeres.⁹⁵ Se piensa que esto indica la respuesta desigual de las glándulas mamarias al ambiente hormonal en el útero. Aunque la regresión ocurre por lo general después de unas pocas semanas después del nacimiento, se podría esperar que persistía la sensibilidad diferencial. Geschickter⁹⁵ también reportó que algunas chicas con crecimiento asimétrico de las mamas en la pubertad tienen una historia del tamaño de las mamas desiguales en el nacimiento. Estas observaciones sugieren que las diferencias en la sensibilidad pueden ser inaparentes, excepto durante los periodos de mayor estimulación hormonal como la pubertad⁹⁶ o embarazo.

Las fluctuaciones en el tamaño de las mamas se producen bajo condiciones fisiológicas normales en mujeres adultas. El agrandamiento de las mamas asociado con la menstruación es un fenómeno ampliamente reconocido.⁹⁷ Aunque las alteraciones de volumen durante el ciclo menstrual son en parte debido a los cambios en el líquido intersticial, volumen vascular y estroma, los cambios epiteliales también ocurren (véase el Capítulo 1). El crecimiento glandular más profundo ocurre durante el embarazo y la lactancia, momento en el cual se encuentra frecuentemente el agrandamiento de las mamas asimétricas.

Una revisión de la asimetría somática durante el desarrollo embrionario por Wilting y Hagedorn⁹⁸ proporciona evidencia para apoyar la idea de que los factores del desarrollo podrían desempeñar un papel significativo en el predominio del lado izquierdo del carcinoma de mama. La determinación de la lateralidad se lleva a cabo en una etapa temprana de gestación, posiblemente creando circunstancias que hacen que la mama izquierda sea ligeramente más susceptible a los factores que promueven el desarrollo asimétrico, respuesta asimétrica de los estímulos y a la carcinogénesis

mamaria. Como se describe en detalle por Wilting y Hagedorn,⁹⁸ el progreso se ha realizado para desentrañar el control molecular de la determinación de la lateralidad que implica factores de crecimiento y de transcripción, algunos de los cuales también son conocidos por contribuir a la progresión del tumor. Los estudios futuros también pueden desatar un vínculo entre la aparición asimétrica del carcinoma de mama, los controles moleculares de lateralidad y desarrollo de las mamas durante la embriogénesis y la sensibilidad de los tejidos de la mama para acontecimientos oncogénicos.

