

**LESIONES BENIGNAS DE LA  
MAMA Y RIESGO  
DE CÁNCER DE MAMA**

**Para optar el grado de doctor por Silvia Torres Ardanuy**

**Departamento de Pediatría, Obstetricia y Ginecología  
y Medicina Preventiva  
Universidad Autónoma de Barcelona**

## **AGRADECIMIENTOS:**

Al presentar la tesis doctoral necesariamente debo expresar mi agradecimiento a las personas que de una manera u otra han colaborado, para la culminación de este trabajo

- A el profesor Xercavins por su paciencia y apoyo en la dirección de la tesis doctoral.

También por el interés constante en abrir nuevas vías de investigación que tengan repercusión clínica.

- A la doctora Montse Olona, por su ayuda en el análisis epidemiológico de los resultados obtenidos.

- A los componentes de la Unidad de Patología Mamaria, por su labor diaria asistencial y esfuerzo en el diagnóstico y tratamiento de las pacientes con cáncer de mama. Así mismo por su labor docente, tanto para sentar las bases de la patología mamaria en los futuros ginecólogos como en aquellos que quieren mejorar sus conocimientos.

- Al doctor Gerard Albaigés por sus conocimientos en análisis estadístico y constante ánimo.

# RESUMEN

**Hipótesis de trabajo** Una historia de biopsia con resultado de patología mamaria benigna, presentan un riesgo de cáncer de mama posterior. Page y Dupont encontraron que las lesiones proliferativas con atipias tienen un RR de 4-5 para cáncer de mama, las lesiones proliferativas sin atipias tienen un RR de 1,5-2 y lesiones benignas de tipo no proliferativo no están asociadas con riesgo de cáncer de mama subsecuente. Sin embargo existen estudios contradictorios para cada una de las lesiones.

**Material y métodos** Es un estudio de cohortes de pacientes a las que se le ha realizado una exéresis quirúrgica en el período comprendido entre enero de 1990 y junio de 1999 en la Unidad de Patología Mamaria del Hospital Vall d'Hebrón. En total se han realizado 1028 exéresis quirúrgica por patología benigna. Se ha realizado un control evolutivo mediante mamografía y exploración clínica.

**Resultados** La edad media de las pacientes al diagnóstico de la lesión es de 40,31 años (rango 11-86, DS 14,9) La mayoría de las pacientes no presentan antecedente de cáncer familiar (88,7%), Un 26,8% de las pacientes son menopausicas, siendo la edad media de aparición de 47,63 años. El 64,5% de las pacientes ha tenido algún hijo. La edad media del primer hijo es de 25,11 años. Se realizaron 479 exéresis quirúrgicas en la mama derecha (46,6%) y 494 exéresis quirúrgicas en la mama izquierda (48,1%). La localización más frecuente fue C.S.E. en 305 pacientes (29,7%), seguido de C.S.I. en 114 pacientes (11,1%).

Las lesiones benignas de la mama se dividen en las 3 categorías según la clasificación de Paget y Dupont: Lesiones no proliferativas en 700 pacientes (68,1%), seguido de las lesiones proliferativas sin atipias en 301 pacientes (29,3%) y de las lesiones proliferativas con atipias en 27 pacientes (2,6%). El tiempo medio de seguimiento es de 56,9 meses (IC 95% : 54,9-58,8), con un tiempo máximo de seguimiento de 143 meses. Durante el seguimiento se diagnosticó de cáncer de mama a 10 pacientes. En la curva de supervivencia de Kaplan-Meier, la probabilidad de neoplasia a los 5 años es de 1% y a los 10 años de 4,8%.

Las lesiones no proliferativas son la población control con RR de 1. Las lesiones proliferativas sin atipias tienen un RR elevado de 5,6 con respecto a las lesiones no proliferativas, con intervalos de confianza que son significativos, 26. Las lesiones proliferativas con atipias

presentan un RR de 25,6 con respecto a las lesiones no proliferativas, con intervalo de confianza significativo. Las lesiones proliferativas con atipias presentan RR de 3,7 con respecto a las lesiones proliferativas sin atipias, aunque el intervalo de confianza no es significativo.

En el análisis multivariante de riesgos proporcionales de Cox, se han analizado los factores de riesgo de cáncer de mama. Los factores independientemente relacionados con riesgo de cáncer son tipo de lesión (RR:4,2; IC 95%:1,5-11,13) , de manera que hay una tendencia progresiva de riesgo según mayor grado de lesión y biopsia previa (RR:4,2; IC 95%:1,04-17,1).

**Conclusión** El hecho de tener lesión proliferativa con atipias aumenta el riesgo de forma significativa en nuestra población, el cual es significativamente más alto que en las lesiones no proliferativas.

**Palabras clave** benigna, riesgo, cáncer, mama

# SUMMARY

**Background** A history of biopsy that reveals benign breast lesion is a risk factor for breast cancer. Dupont and Page found that women with atypical hyperplasia had a four to fivefold increase in breast cancer risk, that women with proliferative disease without atypia had a twofold increase in breast cancer risk, and that women without proliferative disease had no elevation in breast cancer risk. However, we found contradictory studies for everyone of the lesions.

**Methods** It is a cohort study of patients who undergo surgery that reveals benign breast lesion between January of 1990 and June of 1999 in The Breast Pathology Unit at the Vall d'Hebron Hospital. We make 1028 surgeries with result of benign breast lesion in this period. The follow-up is made with mammography and clinic exploration.

**Results** The average age of the patients at the diagnosis of the lesion is 40,31 years (range between 11-86, SD 14,9). Most of patients do not have family history of breast cancer (88,7%). The 26,8% of patients are premenopausal women, with an average age of apparition of this status of 47,63 years. The 64,5% of patients have had one or more children. The average age of the first child is 25,11 years. The surgeries are made in the right breast in 479 cases (46,6%) and in the left breast in 494 (48,1%). The location more frequent is the quadrant upper and external in 305 patients (29,7%), follow of quadrant upper and internal in 114 patients (11,1%).

The benign breast lesions are classified in three categories according to the Paget and Dupont classification: No proliferative lesions in 700 patients (68,1%), proliferative without atypias lesions in 301 patients (29,3%) and proliferative with atypias lesions in 27 patients (2,6%). The average time of follow-up is 56,9 months (CI 95% : 54,9-58,8), with a maximum follow-up of 143 months. Breast cancer was diagnosed in 10 patients during the follow-up. In the Kaplan-Meier survival, the probability of cancer in 5 years is 1% and in 10 years 4,8%.

Patients with no proliferative lesions are control group with RR 1. Proliferative without atypias lesions have a RR of 5,6 compared with no proliferative lesions, with statistically significant association. Proliferative with atypias lesions have a RR of 25,6 compared with no proliferative lesions, with statistically significant association. Proliferative with atypias lesions have a RR of 3,7 compared with proliferative without atypias, although the

association is not significant.

In the Cox multivariant analysis, we have analysed the risks factors of breast cancer.

The independent factors that increase the breast cancer risk are type of lesion (RR:4,2; IC 95%:1,5-11,13) , so there is a progresive increase of risk depending on the type of lesion, and the existence of previous biopsy (RR:4,2; IC 95%:1,04-17,1).

**Conclusion** Benign proliferative with atypias lesions is associated with an increased risk of future breast cancer in our population, witch is significantly higher than no proliferative lesions.

**Key words** benign, risk, cancer, breast

# LESIONES BENIGNAS DE LA MAMA Y RIESGO DE CÁNCER DE MAMA

## ÍNDICE DE APARTADOS

I. INTRODUCCIÓN.....	12
I.1 Estructura de la mama femenina.....	12
I.2 Clasificación de la lesiones benignas de la mama.....	15
I.2.1 Lesiones no proliferativas.....	17
- Metaplasia apocrina.....	17
- Quiste.....	18
- Ectasia ductal.....	18
- Hiperplasia ductal leve (tipo "usual").....	21
- Calcificaciones.....	22
- Fibroadenomas (adenomas, hamartomas, adenolipomas).....	23
- Fibrosis (mastopatía fibrosa).....	30
- Tumores vasculares.....	30
- Tumor de células granulares.....	31
- Necrosis grasa.....	32
I.2.2 Lesiones proliferativas sin atipias.....	33
- Adenosis.....	33
- Lesiones esclerosantes radiales.....	38
- Hiperplasia ductal moderada o florida.....	40
- Papiloma.....	41

I.2.3 Lesiones proliferativas con atipias.....	46
- Hiperplasia lobulillar atípica.....	46
- Hiperplasia ductal atípica.....	48
I.3 Factores de riesgo de cáncer de mama.....	49
I.3.1 Edad.....	50
I.3.2 Raza.....	50
I.3.3 Factores reproductivos. Historia ginecológica.....	51
I.3.4 Historia familiar de cáncer de mama.....	52
I.3.5 Patrón mamográfico.....	53
I.3.6 Anticonceptivos orales.....	53
I.3.7 Tratamiento hormonal sustitutivo.....	55
I.3.8 Tamaño corporal, peso y aumento de peso.....	58
I.3.9 Dieta.....	58
I.3.10 Vitaminas.....	58
I.3.11 Ejercicio.....	58
I.3.12 Alcohol.....	58
I.3.13 Tabaco.....	59
I.3.14 Radiaciones.....	59
I.3.15 Xenoestrógenos.....	59
I.4 Riesgo de cáncer de mama tras biopsia con patología benigna.....	60
I.4.1 Lesiones no proliferativas.....	62
- Metaplasia apocrina.....	62
- Quiste.....	63
- Ectasia ductal.....	63
- Fibroadenomas (adenomas, hamartomas, adenolipomas).....	63

I.4.2 Lesiones proliferativas sin atipias.....	66
- Adenosis.....	66
- Lesiones esclerosantes radiales.....	66
- Hiperplasia ductal moderada o florida.....	68
- Papiloma.....	68
I.4.3 Lesiones proliferativas con atipias.....	70
- Hiperplasia lobulillar atípica.....	71
- Hiperplasia ductal atípica.....	72
I.5 Imagenes mamográficas de las lesiones benignas.....	73
I.5.1 Lesiones no proliferativas.....	73
- Metaplasia apocrina.....	73
- Quiste.....	74
- Ectasia ductal.....	77
- Hiperplasia ductal leve (tipo "usual").....	78
- Calcificaciones.....	79
- Fibroadenoma.....	80
- Tumor phyllodes.....	83
- Hamartoma.....	84
- Galactocele.....	85
- Necrosis grasa.....	86
- Fibrosis focal.....	87
I.5.2 Lesiones proliferativas sin atipias.....	89
- Adenosis.....	89
- Lesiones esclerosantes radiales.....	91
- Hiperplasia ductal moderada o florida.....	94
- Papiloma.....	94

I.5.3 Lesiones proliferativas con atipias.....	98
- Hiperplasia ductal atípica.....	98
- Hiperplasia lobulillar atípica.....	98
<b>II. HIPÓTESIS DE TRABAJO.....</b>	<b>100</b>
<b>III. OBJETIVOS.....</b>	<b>101</b>
III.1 Objetivo general.....	101
III.2 Objetivos específicos.....	101
<b>IV. MATERIAL Y MÉTODOS.....</b>	<b>102</b>
IV.1 Pacientes.....	102
IV.2 Metodología.....	102
IV.2.1 Seguimiento.....	102
IV.2.2 Protocolo en lesiones benignas de mama.....	105
IV.2.3 Hoja de recogida de datos.....	107
IV.3 Análisis estadístico.....	118
<b>V. RESULTADOS.....</b>	<b>119</b>
V.1 Epidemiología.....	119
V.2 Características de las lesiones benignas de mama en las que se ha realizado una exéresis quirúrgica.....	126
V.3 Realización de segunda o tercera exéresis quirúrgica en una misma	

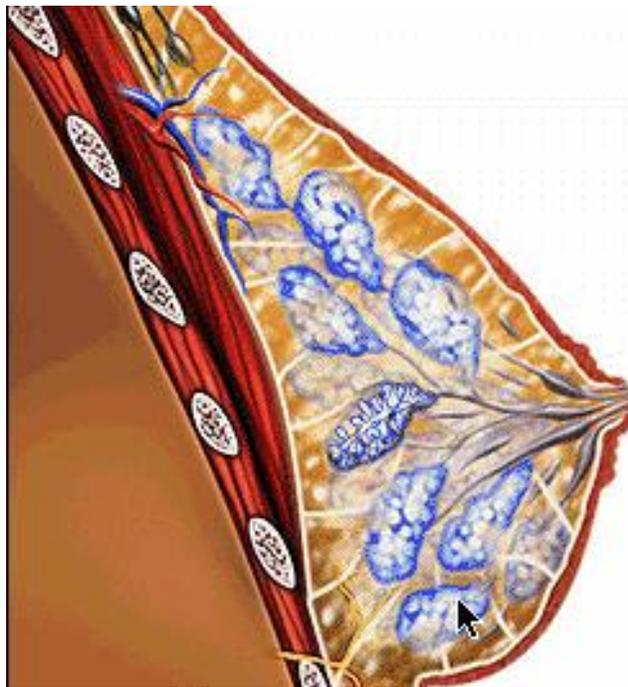
paciente.....	138
V.4 Incidencia de cáncer de mama tras intervención por patología mamaria benigna y comparación con la población general.....	140
V.5 Tipo de lesión benigna que presenta mayor riesgo de cáncer de mama.....	145
V.6 Factores de riesgo asociados a la malignización en mujeres a las que se ha realizado una exéresis quirúrgica por lesión benigna de mama.....	148
<b>VI. COMENTARIOS. DISCUSIÓN.....</b>	<b>150</b>
VI.1 Epidemiología.....	152
VI.2 Características de las lesiones benignas de la mama en las que se ha realizado una exéresis quirúrgica.....	155
VI.3 Realización de segunda o tercera exéresis quirúrgica en una misma paciente.....	160
VI.4 Incidencia de cáncer de mama tras intervención por patología mamaria benigna y comparación con la población general.....	161
VI.5 Tipo de lesión benigna que presenta mayor riesgo de cáncer de mama.....	165
VI.6 Factores de riesgo asociados a la malignización en mujeres a las que se ha realizado una exéresis quirúrgica por lesión benigna de mama .....	169
<b>VII. CONCLUSIONES.....</b>	<b>173</b>
<b>VIII. BIBLIOGRAFÍA.....</b>	<b>174</b>
<b>IX. CASUÍSTICA.....</b>	<b>186</b>