REFERENCIAS

Hipoplasia y amastia

- Pierre M, Bureau H. A propos de deux case d'absence congenitale d'une glande mammaire. *Ann Chir Plast* 1960;5:137.
- Trier WC. Complete breast absence. Case report and review of the literature. *Plast Reconstr Surg* 1965;36:430-439.
- Kowlessar M, Orti E. Complete breast absence in siblings. *Am J Dis Child* 1968;115:91-92.
- Goldenring H, Crelin ES. Mother and daughter with bilateral congenital amastia. *Yale J Biol Med* 1961;33:466.
- Zilli L, Stephani G. Unilateral agenesis of the pectoralis muscles associated with mammary hypoplasia. *Friuli Med* 1960;15:1522.
- Breslau-Siderius EJ, Toonstra J, Baart JA, et al. Ectodermal dysplasia, lipoatrophy, diabetes mellitus, and amastia: a second case of the AREDYLD syndrome. *Am J Med Genet* 1992;44:374-377.
- Formigón M, Alsina MM, Mascaró JM, et al. Becker's nevus and ipsilateral breast hypoplasia androgen-receptor study in two patients. *Arch Dermatol* 1992;128:992-993.
- Glinick SE, Alper JC, Bogaars H, et al. Becker's melanosis: associated abnormalities. *J Am Acad Dermatol* 1988;9:509-514.
- Becker SW. Concurrent melanosis and hypertrichosis in distribution of nevus unis lateris. *Arch Dermatol Syphil* 1949;60:155-160.
- Moore JA, Schosser RH. Becker's melanosis and hypoplasia of the breast and pectoralis major muscle. *Pediatr Dermatol* 1985;3:34-37.
- Sharma R, Mishra A. Becker's naevus with ipsilateral areolar hypoplasia in three males. *Br J Dermatol* 1997;136:471-472.
- Person JR, Longcope C. Becker's nevus: an androgen-mediated hyperplasia with increased androgen receptors. *J Am Acad Dermatol* 1984;10:235-238.
- Franceschini P, Vardeu MP, Dalforno L, et al. Possible relationship between ulnar-mammary syndrome and split hand with aplasia of the ulna syndrome. *Am J Med Genet* 1992;44:807-812.
- Gilly E. Absence complète des mamelles chez une femme mere. Atrophie du membre superieur droit. *Courier Med* 1882;32:27-28.
- Schinzl A. Ulnar-mammary syndrome. *J Med Genet* 1987;24:778-781.
- Davenport TG, Jerome-Majewski LA, Papaioannou VE. Mammary gland, limb, and yolk sac defects in mice lacking Tbx3, the gene mutated in human ulnar mammary syndrome. *Development* 2003;130:2263-2273.
- Linden H, Williams R, King J, et al. Ulnar mammary syndrome and TBX3: expanding the phenotype. *Am J Med Genet A* 2009;149A:2809-2812.
- Shamberger RC, Welch KJ, Upton III J. Surgical treatment of thoracic deformity in Poland's syndrome. *J Pediatr Surg* 1989;24:760-765.
- Fukushima T, Otake T, Yashima R, et al. Breast cancer in two patients with Poland's Syndrome. *Breast Cancer* 1998;6:127-130.
- Zhang F, Qi X, Xu Y, et al. Breast cancer and Poland's syndrome: a case report and literature review. *Breast J* 2011;17:196-200.
- Nelson MM, Cooper CK. Congenital defects of the breast—an autosomal dominant trait. *S Afr Med J* 1982;61:434-436.
- Hosokawa K, Hata Y, Yano K, et al. Unilateral athelia with a subcutaneous dermoid cyst. *Plast Reconstr Surg* 1987;80:732-733.
- First CJ, Lundell M, Ahlbäck SO, et al. Breast hypoplasia following irradiation of the female breast in infancy and early childhood. *Acta Oncol* 1989;28:519-523.
- Kolar J, Bek V, Vrabc R. Hypoplasia of the growing breast after contact x-ray therapy for cutaneous angiomas. *Arch Dermatol* 1967;96:427-430.

25. Haramis HT, Collins RE. Unilateral breast atrophy. *Plast Reconstr Surg* 1995;95:916–919.
26. Funicello A, De Sandre R, Salloum L, et al. Infiltrating ductal carcinoma of the hypomastatic breast: a case report. *Am Surg* 1998;64:1037–1039.

Macromastia

27. Dafydd H, Roehl KR, Phillips LG, et al. Redefining gigantomastia. *J Plast Reconstr Aesthet Surg* 2011;64:160–163.
28. Sagot P, Mainguená C, Barrière P, et al. Virginal breast hypertrophy at puberty: a case report. *Eur J Obstet Gynecol Reprod Biol* 1990;34:289–292.
29. Hugh JC, Friedman MH, Danyluk JM, et al. Absence of estrogen receptors in a case of virginal hypertrophy of the breasts related to oral contraceptives. *Breast Dis* 1993;6:143–148.
30. Jabs AD, Frantz AG, Smith-Vaniz A, et al. Mammary hypertrophy is not associated with increased estrogen receptors. *Plast Reconstr Surg* 1990;86:64–66.
31. Beischer NA, Hueston JH, Pepperell RJ. Massive hypertrophy of the breasts in pregnancy: report of 3 cases and review of the literature, “never think you have seen everything.” *Obstet Gynecol* 1989;44:234–243.
32. Ship AG, Shulman J. Virginal and gravid mammary gigantism—recurrence after reduction mammoplasty. *Br J Plast Surg* 1971;24:396–401.
33. Williams PC. Massive hypertrophy of the breasts and axillary breasts in successive pregnancies. *Am J Obstet Gynecol* 1957;74:1326–1341.
34. Leis SN, Palmer B, Östberg G. Gravid macromastia: case report. *Scand J Plast Reconstr Surg* 1974;8:247.
35. Nolan JJ. Gigantomastia. Report of a case. *Obstet Gynecol* 1962;19:526.
36. Barreto AU. Juvenile mammary hypertrophy. *Plast Reconstr Surg* 1991;87:583–584.
37. Kullander S. Effect of 2 Br-alpha-ergocryptin (CB 154) on serum prolactin and the clinical picture in a case of progressive gigantomastia in pregnancy. *Ann Chir Gynaecol* 1976;65:227.
38. Lewison EF, Jones GS, Trimble FH, et al. Gigantomastia complicating pregnancy. *Surg Gynecol Obstet* 1960;110:215.
39. Wølner-Hanssen P, Palmer B, Sjöberg NO, et al. Case report. Gigantomastia. *Acta Obstet Gynecol Scand* 1981;60:525.
40. Van Heerden JA, Gharib H, Jackson IT. Pseudohyperparathyroidism secondary to gigantic mammary hypertrophy. *Arch Surg* 1988;123:80–82.
41. Taylor PJ, Cumming DC, Corenblum B. Successful treatment of D-penicillamine-induced breast gigantism with danazol. *Br Med J* 1981;282:362.
42. Szczurowicz A, Szymula A. Gravidic macromastia. A problem for the patient and for the doctor. *Clin Exp Obstet Gynecol* 1996;23:177–180.
43. Hedberg K, Karlsson K, Lindstedt G. Gigantomastia during pregnancy: effect of a dopamine agonist. *Am J Obstet Gynecol* 1979;133:928–931.
44. Wolf Y, Pautzner D, Groutz A, et al. Gigantomastia complicating pregnancy. Case report and review of the literature. *Acta Obstet Gynecol Scand* 1995;74:159–163.
45. Lui A, Karter D, Turett G. Another case of breast hypertrophy in a patient treated with indinavir. *Clin Infect Dis* 1998;26:1482.
57. Osswald SS, Osswald MB, Elston M. Ectopic breasts: familial functional axillary breasts and breast cancer arising in an axillary breast. *Cutis* 2011;87:300–304.
58. Meggyessy V, Mehes K. Association of supernumerary nipples with renal anomalies. *J Pediatr* 1987;111:412–413.
59. Ferrara P, Giorgio V, Vitelli O, et al. Polythelia: still a marker of urinary tract anomalies in children? *Scand J Urol Nephrol* 2009;43:47–50.
60. Kajava Y. The proportions of supernumerary nipples in the Finnish population. *Duodecim* 1915;31:143–170.
61. Brightmore T. Bilateral paired nipples. *Br J Surg* 1972;59:55–57.
62. Onesti MG, Anniboletti T, Spinelli G, et al. Bilateral intra-aureolar polythelia: report of a rare case. *Aesthetic Plast Surg* 2010;34:381–384.
63. Rintala A, Norio R. Familial intra-aureolar polythelia with mammary hypoplasia. *Scand J Plast Reconstr Surg* 1982;16:287–291.
64. Haagensen CD. Anatomy of the mammary gland. In: *Diseases of the breast*. 3rd ed. Philadelphia: WB Saunders, 1986:1–46.
65. Shrotria S, Ghilchik MW. Axillary accessory breasts: a clinicopathological study of 35 patients with axillary masses. *Breast Dis* 1994;7:43–52.
66. O'Hara MF, Page DL. Adenomas of the breast and ectopic breast under lactational influences. *Hum Pathol* 1985;16:707–712.
67. Ünü, Hizaraci K, Bayram F, Öztürk M, et al. Unusual presentation of prolactinoma with spontaneous galactorrhoea from ectopic breast tissue. *Clin Endocrinol* 1998;49:136.
68. Das DK, Gupta SK, Mathew SV, et al. Fine needle aspiration cytologic diagnosis of axillary accessory breast tissue, including its physiologic changes and pathologic lesions. *Acta Cytol* 1994;38:130–135.
69. Dey P, Karmakar T. Fine needle aspiration cytology of accessory axillary breasts and their lesions. *Acta Cytol* 1994;38:915–916.
70. Mimouni F, Merlob P, Reiser SH. Occurrence of supernumerary nipples in newborns. *Am J Dis Child* 1983;137:952–953.
71. Hersh JH, Bloom AS, Cromer AO, et al. Does a supernumerary nipple/renal field defect exist? *Am J Dis Child* 1987;141:989–991.
72. Toumbis-Ioannou E, Cohen PR. Familial polythelia. *J Am Acad Dermatol* 1994;30:667–668.
73. Mehregan AH. Supernumerary nipple. A histologic study. *J Cutan Pathol* 1981;8:96–104.
74. Page R, Ditttrich L, King R, et al. Syringomatous adenoma of the nipple occurring within a supernumerary breast: a case report. *J Cutan Pathol* 2009;36:1206–1209.
75. Takeyama H, Takahashi H, Tabei I, et al. Malignant neoplasm in the axilla of a male: suspected primary carcinoma of an accessory mammary gland. *Breast Cancer* 2010;17:151–154.
76. Manglik K, Berlinger-Ramos AC, Borumand N, et al. Nodular mucinosis of the breast in a supernumerary nipple: case report and review of the literature. *J Cut Pathol* 2010;37:1178–1181.
77. Capobanco G, Spaliviero B, Dessole S, et al. Lymph node axillary metastasis from occult infiltrating lobular carcinoma arising in accessory breast: MRI diagnosis. *Breast J* 2007;13:305–307.
78. Kazakov DV, Spagnolo DV, Stewart CJ, et al. Fibroadenoma and phyllodes tumors of anogenital mammary-like glands: a series of 13 neoplasms including mammary-type juvenile fibroadenoma, fibroadenoma with lactation changes, and neurofibromatosis-associated pseudoangiomatous stromal hyperplasia with multinucleated giant cells. *Am J Surg Pathol* 2010;34:95.