# LESIONES BENIGNAS DE LA MAMA Y RIESGO DE CÁNCER DE MAMA

## I. INTRODUCCIÓN

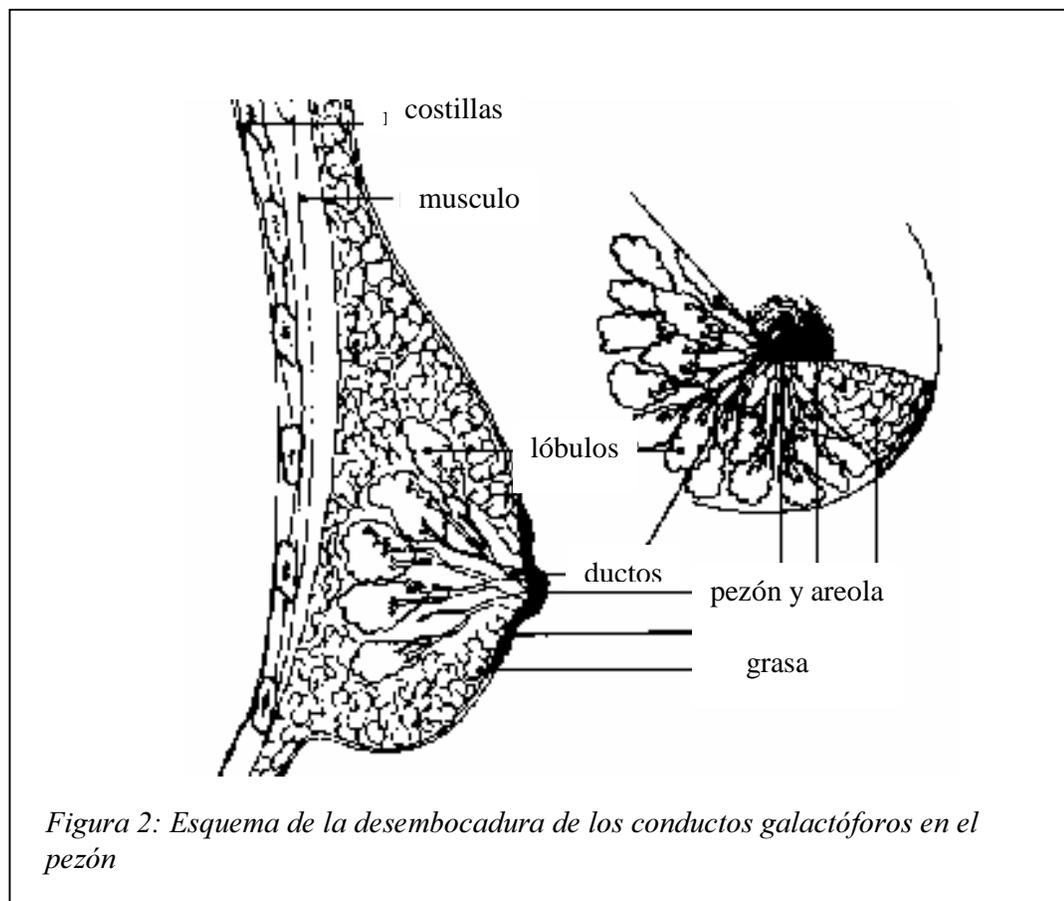
### I.1 ESTRUCTURA DE LA MAMA FEMENINA

Las glándulas mamarias se localizan en la fascia superficial de la pared torácica anterior. (1). Las mamas están fijadas a la fascia del músculo pectoral mayor subyacente y por encima a la dermis, por los llamados ligamentos suspensorios de Cooper. Una proyección lateral de la glándula, la cola axilar de Spence, puede extenderse en una distancia variable hacia el interior de la axila. La mama está irrigada principalmente por las arterias mamaria interna y externa. La linfa desemboca sobre todo en los ganglios linfáticos pectoral, axilar y subclavicular, aunque a veces porciones internas también están drenadas por los ganglios mamarios internos. En ocasiones también se encuentran ganglios linfáticos en el interior del parénquima mamario, sobre todo en la zona externa. Después de la pubertad, la mama femenina está formada por unos elementos glandulares y ductales dentro de un armazón compuesto por cantidades variables de tejido fibroso y adiposo. (1,2). (Figura 1).



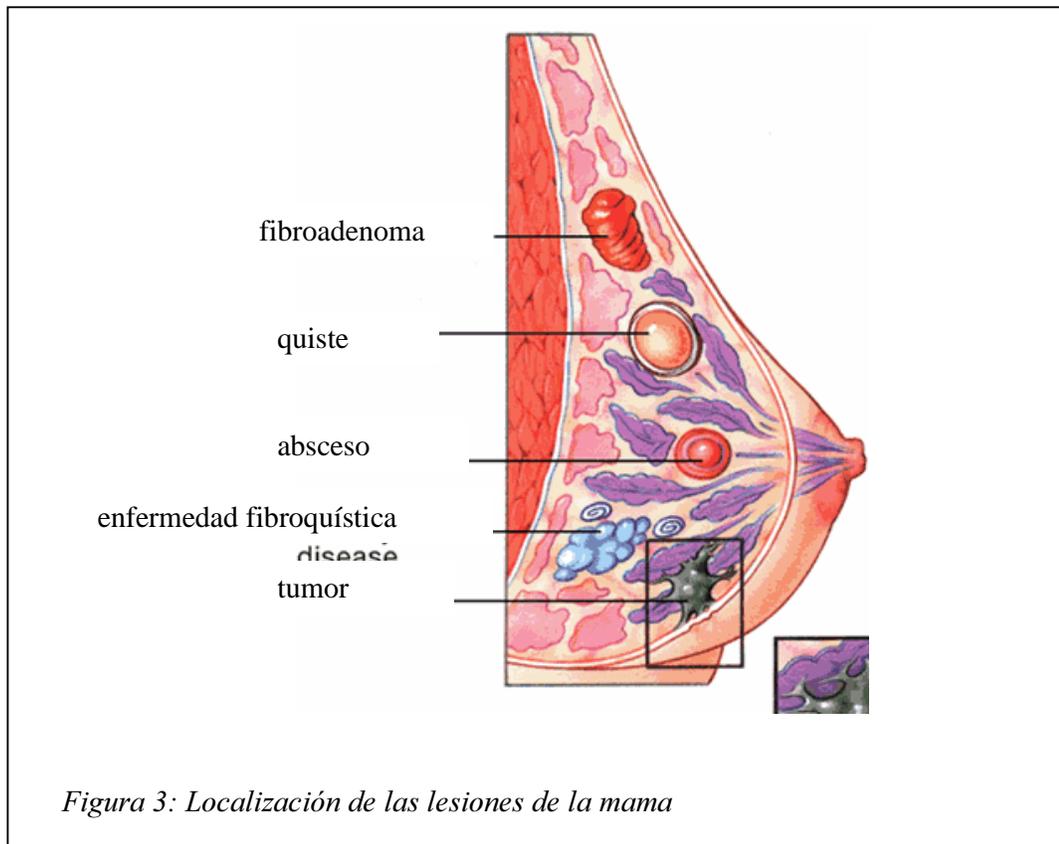
*Figura 1: Esquema de la mama*

A su vez, los elementos glandulares o lóbulos están formados por pequeños conductos secretores y ácidos, que constituyen las unidades terminales de un sistema ductal que se ramifica en forma de subdivisiones a partir de los conductos galactóforos principales. En el pezón desembocan aproximadamente entre 20 y 25 conductos galactóforos principales. Antes de su entrada en el pezón, cada conducto galactóforo presenta una dilatación llamada seno lactífero. El pezón y la areola están cubiertos por un epitelio pigmentado. El conjunto de los conductos galactóforos, a menudo junto con glándulas sebáceas, forman los tubérculos de Montgomery que se observan en la superficie areolar. Las glándulas de Montgomery funcionan durante la lactancia, como estructuras secretoras. (Figura 2)



Los lóbulos y los ductos están rodeados por 2 líneas celulares: una interior de células epiteliales secretoras y una exterior de células mioepiteliales. Las células epiteliales tienen una forma columnar o cuboidal y su cantidad de citoplasma depende de la influencia hormonal. La configuración cuboidal y el citoplasma decrecido caracteriza a una influencia hormonal inactiva. Las células mioepiteliales se localizan entre las células epiteliales y tienen un núcleo más pequeño y más oscuro, los cuales están elongados en cortes longitudinales y triangulares. En los cortes longitudinales, las células mioepiteliales tienen citoplasma eosinófilo fibrilar, debido a la presencia de proteína de músculo liso contractil, la cual provee contractibilidad al tocar el ducto y lleva la secreción hacia el pezón. Las células mioepiteliales pueden ser identificadas inmunohistoquímicamente por proteína S-100 y actina de músculo liso.

Las lesiones de la mama se localizan bien en los elementos glandulares, en los ductales o en soporte adiposo o fibroso. (Figura 3) El riesgo de cáncer de mama subsecuente a una lesión benigna está asociado a la categoría histológica en la que se clasifica la misma. (3)



## I.2 CLASIFICACIÓN DE LAS LESIONES BENIGNAS DE LA MAMA

El término clásico de cambios fibroquísticos o “enfermedad” fibroquística es una de las condiciones benignas más frecuentes que afectan a más del 50% de las mujeres que tengan palpación de la mama irregular, dolor cíclico, y dolorimiento. Se relaciona con ciclos regulares, y en algunas ocasiones irregulares, con fluctaciones hormonales. El órgano diana, el tejido mamario, en respuesta al desbalance de la estimulación de estrógenos y progesterona, lleva a una amplia variedad de cambios morfológicos conocidos con el viejo término de cambios fibroquísticos. Esencialmente, cuando aumenta el estímulo estrogénico, las células epiteliales proliferan en los ductos (hiperplasia ductal) y los lóbulos (adenosis). Con el decrecimiento de los niveles de estrógenos, el epitelio involuciona, el ducto llega a ser quístico, y los lóbulos y el estroma incrementan el tejido fibroso (adenosis esclerosante y fibrosis del estroma, respectivamente).

De esta manera, los cambios fibroquísticos ocurren en los 3 elementos mayores por la mediación de los receptores de estrógeno y progesterona:

1. **ductos:** hiperplasia ductal y formación quística
2. **lóbulos:** adenosis (hiperplasia lobular) y adenosis esclerosante
3. **estroma:** fibrosis

A lo largo de los años se han usado una multitud de términos que deben ser clarificados: *enfermedad fibroquística*, *enfermedad de la mama benigna*, *displasia mamaria* y otros sinónimos. Toda esta amplia terminología se refieren a la era precedente a la mamografía. El término de enfermedad fibroquística inapropiadamente implica la presencia de enfermedad, por lo que los autores prefieren el término de cambios fibroquísticos. Bartow (4) y colaboradores estudiaron diferentes grupos étnicos y evidenciaron la idea que apoya que los cambios fibroquísticos o enfermedad fibroquística es una entidad, porque estas alteraciones son poco comunes en grupos de bajo riesgo, tales como las indias americanas. Una falta de criterios uniformes para el término de “cambio fibroquístico” durante muchos años ha creado controversias en su relación con el cáncer de mama. Actualmente, es preferible utilizar la *clasificación de Dupont y Page* para lesiones benignas, (5-7) que aparece en la tabla 1, de manera que las lesiones que parecen no estar asociadas con incremento del riesgo de cáncer de

mama se denominan no proliferativas y las otras categorías con una asociación de riesgo de cáncer de mama subsecuente son definidas como lesiones proliferativas. Estos autores demostraron la importancia de clasificar y especificar precisamente las proliferaciones epiteliales en aquellas sin atipias con un riesgo mínimo o ligero de carcinoma y con atipias con un mayor aumento del riesgo de carcinoma. En el original estudio de 1985, se realizó una revisión de más de 10.500 biopsias de mama benignas consecutivas por enfermedades benignas de 3.300 mujeres que fueron seguidas por un periodo medio de 17 años. La prevalencia de estos grupos en la población estudiada, los investigadores encontraron que la entidad más frecuente era la enfermedad no proliferativa (en más del 68% de las biopsias). Las lesiones proliferativas sin atipias fueron la segunda entidad más común (el 26% de las biopsias). Las lesiones que mostraron tener mayor riesgo de carcinoma, las hiperplasias atípicas, fueron las menos frecuentes (sólo el 4% de las biopsias). Por lo tanto la mayoría de las mujeres sometidas a biopsia mamaria por enfermedad benigna presentan lesiones que no se asocian con un aumento significativo del riesgo del carcinoma de mama. Sin embargo en un pequeño porcentaje de casos, se encuentran lesiones que se asocian con un aumento del riesgo y precisamente es en estas pacientes en las que debe realizarse un estrecho seguimiento a largo plazo.

Cambios no proliferativos: 70% de casos. (RR= 1)

- adenosis
- quiste y metaplasia apocrina
- ectasia ductal
- hiperplasia epitelial leve del tipo “usual”

Enfermedad proliferativa sin atipias: 26% de casos. (RR=1,5-2)

- Hiperplasia moderada o florida del tipo “usual”
- Papiloma
- Adenosis esclerosante

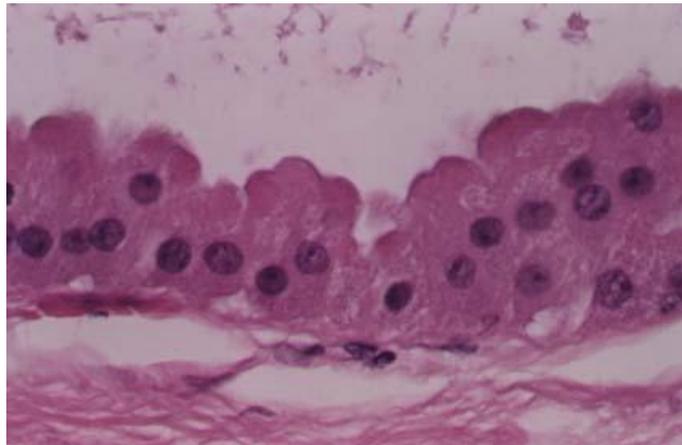
Enfermedad proliferativa con atipias: 4% de casos. (RR= 4-5)

- Hiperplasia ductal atípica
- Hiperplasia lobulillar atípica

*Tabla 1: Clasificación de las lesiones benignas de la mama según la clasificación de DL Page y WD Dupont y el riesgo relativo para cada uno de los grupos*

## I.2.1 Lesiones no proliferativas

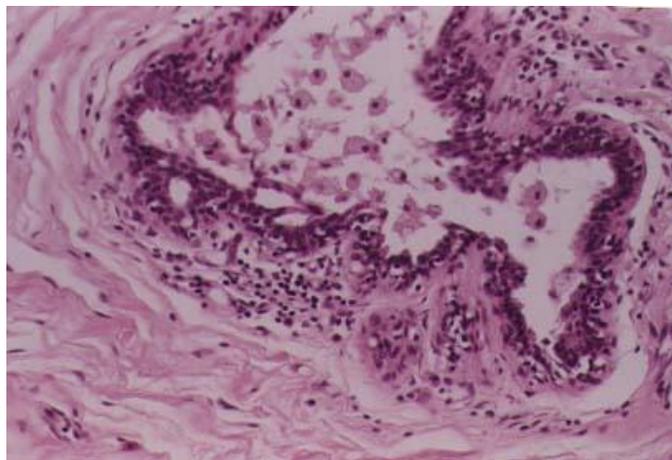
- **Metaplasia apocrina:** La metaplasia apocrina es una alteración celular que se caracteriza por presentar células apocrinas de gran tamaño e intensa eosinofilia del citoplasma. Con frecuencia, su citoplasma atípico presenta una protusión redondeada (hocico apical). Asimismo, el citoplasma presenta un típico aspecto granuloso muy intenso. (figura3) Los núcleos de las células epiteliales son grandes y con nucléolos prominentes. En este citoplasma apocrino se ha detectado una glicoproteína específica, la proteína del líquido de la enfermedad quística (GCDFP-15), considerada por algunos investigadores como un marcador de "lesión apocrina". A menudo las células apocrinas se agrupan en grupos y en ocasiones producen prolongaciones papilares. Estos cambios papilares apocrinos pueden demostrar patrones altamente complejos.



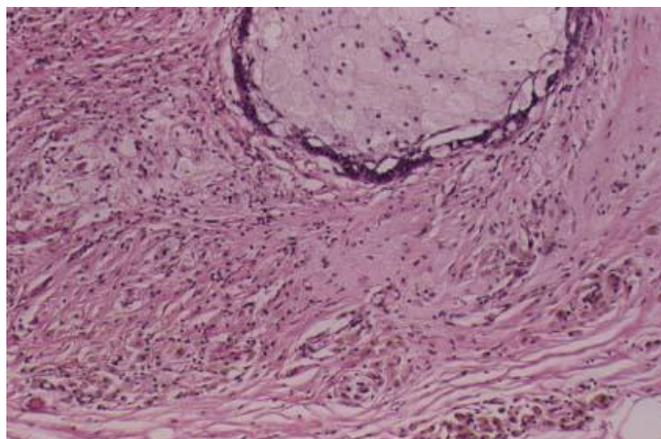
*Figura 4: Células meplásicas apocrinas que se caracterizan por tener abundante citoplasma granular eosinófilo y acúmulo de gránulos secretorios en el citoplasma apical, así llamado proliferación apocrina. Algunos núcleos contienen nucleolos.*

- **Quiste:** Los quistes son espacios rellenos por fluido que se originan en la unidad lobular ductal terminal o de un ducto obstruido. Son frecuentemente múltiples y bilaterales. Los quistes son las masas más comunes en mujeres de 40 a 50 años. (8) El rango de los quistes varía de 1 mm. a varios cm.y usualmente son uniloculares.(9). Están rodeados por una línea atenuada de células ductales atróficas o células metaplasticas apocrinas. Las células apocrinas tienen abundante citoplasma eosinófilo y granular, con protusiones en el borde luminal. El núcleo, a menudo, tiene nucleolo prominente. Varios estudios han diferenciado 2 tipos de quistes, apocrinos y simples indicando que los quistes apocrinos tienen mayor contenido en potasio y diferentes hormonas esteroideas, los cuales tienen mayor riesgo de multiplicidad y recurrencia que los quistes no apocrinos.

- **Ectasia ductal:** Algunos la reconocen solamente como ductos dilatados, no específico de los ductos mayores subareolares con ocasional implicación de los ductos más pequeños, sin relación con los cambios fibroquísticos. Microscópicamente, los ductos dilatados contienen macrófagos mezclados con material lipídico. La inflamación periductal es condición indispensable, la infiltración de linfocitos, células plasmáticas e histiocitos ocurre en el tejido periductal. El material del interior de los ductos, a menudo calcifica. (10) (Figura 4 y 5)



*Figura 5: Ectasia mamaria ductal. El ducto dilatado contiene formas histiocitarias y el tejido periductal está infiltrado por linfocitos*



*Figura 6: Ectasia mamaria ductal. En este estadio tardío, la luz ductal está rellena de material lipídico e histiocitos espumosos. La fibrosis periductal es marcada con colecciones de macrófagos cargados de hemosiderina.*

Algunos autores reservan el término ectasia ductal a aquellas condiciones en las que la presentación clínica es una masa palpable, usualmente adyacente al pezón, aunque se puede extender a distancia en la mama. La secreción por el pezón es frecuente. La mayoría de los casos se describen en mujeres perimenopausicas. Hay también en mujeres más jóvenes, que presentan inflamación de los ductos en la región del pezón, lo cual puede producir fisuras y fístulas con conexiones desde los ductos del pezón a la piel en los bordes de la areola. Esta presentación parece estar relacionada con una historia previa de inflamación periductal, llamándose así *mastitis periductal*. También se pueden llegar a formar abscesos y tumores subareolares. Se ha denominado también *mastitis de células plasmáticas*, *mastitis obliterativa* y *comedomastitis*. En la mujer más mayor se relaciona con infección de los ductos más largos. En este caso se ha sugerido que la ectasia ductal es simplemente una aberración del proceso normal de envejecimiento, siendo pocos los casos de ectasia ductal que tengan relación con mastitis periductal. La etiología de esta condición es desconocida. Se favorece la teoría de la inflamación inicial que lleva a la destrucción del tejido elástico y secundariamente a la ectasia ductal y

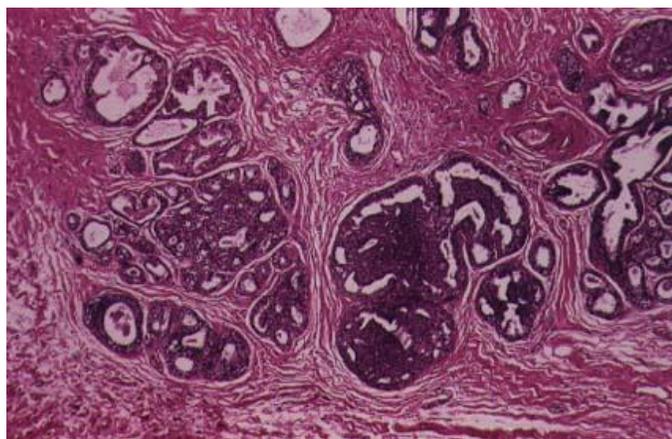
fibrosis periductal. No hay asociación con la paridad o la lactancia. Petersen (11) en un estudio prospectivo realizó una revisión de 42 pacientes con ectasia ductal de un total de 316 pacientes con patología mamaria benigna (13%). Los síntomas mayores fueron formación de tumor, localizado en la región subareolar en más de la mitad de los casos, absceso subareolar y descarga por el pezón. Los síntomas menores fueron mastalgia, fístula mamaria, retracción del pezón, síntomas generales y aumento del tamaño de los ganglios axilares. Si la clínica asemeja un proceso neoplásico sería necesario realizar una biopsia. El tratamiento causal de la ectasia no se conoce. Hasta ahora se ha utilizado la excisión del tejido mamario central y de los ductos largos como tratamiento para las manifestaciones clínicas de absceso, fístula y descarga por el pezón, aparentemente con buenos resultados, más que la sola incisión y drenaje del absceso.



*Figura 7: Exéresis de la fistula creada por inflamación de los ductos del pezón hasta los bordes de la areola.*

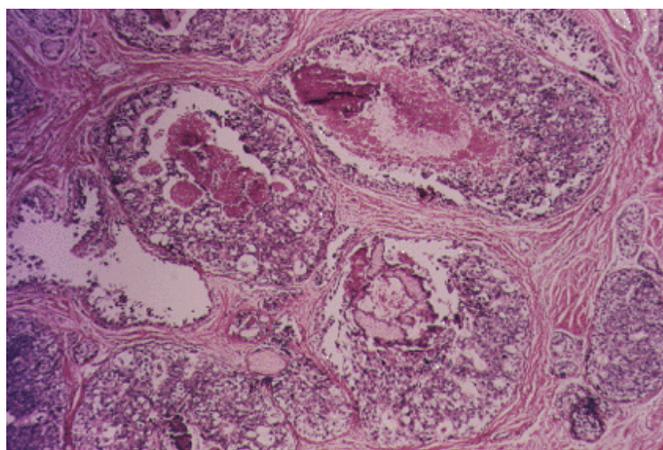
- **Hiperplasia ductal leve (tipo "usual"):** Se denomina hiperplasia al incremento del número de células epiteliales con respecto a la membrana basal. Se ha utilizado el término "epiteliosis" en oposición al incremento del número de glándulas, que se denominaría adenosis, sin un incremento relativo a la membrana basal. En Norte América se sigue utilizando el término "papilomatosis" para indicar la hiperplasia común o usual, que significa un incremento del número de células en la membrana basal. Basada en la arquitectura, la hiperplasia ductal se gradua en leve, y moderada (o florida). La hiperplasia ductal leve se caracteriza por la presencia de 3 o más células sobre la membrana basal en una unidad lobular o ductal. Las alteraciones arquitecturales más comunes de la hiperplasia ductal son:

1. formaciones papilares
2. patrón cribiforme
3. llenado sólido de las luces ductales.



*Figura 8: Hiperplasia ductal. Las células proliferantes forman proliferaciones sólidas (campo central), espacios glandulares irregulares y proyecciones papilares.*

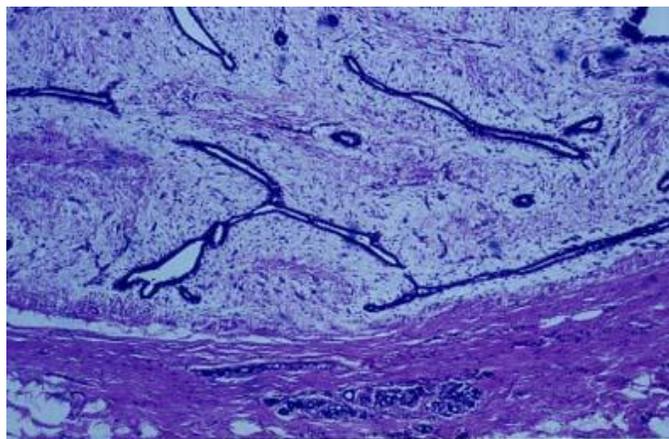
- **Calcificaciones:** Existen diferentes tipos de calcificaciones. Las calcificaciones de tipo epitelial pueden clasificarse aproximadamente en dos grupos: calcificaciones de tipo lobulillar y leche calcificada intraquística. En la mamografía es posible identificar otro grupo de mujeres con grandes calcificaciones benignas o redondeadas, pero se ignora su etiología. Las calcificaciones de tipo lobulillar son bastante uniformes, tienen un tamaño similar y se agrupan formando acumulaciones. Estas calcificaciones se observan de forma característica en la adenosis esclerosante. El trastorno conocido como leche calcificada se observa en cerca del 4% de las mujeres sintomáticas sometidas a mamografía y es una manifestación radiológica de los quistes mamarios benignos, sobre todo de los microquistes. (1)



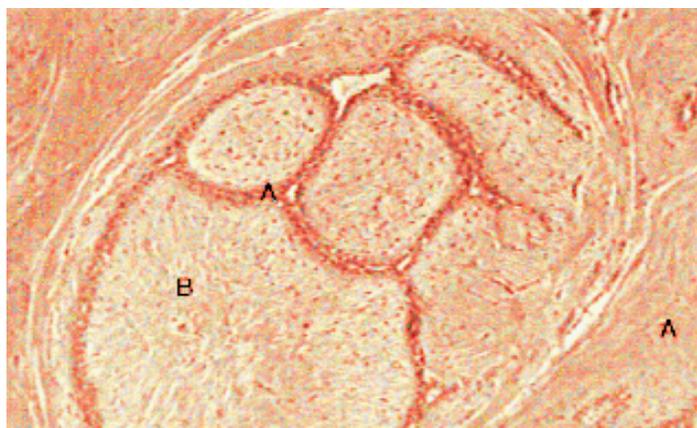
*Figura 9: Carcinoma ductal in situ. Láminas sólidas de células malignas en los ductos dilatados. El centro de los ductos afectados presenta necrosis y calcificaciones (color morado)*