Tejido de mama ectópica

46. De Cholnoky T. Supernumerary breast. *Arch Surg* 1939;39:926–941.
47. Kenny RD, Filippo JK, Black EB1. Supernumerary nipples and anomalies in neonates. *Am J Dis Child* 1987;141:987–988.
48. DeCholnoky T. Accessory breast tissue in the axilla. *NY State J Med* 1951;5:2245–2248.
49. Iwai T. A statistical study of the polymastia of the Japanese. *Lancet* 1907;2:753–759.
50. Petrek J, Rosen PP, Robbins GF. Carcinoma of aberrant breast tissue. *Clin Bull* 1980;10:13–15.
51. Cellini A, Offidavi A. Familial supernumerary nipples and breasts. *Dermatology* 1992;185:56–58.
52. Leung AKC. Familial supernumerary nipples. *Am J Med Genet* 1988;31:631–635.
53. Weinberg SK, Motulsky AG. Aberrant axillary breast tissue: a report of a family with six affected women in two generations. *Clin Genet* 1976;10:325–328.
54. Leung AK, Robson WL. Polythelia. *Int J Dermatol* 1989;28:429–433.
55. Tsukahara M, Uchida M, Uchino S, et al. Male to male transmission of supernumerary nipples. *Am J Med Genet* 1997;69:194–195.
56. Urbani CE, Betti R. Familial aberrant mammary tissue: a clinicoepidemiological survey of 18 cases. *Dermatology* 1995;190:207–209.