**- Fibroadenomas (adenomas, hamartomas, adenolipomas) : El**

fibroadenoma es el tumor benigno de la mama más frecuente visto en mujeres por debajo de los 35 años. El pico máximo de incidencia es en la tercera década de la vida. Los fibroadenomas tienen una presentación clínica característica como una masa móvil, apariencia gruesa, bien definidos pero no encapsulados y superficie suave, que puede variar en apariencia de lobulado, mixoide grisáceo, semitransparente a fibrosis densa. En ocasiones se pueden evidenciar los espacios que se corresponden con las ramas ductales. Suelen crecer hasta 2 a 3 cm y entonces detener su crecimiento pero pueden crecer incluso hasta 6-7 cm, y entonces se le denomina fibroadenoma gigante. Sobre el 10-20% de los fibroadenomas son múltiples y bilaterales y pueden crecer en tamaño durante el embarazo y llevar a infartarse después del parto. El fibroadenoma también se puede utilizar como un nombre genérico que incluya todo tumor benigno confinado de la mama. Microcópicamente se caracterizan por tejido fibroso en la mayoría del fibroadenoma, pericanalicular o intracanalicular. Las ramas y brotes ductales están rodeadas por tejido fibroso y el musculo liso es un raro componente. El epitelio dentro del fibroadenoma puede tener apariencia como el resto de la mama, incluyendo la metaplasia apocrina. El fibroadenoma pericanalicular mantiene los espacios ductales dilatados redondos y ovales, mientras que en el tipo intracanalicular, las luces ductales están comprimidas por estroma fibroso polipoideo creando espacios irregulares como hendiduras. Bajo la influencia de las hormonas, los ductos llegan a ser hiperplásticos con formación papilar y más de dos membranas celulares. El estroma fibroso varía desde mixoide e hipocelular a fibroso y moderadamente celular. Las figuras mitóticas rara vez ocurren, pero la atipia nuclear está ausente o mínima, permitiendo la separación del cistosarcoma phyllodes. La involución es común con el incremento de la edad de la lesión. El estroma llega a ser celular, más fibrótico e hialinizado, con groseras calcificaciones. En los fibroadenomas antiguos, el epitelio ductal llega a ser tan atrófico que puede llegar a desaparecer completamente. Raramente los fibroadenomas crecen en la mujer postmenopausica, con o sin terapia hormonal sustitutiva.



*Figura 10: Fibroadenoma de tipo intracanalicular con ramas y brotes rodeados por estroma fibroso edematoso. Con suaves bordes.*



*Figura 11: Fibroadenoma; A: Proliferación epitelial. B: Tejido conectivo.*

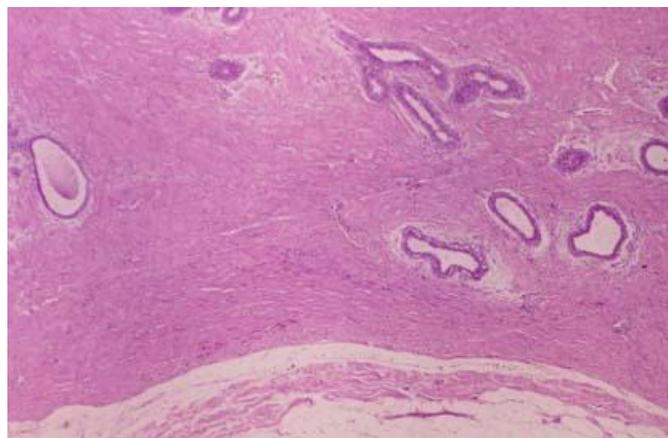
El manejo conservador de los fibroadenomas en pacientes por debajo de 40 años es seguro y aceptable en la mayoría de las mujeres, siempre que sean seleccionadas y que la paciente opte por el seguimiento. Dixon (12) dio esta posibilidad a 202 mujeres con 219 fibroadenomas diagnosticados por examen clínico, ecografía y punción aspiración con aguja fina. Sólo 16 pacientes (8%) con 18 fibroadenomas optaron por la exéresis. A los 2 años el 25% de los mismos desapareció, 50% estuvieron estables, 12% incrementaron de tamaño (y fueron escindidos) y 12% decrecieron en tamaño. Cant (13) de igual manera, realizó un seguimiento a 99 mujeres en las que se diagnosticaron 279 masas en total; de las cuales 34 pacientes se perdieron en el seguimiento, a 28 se les realizó exéresis y el resto control. En las pacientes a las que se les realizó control evolutivo la probabilidad de desaparición fue de 0,46 a los 5 años y 0,69 a los 9 años (análisis de Kaplan-Meier). No hubo diferencias en la resolución entre 56 lesiones únicas comparado con 223 lesiones múltiples, o cuando se compara las lesiones de 2 cm. o menos con las de más de 2 cm. La resolución fue más frecuente en mujeres de 20 años o menos que en las mayores.



*Figura 12: Imagen macroscópica de fibroadenoma extirpado.*

Se han descrito varias variantes de fibroadenoma. *El fibroadenoma gigante* es simplemente un fibroadenoma que ha alcanzado un gran tamaño. Microscópicamente son iguales a otros fibroadenomas, la celularidad puede ser alta.

El *Hamartoma* se caracteriza por presentarse en casi 2 décadas después de los fibroadenomas en general, con bordes bien definidos y contenido graso, tejido glandular y tejido fibroso conectivo. (14) El hamartoma es usualmente asintomático, pero puede llegar a ser palpable con incremento del tamaño y tejido fibroso dando consistencia firme. La mayoría ocurre en mujeres sobre los 35 años. Histológicamente, el hamartoma consiste en una cantidad variable de tejido adiposo, estroma fibroso y tejido glandular, siendo algunos de ellos quísticos. La cápsula puede ser completa o parcial. Un hallazgo inusual en el estroma fibroso es la presencia de espacios capilares-like, que se denominan pseudoangiomas.



*Figura 13: Hamartoma de mama consistente en ductos dilatados y estroma fibroso. Una cápsula parcial es evidente en el campo más inferior.*

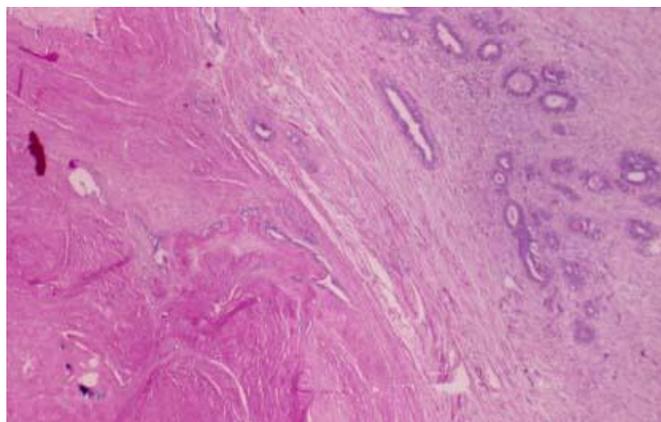


*Figura 14: Imagen macrocópica de hamartoma extirpado.*

Una lesión similar es *el adenolipoma*. Los lipomas son lesiones que contienen grasa que pueden ocurrir en cualquier parte dentro de la mama. Cuando son palpables, son usualmente suaves y fácilmente movibles.

Se ha utilizado el término *fibroadenoma juvenil* para definir un cuadro clínico que consiste en el rápido crecimiento de las lesiones en pacientes jóvenes. Este tipo de lesiones son usualmente benignas y a menudo presentan una densidad celular estromal y menos frecuentemente hiperplasia epitelial prominente.(15)

Las definiciones histológicas para separar fibroadenoma de *tumor phyllodes* no están bien definidas. No debería utilizarse el término de hiper celularidad cuando nos referimos al tumor phyllodes benigno. La apariencia histológica se considera que es la misma que en los grandes fibroadenomas, teniendo en cuenta que hay una mayor celularidad y actividad celular en el estroma del tumor phyllodes. Además, puede haber atipia nuclear e incremento de la actividad mitótica, pero se caracterizan porque tienen menos de 5 mitosis, con un porcentaje algo mayor de recurrencia que los fibroadenomas. Los componentes estromales pueden contener liposarcoma, leiomioma, rhabdomioma, histiocitoma fibroso maligno, angiosarcoma, condrosarcoma y osteosarcoma. Por esta razón, es importante adecuar la muestra para determinar si los elementos ductales están presentes. En ausencia de células epiteliales, la neoplasia es clasificada como sarcoma estromal primario de la mama, que es generalmente más agresivo que el tumor phyllodes.



*Figura 15: Tumor phyllodes. Se observa un antiguo fibroadenoma preexistente (campo derecho) con estroma fibroso acelular, por el contrario, el tumor phyllodes contiene ductos hiperplásticos y estroma celular (campo izquierdo)*

El tumor phyllodes tiene una apariencia lobulada, como una hoja y varía en tamaño de 1 a más de 15 cm., pero el tamaño no debería considerarse para el diagnóstico de estos tumores. En la presentación, la mayoría de las mujeres están entre 40 y 50 años con una presentación típica de una masa que crece rápidamente. El comportamiento clínico del tumor phyllodes es impredecible. La mayoría de los tumores phyllodes están localizados y no metastatizan. Menos del 20% de los tumores phyllodes metastatizan por diseminación vascular, lo más común al pulmón, pleura y hueso. (16,17)

Algunos estudios han separado el cystosarcoma phyllodes en grupos benigno y maligno. El grupo benigno se caracteriza por bordes suaves, no infiltrativos y los elementos fibrosos tienen mínima atipia nuclear y baja actividad mitótica. Ésto contrasta con los bordes infiltrativos, presencia de atipia nuclear e incremento de la actividad mitótica, usualmente más de 5 figuras mitóticas por campo de 10 aumentos en el grupo maligno. (16,17) Se debería mencionar que no todos los tumores phyllodes metastásicos tienen estos criterios. Por lo que es más apropiado clasificar los tumores phyllodes en grados bajo y alto y tratar estos tumores con margenes amplios.

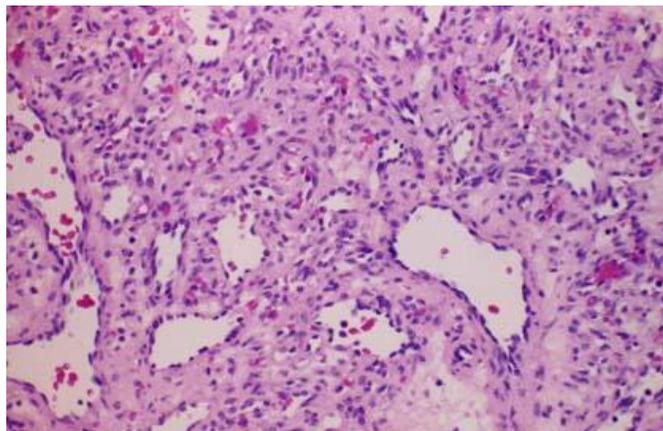


*Figura 16: Tumor phyllodes. Se observa amplia celularidad. A: tejido epitelial. B: Tejido conectivo. Con figuras mitóticas y núcleo estromal.*

El adenoma tubular se caracteriza por su actividad secretoria. Contiene elementos tubulares predominantemente y mínima cantidad de estroma fibroso. No está relacionado con la lactancia, ya que ocurre en ocasiones durante el embarazo, siendo los cambios microscópicos similares a aquellos que se producen en la mama normal durante el embarazo. Los cambios pueden producir una masa localizada que tiene lóbulos alargados y ductos con citoplasma vacuolado y producto secretorio en las luces.

**-Fibrosis (mastopatía fibrosa):** Es un incremento del tejido conectivo fibroso, con un contenido que suele ser de tipo hipocelular o acelular. Los lóbulos en particular, están reducidos en número y tamaño y la fibrosis focal se puede presentar como una masa palpable o una anomalía mamográfica no palpable. Una variante de fibrosis ocurre en mujeres con una larga historia de diabetes melitus insulino dependiente, descrita como enfermedad de la mama fibrosa diabética.

**-Tumores vasculares:** Los hemangiomas benignos en la forma de capilares y tipos cavernoso y venoso raramente ocurren en el parenquima mamario. Éstos son benignos, de crecimiento localizado sin infiltración.

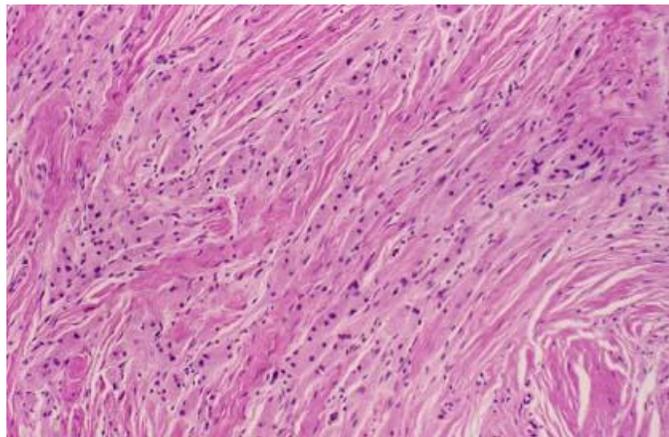


*Figura 17: Hemangioma capilar consiste en lóbulos de capilares de varios*

*tamaños.*

La membrana de células endoteliales puede aparecer activa, pero la atipia nuclear está ausente. La formación de trombos es común. Raramente las células endoteliales pueden aparecer atípicas con alargamiento nuclear e hiper cromasia. Estos hemangiomas atípicos son pequeños, usualmente de menos de 2 cm. y bien circunscritos sin infiltración local.

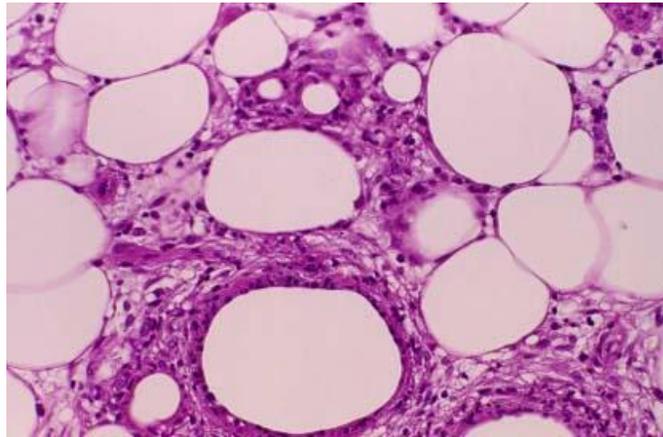
- **Tumor de células granulares:** Es un tumor benigno inicialmente descrito de origen muscular por Abrikossoff en 1926. Su origen de las células de Schwann está bien establecido por microscopía electrónica e inmunohistoquímica. Sobre el 6% de todos los tumores de células granulares se desarrollan en la mama, La edad media al diagnóstico es 40 años. En un examen clínico mamario simulan carcinoma con fijación a la piel y consistencia dura a la palpación. El tumor escindido sugiere fuertemente carcinoma por su consistencia firme, superficie cortante y bordes mal definidos. El rasgo histológico más distintivo es el abundante citoplasma granular eosinófilo. Las células del tumor se disponen en bandas, cordones en un estroma denso fibroso. Los núcleos son a veces hiper cromáticos, irregulares y contienen nucleolos prominentes. A causa de estos hallazgos, el tumor de células granulares puede ser confundido con carcinoma apocrino, especialmente en las secciones por congelación, sin embargo, las figuras mitóticas están ausentes o son raras. Una excisión local completa resulta en curación.



*Figura 18: Tumor de células granulares. Las células del tumor se*

*reunen y proliferan entre bandas de colágeno.*

- **Necrosis grasa:** Puede simular un carcinoma con una masa, dolor o retracción de la piel. Se asocia con trauma, intervención quirúrgica y radioterapia, siendo la causa desconocida en algunos casos. La lesión escindida tiene una consistencia ligeramente firme en la periferia y un color marrón-oro, suave, en ocasiones con material licuado en el centro. Histológicamente se caracteriza por espacios vacíos irregulares, que se rodean por histiocitos espumosos. El ácido graso, que está rodeado por células necróticas, durante el procesado del tejido se disuelve con alcohol resultando espacios vacíos. Con el tiempo hay células gigantes multinucleadas, infiltración linfoplasmocitaria y fibrosis. Las calcificaciones normalmente se depositan en el tejido fibroso en un periodo de varios meses.

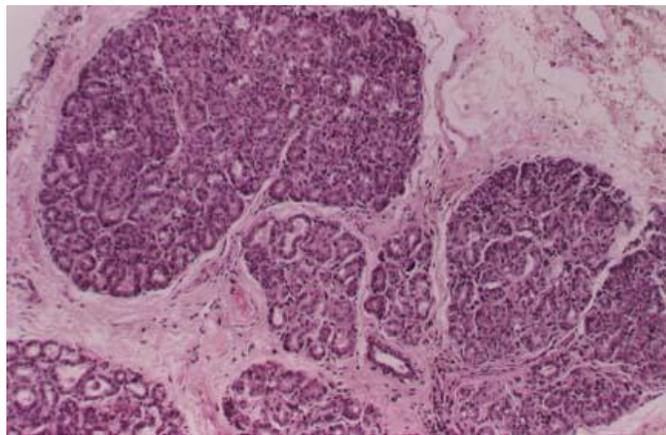


*Figura 19: Necrosis grasa. Espacios irregulares grasos rodeados por histiocitos espumosos y células gigantemultinucleares.*

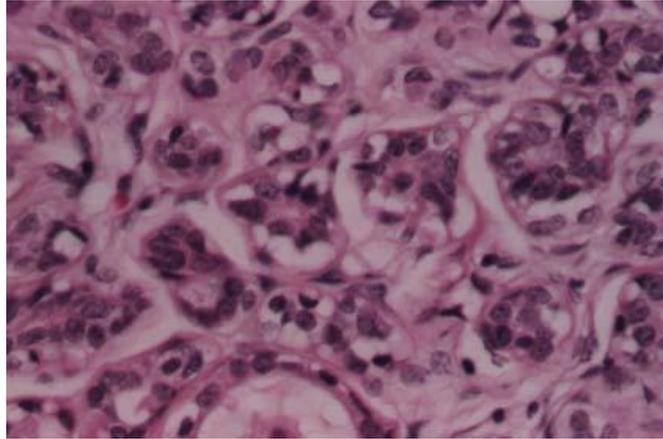
## I.2.2 Lesiones proliferativas sin atipias

- **Adenosis** : Se denomina adenosis a un espectro de cambios en el interior de los lóbulos comenzando desde la hiperplasia, con aumento del número o tamaño de los componentes glandulares, a la subsecuente fibrosis y calcificaciones.

En los estadios iniciales de adenosis, los lóbulos son alargados con un número incrementado de acinis.



*Figura 20: Adenosis. En el estadio inicial, los lóbulos están alargados.*



*Figura 21: Adenosis. Ampliación de la anterior figura que demuestra los pequeños acinis consistentes en células epiteliales y células mioepiteliales (citoplasma vacuolado y núcleo pequeño oscuro).*

Se han reconocido muchas formas de adenosis, tales como adenosis simple, adenosis esclerosante (también llamada tumor adenosis), adenosis microglandular, adenosis del embarazo, adenosis apocrina, adenosis apocrina atípica (definida como metaplasia apocrina típica o atípica que ocurre en el foci de una adenosis simple), adenosis esclerosante, escara radial o adenoma ductal), adenosis ductal despuntada, adenosis adenomioepitelial (en ocasiones también designada confundidamente como “adenosis apocrina” y una lesión no común designada como “adenosis secretoria”). La adenosis tubular es una lesión que posee suficientes rasgos histológicos para justificar su reconocimiento como una forma de adenosis.

La mayoría de las formas de adenosis tienen preservada la arquitectura lobular, con la excepción de la adenosis microglandular, adenosis secretoria, adenosis adenomioepitelial y adenosis tubular, las cuales se caracterizan por una distribución de las unidades glandulares en el parénquima de la mama, a menudo con desarrollo graso. Todas las formas de adenosis, con excepción de la adenosis microglandular, tienen una membrana mioepitelial intacta.

Eusebi et al (18) en 1993 realizaron una comparación inmunohistoquímica entre adenosis microglandular que se caracteriza por ausencia de células mioepiteliales, antígeno de membrana epitelial (EMA) y proteína fluida de enfermedad quística gruesa (GCDFP). La ausencia de EMA la hace única entre las hiperplasias glandulares benignas de la mama. La adenosis apocrina se caracteriza por la presencia de GCDFP-15, el marcador apocrino específico, que no está presente en la adenosis microglandular. El carcinoma tubular no tiene células mioepiteliales ni membrana basal y es negativo para GCDFP-15.

Se define el término adenosis esclerosante como la evolución de la adenosis en estadios posteriores, con distorsión y alargamiento de elementos glandulares confinado a una unidad lobular, a nivel central y con coexistencia de alteraciones fibrosas. El término tumor adenosis es usado por algunos autores, cuando la adenosis se presenta como una masa palpable, debido a la confluencia de los lóbulos de la adenosis esclerosante.

A menudo, hay cuerpos de psammoma, laminados, de color púrpura, en el interior de los acinos. Aunque los bordes lobulares llegan a ser irregulares, los lóbulos permanecen intactos. En el caso de que exista mayor cantidad de fibrosis estromal y atrofia, hay menor número de acinis y los lóbulos son más pequeños. Cuando examinamos el patrón lobular en una ampliación, si persiste la membrana basal y las líneas celulares del acini son normales, nos indica benignidad.

Todo esto, la diferenciaría del *carcinoma tubular* que no se confina a unidades lobulares y es infiltrativo. Se han postulado otras diferencias histológicas, incluso con inmunohistoquímica, pero son inciertas. (19) En cualquier caso, se debería enfatizar en el diagnóstico diferencial, con el diagnóstico de lesión benigna, para una opción más conservadora.

Hay una frecuente asociación entre adenosis esclerosante e hiperplasia lobular atípica, siendo en estos casos el diagnóstico difícil. (20)

La adenosis simple es el incremento en tamaño y número de los lóbulos.

La adenosis microglandular se ve típicamente en la mujer postmenopausica. Se producen racimos de contornos glandulares redondos, pequeños, regulares en el tejido adiposo. Este rasgo y una única línea celular en la membrana, en ocasiones puede llevar a un diagnóstico erróneo de carcinoma tubular. Estas células presentan citoplasma claro, con secreción eosinófila, coloide. En el estudio de Eusebi en el seguimiento de 4 pacientes con adenosis microglandular, tratadas todas con biopsia escisional, no hubo signos de recurrencia a los 2 años. (18)

La adenosis tubular se caracteriza porque la membrana mioepitelial que está intacta alrededor de los túbulos, a menudo contiene material coloide o secreción basófila luminal. El estroma es usualmente fibroso y acelular, pero puede ser edematoso y más celular. La distribución al azar de los túbulos y la frecuente extensión en la grasa puede causar grandes problemas de distinción del carcinoma tubular, especialmente en el diagnóstico intraoperatorio por congelación. Los rasgos que favorecen una adenosis tubular sobre un carcinoma tubular son la ausencia de túbulos con forma angular, una falta de prominencias lumbinales, generalmente estroma colágeno acelular más que estroma desmoplásico y lo más importante la presencia de una membrana mioepitelial intacta. (21)

La adenosis mioepitelial arquitecturalmente es similar a la adenosis microglandular, pero las unidades glandulares están rodeadas por una prominente membrana de mioepitelio y las glándulas muestran variación en el tamaño y forma.

La adenosis secretoria arquitecturalmente es similar a la adenosis microglandular, pero con una membrana de mioepitelio atenuada, la luz contiene secreción eosinófila.

La adenosis ductal despuntada se caracteriza por glándulas dilatadas (que pueden o no estar incrementadas en número) con los bordes despuntados, hipertrofia de ambos epitelio y mioepitelio, y las células lumbinales a menudo muestran metaplasia celular columnar.

Ocasionalmente los cambios de la metaplasia apocrina, (citoplasma granular eosinófilo, núcleo vesicular grande y presencia de nucleolo) pueden ser vistos en la adenosis esclerosante, lo cual se ha denominado adenosis apocrina.

Esta lesión fue denominada adenosis adenomioepitelial. Esta forma de proliferación glandular precede o acompaña un tipo de adenomioepitelioma y es probable que sea como parte integral de este tumor, o bien un precursor de él o formar parte de un espectro que incluye esta proliferación neoplásica que tiene la capacidad de recurrir. En el estudio de Eusebi en el seguimiento de 4 pacientes con esta lesión durante 2 años, no hubo signos de recurrencia. (18)

En ocasiones puede haber cierto grado de atipia nuclear. Si la adenosis apocrina tiene atipias citológicas, puede tener una apariencia histológica confusa que puede mimetizar un carcinoma invasivo. El comportamiento de la adenosis apocrina que muestra atipia pero carece de los rasgos morfológicos típicos de carcinoma intraductal, no se conoce. No hay uniformidad en los criterios para la designación de metaplasia apocrina atípica o hiperplasia y no hay consenso en la distinción de lesiones apocrinas atípicas de carcinoma intraductal apocrino.

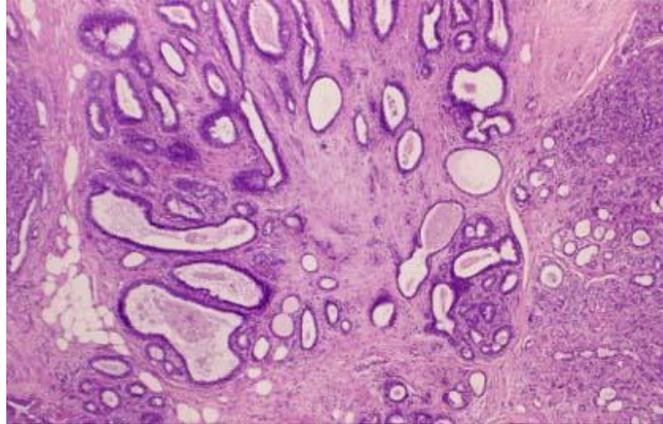
El tipo común de metaplasia apocrina que ocurre normalmente en las biopsias, tiene siempre nucleolos pequeños con bordes marcados, y que por lo tanto destacan en la célula. Este rasgo es casi aceptado universalmente como diferenciación apocrina, tanto en lesiones benignas como malignas y por tanto no tiene valor para subdividir las lesiones apocrinas. De más importancia es el tamaño nucleolar, ya que en los carcinomas apocrinos y atipias apocrinas frecuentemente se produce un alargamiento nucleolar. Seidman et al en 1996 en el seguimiento de 37 pacientes durante 8,7 años, no hicieron distinción entre lesiones apocrinas con atipias, incluyendo en éstas el carcinoma apocrino intraductal de bajo grado. (22)

**- Lesiones esclerosantes complejas:** El término escara radial ha sido propuesto por los radiólogos. Otros autores prefieren el término de lesión esclerosante compleja debido a su variedad de apariencias y su complejidad. El término radial también es útil para indicar la naturaleza espiculada de estas lesiones. La cicatriz radial es una lesión benigna conocida por una variedad de nombres en la literatura, incluyendo epiteliosis infiltrante, lesión esclerosante no encapsulada, mastopatía indurada, lesión escleroelástica, proliferación papilar esclerosante, hiperplasia ductal esclerosante benigna y lesión esclerosante radial.