Tejido de mama aberrante

79. Hicken NF. Mastectomy: clinical and pathological study demonstrating why most mastectomies result in incomplete removal of the mammary gland. *Arch Surg* 1940;40:6–14.
80. Balakrishnan T, Madaree A. Case report: ectopic nipple on the sole of the foot, an unexplained anomaly. *J Plast Reconstr Aesthet Surg* 2010;63:2188–2190.
81. Sasaki K, Parwani AV, Demetris AJ, et al. Heterotopic breast epithelial inclusion of the heart: report of a case. *Am J Surg Pathol* 2010;34:1555–1559.

La mama en transexuales

82. Burgess HE, Shousha S. An immunohistochemical study of the long-term effects of androgen administration on female-to-male transsexual breast: a comparison with normal female breast and male breast showing gynaecomastia. *J Pathol* 1993;170:37–43.
83. Kanhai RCJ, Hage JJ, van Diest PJ, et al. Short-term and long-term histologic effects of castration and estrogen treatment on breast tissue

- of 14 male-to-female transsexuals in comparison with two chemically castrated men. *Am J Surg Pathol* 2000;24:74–80.
84. Grynberg M, Fanchin R, Dubost G, et al. Histology of genital tract and breast tissue after long-term testosterone administration in a female-to-male transsexual population. *Reprod Biomed Online* 2010;20:553–558.
 85. Ganly I, Taylor EW. Breast cancer in a trans-sexual man receiving hormone replacement therapy. *Br J Surg* 1995;82:341.
 86. Chen M, Yalamanchili C, Hamous J, et al. Acute inflammatory response of the male breasts secondary to self-injection of petroleum jelly: a case report. *South Med J*. 2008;101:422–424.
 87. Chan WY, Mathur B, Slade-Sharman D, et al. Developmental breast asymmetry. *Breast J* 2011;17:391–398.
 88. Perkins CI, Hotes J, Kohler BA, et al. Association between breast cancer laterality and tumor location, United States 1994–1998. *Cancer Causes Control* 2004;15:637–645.
 89. Roychoudhuri R, Putcha V, Moller H. Cancer and laterality: a study of five major paired organs (UK). *Cancer Causes Control* 2006;17:655–662.
 90. Goodman MT, Tung KH, Wilkens LR. Comparative epidemiology of breast cancer among men and women in the US, 1996 to 2000. *Cancer Causes Control* 2006;17:127–136.
 91. Senie RT, Rosen PP, Lesser ML, et al. Epidemiology of breast carcinoma II: factors related to the predominance of left-sided disease. *Cancer* 1980;46:1705–1713.
 92. Scutt D, Manning JT, Whitehouse GH, et al. The relationship between breast asymmetry, breast size and the occurrence of breast cancer. *Br J Radiol* 1997;70:1017–1021.
 93. Scutt D, Lancaster GA, Manning JT. Breast asymmetry and predisposition to breast cancer. *Breast Cancer Res* 2006;8:R14.
 94. Sasano N, Tatenoh H, Stemmerman G. Volume and hyperplastic lesions of breasts of Japanese women in Hawaii and Japan. *Prev Med* 1978;7:196–204.
 95. Geschickter D. *Diseases of the breast Philadelphia: Lippincott*, 1945:111–119.
 96. Marshall WA, Tanner JM. Variations in patterns of pubertal changes in girls. *Arch Dis Child* 1969;44:291–303.
 97. Mulligan D, Drife JO, Short RV. Changes in breast volume during normal menstrual cycle and after oral contraceptives. *Br Med J* 1975;11:494–496.
 98. Wilting J, Hagedorn M. Left-right asymmetry in embryonic development and breast cancer: common molecular determinants? *Curr Med Chem* 2011;18:5519–5527.

Asimetría de mama y lateralidad de cáncer