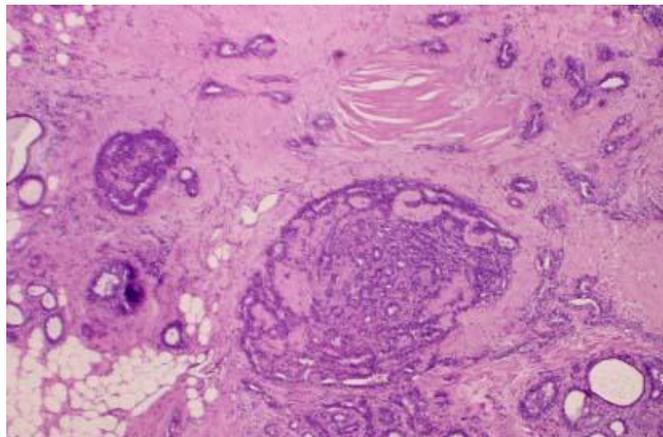
Todas estas lesiones se caracterizan por unos rasgos microscópicos clásicos, con una escara central y elementos que irradian que pueden variar en diferentes tipos histológicos, incluyendo dilataciones quísticas así como hiperplasia o adenosis esclerosante o papiloma intraductal, en las cuales el estroma fibroso lleva a fibrosis y elastosis, resultando a que los ductos lleguen a estar distorsionados y formen un patrón radial; no son lobulocéntricas e incluyen varias unidades lobulares deformadas. Un rasgo asociado con lesiones iniciales fueron los miofibroblastos (23). Dentro de la escara central hay elementos epiteliales que han sido caracterizados como pseudoinvasivos.

Pueden simular el carcinoma tubular tanto clínica como histológicamente, o mamográficamente, siendo la lesión espiculada idéntica en ambos casos. De igual manera se ha de tender hacia el diagnóstico de benignidad para una actitud conservadora.

La mayoría de las cicatrices radiales son microscópicas, el diámetro medio encontrado en histología es de 0,33 cm. (rango 0,1-0,6cm.)



*Figura 22: Cicatriz radial. La fibrosis comienza en el centro de una hiperplasia ductal causando un patrón radial de los ductos.*

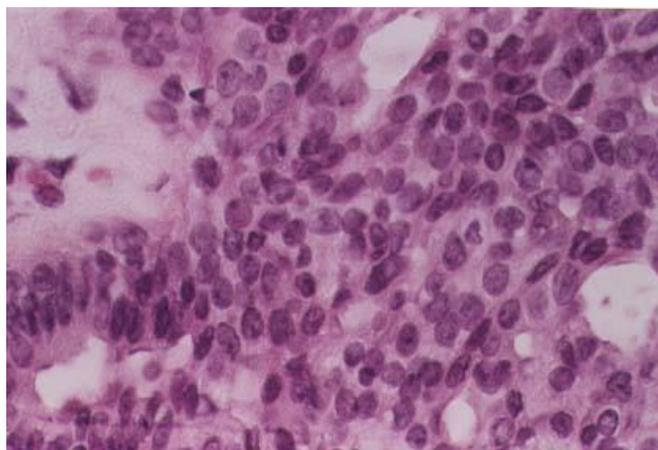


*Figura 23: Cicatriz radial. Fibrosis marcada y elastosis ocurre en la hiperplasia ductal.*

- **Hiperplasia ductal moderada o florida:** Se denomina hiperplasia ductal, para contrastar con la hiperplasia lobulillar, sin embargo estas lesiones se producen mayoritariamente en los acinos de las unidades lobulares mientras que son infrecuentes en los ductos. Se debería enfatizar, que debido a las substanciales variaciones individuales bajo la influencia de las hormonas, la separación entre lóbulos y ductos es subjetiva y algunas veces arbitraria.

Se denomina moderada cuando la lesión hiperplásica alcanzan 5 o más células sobre la membrana basal con tendencia a distender el espacio en que ocurre (24). La hiperplasia florida es cuando los cambios son más pronunciados, sin existir una firme separación definida entre las categorías de moderada y florida. Se caracteriza por una variación del tamaño de las células, y más específicamente, del núcleo, y en su forma, dando la impresión de una población heterogénea de células.

Es de gran importancia la diferenciación de estas lesiones de la hiperplasia atípica y del carcinoma ductal in situ. Las células frecuentemente presentan patrones de arrosamiento, con una redistribución de la proteína estructural, alrededor de la membrana celular. En la hiperplasia moderada o florida predomina el patrón sólido.



*Figura 24: Hiperplasia ductal sin atipia nuclear. Las células proliferantes consisten en células secretoras con núcleo de redondo a oval. Las células mioepiteliales tienen núcleo de oval a elongado, ligeramente hiper cromático.*

- **Papiloma:** La enfermedad papilar de la mama comprende un espectro de desordenes que pueden ser visibles mamográficamente y pueden tener hallazgos clínicos característicos. Las más comunes en este espectro de lesiones incluyen papiloma intraductal solitario central, papilomas múltiples periféricos, papilomatosis y carcinoma papilar.

Microscópicamente se caracterizan por un brazo fibrovascular rodeado por epitelio proliferativo, que puede llegar a ser de varios centímetros. La textura de los papilomas varía de suave a firme. Este epitelio puede llegar fácilmente a infartar o hialinizar, con hemorragia o fibrosis, la mayoría de las veces resultado de la torsión de los tallos fibrosos y herida isquémica. El epitelio dañado y el estroma hialinizado pueden también depositar calcio.

El *papiloma solitario intraductal* es la lesión papilar más frecuente, se presenta más a menudo en la región subareolar en los ductos lactíferos mayores mientras que en la periferia, las lesiones son más frecuentemente múltiples. Suelen encontrarse frecuentemente en mujeres de 30 a 50 años y tienen preponderancia a encontrarse en el seno lactífero. Clínicamente la presentación más frecuente es la secreción serosa, hemorrágica o serohemorrágica del pezón, que suele ser unilateral relacionada con un orificio ductal solitario. Sin embargo, algunos papilomas son más grandes de 4 cm. especialmente aquellos que se relacionan con hemorragia y cambios quísticos.

Una variante del papiloma intraductal es el tipo *intraquistico*.

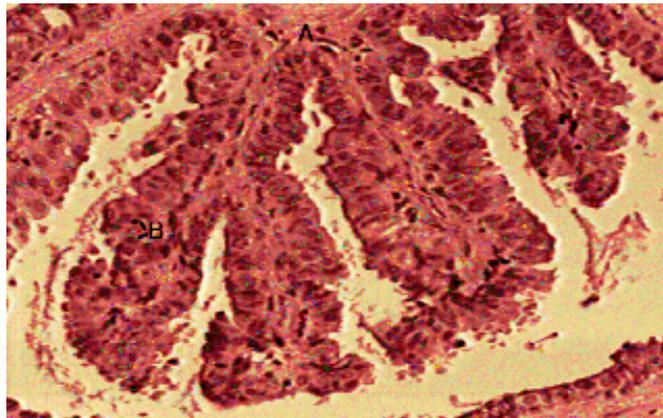
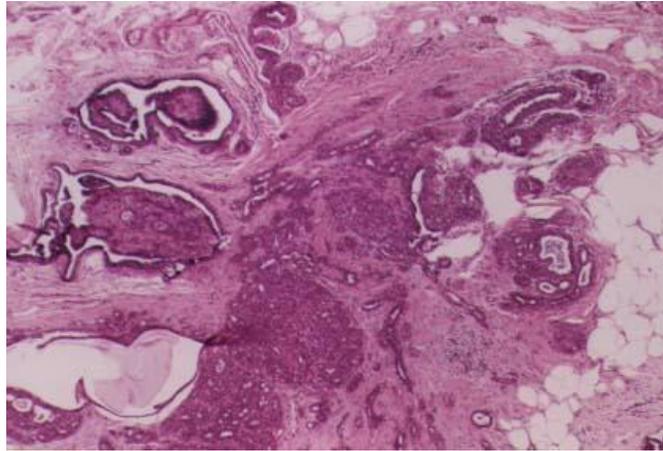
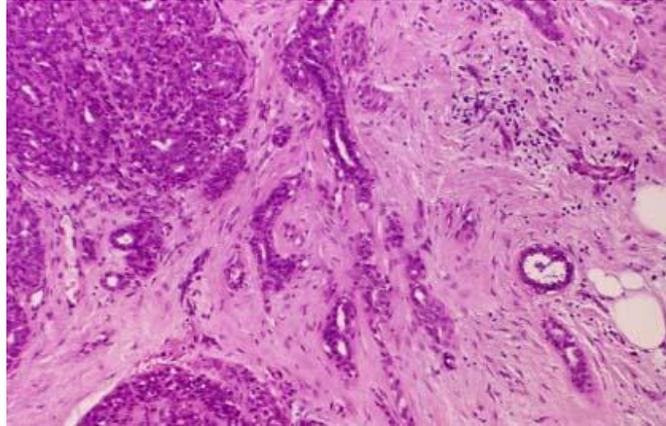


Figura 25: Papiloma. A: Cuerpo fibroso. B: 2 tipos de células epiteliales.



*Figura 26: Papiloma intraductal. Múltiples nódulos papilomatosos y fibrosis estromal (campo central más bajo)*

El infarto puede causar compresión y distorsión del epitelio, lo que puede producir la apariencia de carcinoma, en una corebiopsia. Este epitelio que lo rodea puede variar, siendo identificado usualmente como benigno, mientras que cuando el número de células se incrementa, sirven las mismas normas que para la hiperplasia y el carcinoma in situ (25). La atipia nuclear en lesiones papilares necesita evaluación cuidadosa en la catalogación de hiperplasia atípica y carcinoma ductal in situ.



*Figura 27: Papiloma intraductal con fibrosis estromal simulando carcinoma invasivo.*

Además, las áreas sólidas son comunes, bien focales o predominantes. El epitelio proliferativo está hecho de epitelio y células mioepiteliales.

Un tipo inusual de papiloma solitario benigno es el *papiloma solitario periférico*, que presenta los rasgos histológicos del clásico papiloma solitario pero está localizado en la periferia. Kalisher en 1998 (26) encontró 5 mujeres con esta lesión. Todas las pacientes presentaban la lesión en mamas grasas, a menudo a 5-10 cm. del pezón. Ninguna de ellas presentaba secreción por el pezón y eran todas postmenopausicas.

El tratamiento del papiloma es por escisión local y la recurrencia es baja. La lesión escindida es usualmente pequeña, menos de 1-2 cm. de tamaño. Evaluar la totalidad del espécimen es importante, debido a la presencia de atipia dentro de la lesión o en el tejido mamario de alrededor y evaluar la presencia de papilomas adicionales. Dado que la citología tiene falsos negativos, es importante la excisión del conducto, que ha de ser lo más conservadora posible, si es posible guiado por imagen, como las nuevas técnicas de endoscopia ductal. (27)

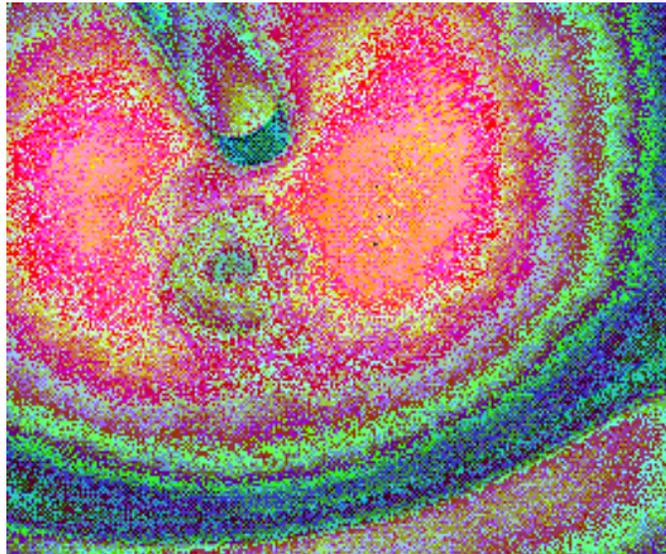
Los *papilomas múltiples periféricos* son una entidad diferente ya que ocurren en mujeres más jóvenes que los papilomas centrales solitarios y están menos frecuentemente asociados con secreción por el pezón. Se presentan en muchas ocasiones asociados con hiperplasia ductal adyacente que puede ser atípica. Los papilomas múltiples periféricos se producen en los ductos más pequeños de la unidad lobular ductal terminal y están asociados con un incremento del riesgo de recurrencia local y subsecuente desarrollo de cáncer de mama.

*La papilomatosis juvenil* se refiere a la hiperplasia ductal marcada en adolescentes y mujeres jóvenes. Los ductos envueltos están dilatados quísticamente con un patrón de “queso suizo”. Puede ocurrir hiperplasia ductal atípica y carcinoma. (28,29)

Cuando un papiloma similar ocurre en el pezón, se utiliza el término *adenoma del pezón o papilomatosis florida del pezón o adenoma ductal o adenosis nodular*. Es una entidad poco conocida que sólo ha sido descrita recientemente. Sin embargo, es importante realizar su diagnóstico, ya que es una lesión benigna a pesar de que clínica y radiográficamente sea sospechosa de malignidad. Fue descrita por primera vez en 1984 por Azzopardi y Salm (30) en una descripción de 24 casos. Es una hiperplasia ductal de los ductos lactóforos, que muchas veces se manifiesta en la superficie del pezón como una lesión granular o ulcerada. Las pacientes típicas son de 40-50 años de edad. La calcificación también fue frecuente (9 de los 24 casos). La multifocalidad también fue vista en 10 casos.

La apariencia histológica es usualmente una mezcla de papiloma intraductal, adenosis y glándulas tubulares, las cuales están rodeadas por células epiteliales y mioepiteliales sin atipia nuclear, pero rara vez se observan figuras mitóticas. También ocurre una reacción fibrótica con una aparente “invasión” del tejido circundante, que puede llevar a confusión con malignidad.

Histológicamente se diferencia del papiloma intraductal común por la ausencia de estructuras papilares. Éste tumor benigno coexiste con carcinoma de mama en el 16% de las pacientes. La combinación de una masa clínicamente palpable en una paciente mayor, con calcificación sospechosa en mamografía e histología que simula cáncer, nos hace pensar en esta entidad. El adenoma del pezón se distingue de la papilomatosis esclerosante subareolar, en la presentación más profunda en el tejido mamario. La apariencia histológica de ambas lesiones es similar, en los casos en que la esclerosis es marcada. (31)

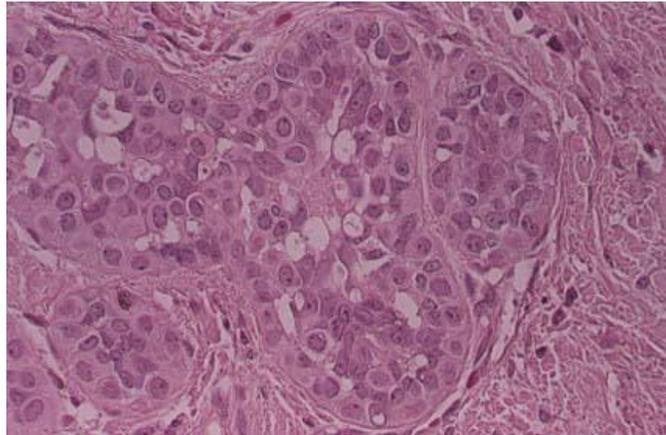


*Figura 28: La clínica típica del papiloma central intraductal es telorragia unilateral*

### **I.2.3 Lesiones proliferativas con atipias**

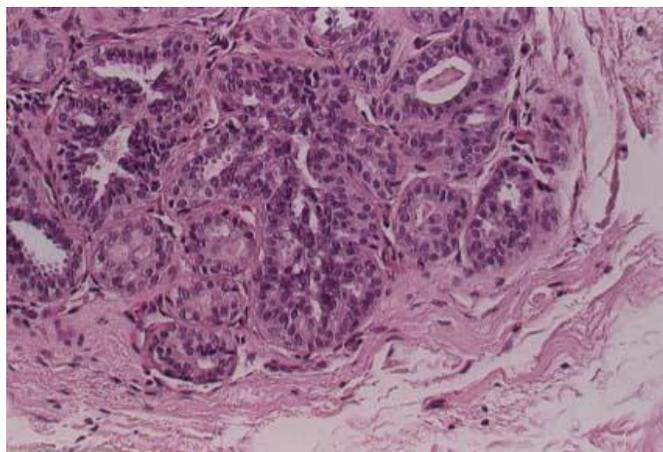
La hiperplasia atípica presenta algunos de los rasgos de los carcinomas in situ, sin embargo, le faltan algunos de los rasgos definitorios de carcinoma in situ o tiene los rasgos en una manera menos desarrollada, por lo que debe ser absolutamente separada del carcinoma in situ. (32-34) La hiperplasia atípica se ha demostrado que es más frecuente en la mama contralateral de las mujeres que han tenido cáncer de mama.

**- Hiperplasia lobulillar atípica :** Menos de la mitad del acino de una unidad lobular está distorsionado y distendido por una población uniforme de células características, mientras que el carcinoma lobular in situ, ocuparía más de la mitad de esta unidad. Su núcleo es ligeramente más grande que en las células normales, algo irregular en su forma y variable en tamaño. Las partículas cromáticas son finas y los nucleolos son variables en tamaño. En el fondo, las células mioepiteliales, aunque reducidas en número, pueden ser todavía identificadas. Algunos patólogos prefieren usar la terminología neoplasia lobular, incluyendo ambos carcinoma lobular in situ e hiperplasia lobulillar atípica, pero desde el punto de vista clínico es preferible la separación de ambas. En el carcinoma lobulillar atípico, los lóbulos están expandidos y rellenos sólidamente por células atípicas. Las células mioepiteliales están ausentes, excepto unas pocas en la periferia de los lóbulos.



*Figura 29: Hiperplasia lobulillar atípica. Los lóbulos están expandidos por células atípicas con núcleo redondo a oval y pequeño nucleolo. En el fondo, persisten ocasionalmente las células epiteliales y mioepiteliales.*

- **Hiperplasia ductal atípica** : Al igual que en la hiperplasia lobulillar atípica, la hiperplasia ductal atípica presenta los mismos rasgos que el carcinoma in situ pero en una forma menos desarrollada. Son 2 los criterios mayores que se necesitan para el diagnóstico de carcinoma in situ: primero, una población uniforme de células neoplásicas que no traspasan la membrana basal y que deben envolver al menos dos terceras partes de este espacio y segundo, el núcleo hiper cromático. Cuando estas lesiones son menores a 2 ó 3 mm. se definen como hiperplasia ductal atípica. El carcinoma ductal in situ, variante comedo, por su extrema atipia nuclear, quedaría lejos de los patrones de hiperplasia ductal atípica. En la hiperplasia ductal atípica, las células proliferante atípicas tienen núcleos alargados, irregulares e hiper cromáticos con pequeños nucleolos. Estas células están mezcladas con células normales secretoras o células mioepiteliales sin alcanzar la población homogénea de células atípicas esperadas en un carcinoma ductal in situ. (34)



*Figura 30: Hiperplasia ductal atípica. Las células proliferantes forman espacios glandulares irregulares.*

### **I.3 FACTORES DE RIESGO DE CÁNCER DE MAMA**

Entre los factores de riesgo mas importantes para cáncer de mama se encuentran la paridad, la edad del primer hijo, estado pre o postmenopausico y antecedentes familiares de cáncer de mama. (35) El modelo de Gail fue descrito por Mitchell H.Gail al describir el cálculo de riesgo de cáncer de mama, de una manera científica. Los factores de riesgo utilizados fueron edad de menarquia, edad del primer hijo vivo, número de biopsias previas y número de familiares de primer grado con cáncer de mama. Sin embargo, se ha demostrado poco útil en identificar el riesgo de cáncer de mama en mujeres por debajo de los 40 años, por lo que no debería ser utilizado con este propósito. (36) La NSABP (National Surgical Adjuvant Brest and Bowel Projejt) modificó el modelo de Gail para estimar el riesgo basandose en una serie de factores que incluyen la edad, edad de la primera menstruación, edad del primer hijo, número de biopsias previas y número de familiares de primer grado con cáncer de mama. Asi mismo se calculó el riesgo de cáncer de mama de forma individualizada en las mujeres que participaban en el BCDDP (Breast Cancer Detection Demonstration Project), realizando un modelo de riesgo relativo según varias combinaciones de estos factores, ya que se observó que los riesgos relativos asociados con biopsias de mama previas eran más pequeños en mujeres de 50 años o más que para mujeres más jóvenes. De esta manera se establecieron modelos para aquellas mujeres por debajo de 50 años y para aquellas de 50 o más.

Se ha comprobado que existen similitudes, en cuanto a los factores de riesgo señalados, entre las lesiones benignas proliferativas y las lesiones malignas en general. Se han realizado diferentes estudios que correlacionan un tipo de lesión proliferativa o no proliferativa con uno o varios tipos de factores de riesgo. La nuliparidad o baja paridad y la historia familiar de cáncer de mama en madre o hermanas se observan más frecuentemente en las pacientes con lesiones proliferativas. El estado premenopausico se asoció con lesiones del tipo no proliferativo. (37) Sin embargo, Cook en 1991 (38) no observó que las lesiones epiteliales proliferativas se relacionaran con aspectos determinados de la historia obstétrica o ginecológica, sólo algunas lesiones benignas estuvieron asociadas con multiparidad. La adenosis ductal estaba asociada con una historia familiar de cáncer de mama. El uso de anticonceptivos orales se presentaba mayoritariamente en pacientes con diagnóstico de

fibroadenoma, frente a otros tipos de lesiones, para algunos autores. Por el contrario Nelson et al (39) en el seguimiento realizado a 1507 mujeres con fibroadenomas, la probabilidad de padecer fibroadenomas fue menor al incrementar el número de embarazos y con la duración del uso de anticonceptivos orales, ya que el desarrollo y persistencia de los fibroadenomas era dependiente de la presencia de hormonas ováricas, por lo que al reducir la proliferación inducida por estrógenos en estas pacientes, se observaba menor número de fibroadenomas. El conocimiento de los factores de riesgo de cáncer de mama mediante estrategias epidemiológicas, nos ayuda a evaluar el riesgo individual para aquella paciente. (40-43)

**I.3.1 Edad:** La edad es el factor de riesgo individual más importante ya que existe un riesgo en las mujeres que va aumentando a medida que avanza la edad, con un aumento progresivo a partir de los 40 años. La incidencia anual de cáncer de mama en mujeres de 80-85 años en EUA es 15 veces más alta que entre el grupo de mujeres de 30-35 años. (44) No conocemos si estas diferencias en la incidencia de cáncer según la edad pueden ser debidas a la acumulación de factores a lo largo de la vida de la mujer o a un estímulo oncogénico que inicia el proceso con mayor frecuencia en la edad avanzada. (45) Esta curva bimodal responde a la aparición de dos tipos de neoplasia, un cáncer de aparición precoz premenopausico, influido por los estrógenos ováricos, y otro desarrollado tardíamente y debido a la acción de los estrógenos suprarrenales. (46) En los últimos años, es de destacar la aparición de esta neoplasia en mujeres cada vez más jóvenes.

**I.3.2 Raza :** La raza y la etnia modifican el riesgo de cáncer de mama. Las diferencias raciales modifican además la mortalidad. Así el cáncer de mama es más frecuente en las mujeres de países más avanzados y la mortalidad es 1,41 veces mayor y estas diferencias no son explicables y no son atribuibles a las diferencias socioeconómicas ni al acceso a los recursos sanitarios. (47)

**I.3.3 Factores reproductivos. Historia ginecológica:** La mayoría de los factores de riesgo conocidos se asocian a la historia ginecológica de la mujer, con los fenómenos reproductivos y con las alteraciones endocrinológicas. Estos factores reproductivos pueden explicar hasta un 17% de diferencias raciales en la incidencia de cáncer de mama en la postmenopausia. La menarquia precoz es una variable que se ha asociado con un aumento del riesgo de cáncer de mama aunque no se ha observado en todos los estudios y es considerada una asociación débil. Comparando con la menarquia a los 16 años, las mujeres que la han tenido 2-5 años antes tienen un aumento de riesgo del cáncer de mama del 10-30% a lo largo de su vida. Este aumento del riesgo en la menarquia precoz es especialmente importante en las mujeres nulíparas. (48) La menopausia tardía después de los 55 años, tiene un 50% de aumento de riesgo de cáncer de mama, con respecto al grupo control. (45) Por otra parte las mujeres con menopausia antes de los 45 años tienen una disminución del riesgo de cáncer de mama del 30%. La menopausia precoz pero especialmente la menopausia quirúrgica antes de los 40 años tiene un efecto protector frente al cáncer de mama con una OR 0,57. Las anomalías en el ciclo menstrual también se han estudiado desde el punto de vista epidemiológico en relación con el cáncer de mama. El acortamiento (menos de 26 días) o los ciclos de más de 39 días se han asociado con una disminución del riesgo de cáncer de mama, por lo que puede atribuirse a que la reducida exposición a los ciclos ovulatorios tiene un efecto protector. El embarazo a término o con feto viable en la mujer joven, especialmente antes de los 20 años, reduce de manera significativa el riesgo de cáncer mamario en la mayoría de estudios revisados. El riesgo relativo es 1,9 si comparamos mujeres nulíparas o con gestación después de los 30 años con respecto a embarazo antes de los 20 años. (45) El número de hijos es una variable reproductiva con resultados dispares, se ha descrito un efecto protector frente al cáncer de mama en mujeres con más de 3 gestaciones a término después de homogeneizar las demás variables reproductivas. Otros estudios no encuentran asociación entre el número de hijos y el riesgo. El efecto protector de la gestación a término no se observa en las gestaciones que terminan en aborto espontáneo o inducido (45) produciéndose un leve aumento del riesgo especialmente en el aborto inducido en algunos casos control, aunque en otros no se encuentra asociación.

**I.3.4 Historia familiar de cáncer de mama:** En 1963 ya se dijo que las mujeres con antecedente de madre o hermana con cáncer de mama tenían un riesgo 2 veces mayor de enfermar que otras mujeres sin este antecedente. Los factores hereditarios y la bilateralidad de la lesión son más importantes incluso que la edad en el momento del diagnóstico. (49, 50) El riesgo para las hermanas de pacientes con cáncer de mama es muy importante si la neoplasia fue bilateral. Las mujeres que tienen un pariente de segundo grado con enfermedad mamaria presenta un riesgo escaso. Cuando existen 2 o más familiares de primer grado con cáncer de mama, el riesgo puede ser de 5 a 6 veces mayor. Una mujer de 30 años tiene una probabilidad del 28% de tener un tumor maligno a los 70 años si dos de sus hermanas padecen esta enfermedad; la probabilidad disminuye hasta un 25% si son la madre y una hermana las que presentan un cáncer. Se puede sugerir una predisposición genética, siempre señalando que no está claro necesariamente que se trate de un factor hereditario, sino que quizás se trate de una serie de factores de tipo ambiental, alimentación, o transmisión de un virus etc. actuando sobre los miembros de una familia. La reciente aparición de los genes BRCA1 y BRCA2 nos ha permitido ampliar nuestros conocimientos sobre cáncer de mama familiar, ya que las mutaciones en la línea germinal en estos genes se asocia con un riesgo de cáncer de mama, ovario o ambos de 50-85%. (51) Aproximadamente un 5% de las mujeres con cáncer de mama son portadoras de uno de los 2 genes relacionados con esta enfermedad, el BRCA1 y el BRCA2. Si existe una familiar también portadora del gen, la mujer presenta un riesgo aumentado para el cáncer. Los hombres portadores del gen BRCA2 también presentan un riesgo aumentado de cáncer de mama. Sin embargo, las mujeres con el gen BRCA1 o BRCA2 no parecen tener un riesgo mucho mayor de fallecer por cáncer de mama después de ser diagnosticado que las mujeres sin él. Las mujeres con BRCA1 tienen un riesgo igualmente elevado de desarrollar un cáncer de ovario. Las mujeres sin antecedentes familiares de cáncer de mama en al menos 2 parientes de primer grado probablemente no son portadoras de este gen. Por esta razón, se desaconseja la detección precoz generalizada mediante los genes BRCA1 y BRCA2.

**I.3.5 Patrón mamográfico:** El patrón mamográfico es considerado por múltiples autores como un factor independiente de riesgo. (52) Se han utilizado múltiples clasificaciones del patrón radiológico mamario, pero la más utilizada en los estudios es la de 1976 de Wolfe (53) con cuatro patrones básicos, de manera que los patrones P2 y DY se asocian en los estudios caso-control con una OR de 1,8 y en los estudios de cohortes de 5,19.

El aumento de densidad mamográfico se relaciona con aumento del riesgo de cáncer de mama. Byrne (54) realizó un estudio de casos-control, evaluando ambos rasgos, histología benigna y densidad mamográfica de 347 mujeres que desarrollaron cáncer de mama y 410 controles sin cáncer de mama. Las mujeres con lesión no proliferativa de la mama y 75% de densidad o más, tienen un O.R. de 5,8, y las mujeres con menos del 50% de densidad e hiperplasia atípica tienen un O.R. de 4,1. Por lo que concluyeron que tanto la enfermedad benigna de mama y el porcentaje de área mamaria con densidad mamográfica están asociados con riesgo de cáncer de mama. Pero, las mujeres en las que coincide enfermedad proliferativa benigna y 75% o más de densidad en mamografía no tienen más riesgo de cáncer de mama debido a la combinación de los efectos que las mujeres con uno sólo de estos factores.

**I.3.6 Anticonceptivos orales:** El análisis sobre el riesgo de cáncer de mama con el uso de anticonceptivos orales da resultados diferentes en distintos estudios y ello podría ser debido a los distintos criterios para controlar los demás factores de riesgo. Plu-Bureau (55) comparó 210 mujeres no menopausicas, de menos de 45 años de edad, diagnosticadas de cáncer de mama con 210 controles. El riesgo de cáncer de mama fue mayor en las mujeres que habían tomado anticonceptivos orales más de 72 meses (RR:3,26), comparado con las mujeres que los habían tomado menos tiempo. También el riesgo fue mayor cuando el uso de anticonceptivos orales era más de 48 meses antes de un primer embarazo a término. El inicio precoz del tratamiento (en los 5 años posteriores a la menarquia) se asoció también con un leve aumento del riesgo con OR de 1,3.

Los datos obtenidos en un metaanálisis realizado en 1996, (57) analizando datos de 54 estudios, sugieren que las mujeres que estaban usando en el momento del estudio anticonceptivos orales o que los habían usado en los 10 años previos tenían un ligero aumento del riesgo de cáncer de mama de 1,24, comparado con aquellas mujeres que nunca los habían usado; pero este riesgo desaparecía 10 años después de abandonar el tratamiento. Este metaanálisis no encontró

diferencias en riesgo de cáncer por historia familiar. Este metaanálisis recoge estudios de todo el mundo, tanto publicados como no publicados. Pero tiene inconvenientes, que pueden limitar su valor, porque los estudios variaban en su diseño, había diferentes tipos de preparados de anticonceptivos orales y no había suficiente seguimiento para determinar los efectos del uso de los anticonceptivos orales a largo plazo. Además, sólo el 40% de las mujeres habían usado anticonceptivos orales. En el estudio de Gabrick et al (58) se encontró una correlación significativa entre el uso de anticonceptivos orales y riesgo de cáncer de mama en hermanas e hijas de pacientes con cáncer de mama. El riesgo relativo fue de 4,6 en familias con 3 miembros con cáncer de mama u ovario y de 11,4 para familias con 5 o más miembros. El riesgo en este estudio pudo estar influido por las viejas formas de anticonceptivos orales, con altas dosis de estrógenos y gestágenos más que para las fórmulas actuales.

Otros autores (40, 59) han observado una baja incidencia de enfermedades benignas entre las pacientes que usaron anticonceptivos orales o terapia hormonal, y no se vió incremento de cáncer de mama en las mismas. Marchbanks et al (60) presentaron los resultados de un estudio de casos-control. Se entrevistaron mujeres entre 35 y 65 años, siendo los casos 4575 mujeres con cáncer de mama y los controles 4682 mujeres sin cáncer de mama. El riesgo de cáncer de mama entre las mujeres que habían usado alguna vez anticonceptivos orales, comparado con aquellas que nunca los habían usado, fue de 0,9. Se examinaron múltiples aspectos del uso de la anticoncepción oral. El RR de las mujeres que habían comenzado a utilizar anticonceptivos orales antes de los 20 años fue similar a aquellas que los habían comenzado a una edad mayor. Los resultados de las preparaciones con mayor dosis de estrógenos no diferieron de aquellas con menor dosis de estrógenos. Tampoco mostraban incremento significativo del riesgo de cáncer de mama los análisis de intervalo desde el primer uso de anticonceptivos orales, edad del último uso, duración del tratamiento, utilización en relación con el primer embarazo a término, tiempo de uso antes del primer embarazo a término, raza, tipo de progestágeno, historia familiar de cáncer de mama, índice de masa corporal y estado menopausico. Incluso el uso de anticonceptivos orales en mujeres jóvenes puede proteger contra el desarrollo de cáncer de mama después de la edad de 45 años. (60,61) En el metanálisis anterior (57) se había encontrado que el riesgo de cáncer de mama era mayor entre las pacientes de menos de 35 años con tratamiento actual o reciente (últimos 5 años) de la anticoncepción oral. En el estudio de Marchbanks (60) el grupo más joven era de 35 a 39 años, no encontrándose en el mismo mayor riesgo que en el grupo de más edad. La importancia de este estudio es enorme, porque el 75% de

las mujeres que participaban en el estudio habían usado anticonceptivos orales. Por lo que incluso un ligero aumento del riesgo de cáncer de mama con los anticonceptivos orales, se hubiera demostrado con un aumento del número de nuevos casos de cáncer de mama. El estudio de Marchbanks et al, no encontró incremento significativo del riesgo de cáncer de mama en ninguno de los subgrupos de mujeres que habían usado anticonceptivos orales, lo que nos lleva a asegurar que la anticoncepción oral, incluso por largos periodos de tratamiento, no está relacionada con un aumento del riesgo de cáncer de mama.

**I.3.7 Tratamiento hormonal sustitutivo:** En los diferentes estudios y metaanálisis realizados para averiguar si existe riesgo de cáncer de mama tras realizar tratamiento hormonal sustitutivo (T.H.S.), se han observado resultados dispares, con no asociación entre THS y cáncer de mama o un leve aumento del riesgo. (62) En alguno de los estudios permanece incierto si los cambios en la incidencia de cáncer de mama después del uso de contracepción oral y THS en la perimenopausia son causados por la exposición hormonal o por otros factores. (63) Un tema también controvertido es el incremento del riesgo al aumentar el número de años de tratamiento. El grupo colaborativo de los factores hormonales en cáncer de mama (64) analizó sobre el 90% de los estudios epidemiológicos realizados a nivel mundial hasta entonces, para evidenciar la relación entre el riesgo de cáncer y el uso de terapia hormonal sustitutiva. Los datos se obtuvieron de 52.705 mujeres con cáncer de mama y 108.411 mujeres sin cáncer de mama de 51 estudios en 21 países. El riesgo de cáncer de mama asociado con el uso de THS se obtuvo mediante estratificación de todos los análisis en estudio, edad al diagnóstico, tiempo de menopausia, índice de masa corporal y edad del primer hijo. Entre las que usaban THS o aquellas que la habían cesado en los 1 a 4 años previos, el riesgo relativo de tener cáncer de mama fue de 1,023 por cada año de uso, para las mujeres que la habían usado durante 5 años o más el RR fue de 1,35. Este incremento es comparable con el efecto sobre el cáncer de mama de una menopausia tardía, puesto que entre las mujeres que nunca han usado la THS el riesgo de cáncer de mama se incrementa un 1,028. Se ha estudiado qué régimen de THS tendría más riesgo. El riesgo asociado al uso de estrógeno sólo varía en función del índice de masa corporal, con incrementos en el riesgo en mujeres con un índice de masa corporal de 24.4 o menos. (65) El riesgo con el uso de estrógenos y gestágenos no varía en función del índice de masa corporal. En este estudio los estrógenos asociados primarios fueron conjugados y la progesterona principal acetato de medroxiprogesterona.

El estudio del Group Health cooperative of Puget Sound (62) enroló 752 casos y 752 controles. Los casos eran pacientes postmenopausicas con T.H.S. oral consistente en estrógenos con o sin progesterona, siguiendo un regimen secuencial o continuo. Comparado con las que nunca usaron T.H.S. el uso de estrógeno y progesterona estuvo asociado con un incremento del riesgo de cáncer de mama con un O.R. de 1,70. La asociación parecia ser más fuerte entre las mujeres con receptores positivos de estrógeno y progesterona y entre aquellas mujeres más delgadas o con menopausia quirúrgica. El riesgo fue mayor con carcinoma de mama lobular que con cáncer no lobular (OR:3,91), con particular asociación en la terapia combinada (OR:6,07). La duración de la T.H.S. oral se asoció con un riesgo elevado del cáncer de mama total y cáncer de mama no lobular. El uso de gestágenos estuvo asociado con incremento del riesgo del cáncer de mama lobular.

El estudio del Women's Health Initiative (WHI) (66) realizó un estudio randomizado en mujeres que preservaban el útero. 8506 mujeres recibieron estrógenos equinos conjugados, 0,625 mgr./día, más acetato de medroxiprogesterona, 2,5 mgr./día y 8102 mujeres que recibieron placebo. El seguimiento fue al menos de 3,5 años. El estudio se tuvo que parar debido a que los riesgos para la salud excedían a los beneficios después de un seguimiento de 5,2 años. Se observó una gran reducción del colesterol de baja densidad (7,3%) e incremento en el colesterol de alta densidad y triglicéridos (6,9%) con los estrógenos más gestágenos en relación al placebo. La tasa de mujeres que experimentaron enfermedad coronaria se incrementó en un 29% en las mujeres que tomaban estrógenos más gestágenos en relación con el placebo, alcanzando significación estadística. Los infartos de miocardio también fueron más frecuentes en las mujeres con T.H.S. (41% de incremento), siendo la mayoría de los eventos no fatales. También las mujeres con T.H.S. tuvieron un riesgo 2 veces mayor de tromboembolismo pulmonar. Estos hallazgos de no conferir beneficio en la prevención de la enfermedad cardiovascular fueron similares a los de otros estudios, extendiéndose también estos resultados en las mujeres más jóvenes y aquellas sin enfermedad aparente cardiovascular. La reducción de fracturas vertebrales y otras fracturas osteoporóticas apoyan la idea ya conocida de que los estrógenos ayudan a mantener la densidad mineral ósea. El cáncer colorectal se redujo en un 37%. No se observaron diferencias en la incidencia de cáncer endometrial, cáncer de pulmón o incidencia total de cáncer. El WHI es el primer estudio randomizado que confirma que los estrógenos más gestágenos incrementan el riesgo de cáncer de mama y cuantifican el grado de riesgo. No se pudo estudiar la cuantificación del riesgo de muerte debido al cáncer de mama debido al corto

tiempo de seguimiento. En el cáncer de mama infiltrante se observó un 26% de incremento en el grupo de estrógeno más gestágeno, siendo estadísticamente significativo. No se observaron diferencias significativas en los cánceres de mama in situ. El riesgo relativo fue de 2,13 para las mujeres que usaron la T.H.S. menos de 5 años; de 4,61 para mujeres que la utilizaron de 5 a 10 años y de 1,81 para mujeres que la utilizaron más de 10 años. Los resultados eran comparables en ambos grupos en los primeros 4 años, punto en el cual la curva de estrógenos más gestágenos comenzó a incrementarse más rápidamente que con el placebo. El WHI realizó el estudio con un solo tipo de tratamiento (equinos conjugados, 0,625 mgr./día, más acetato de medroxiprogesterona, 2,5 mgr./día), por lo que estos resultados no se han de aplicar necesariamente a dosis más bajas de estas medicaciones u otras formulaciones de estrógenos más gestágenos o a aquellos estrógenos y gestágenos administrados por vía transdérmica. En los diferentes estudios epidemiológicos se ha descrito que los estrógenos más gestágenos están asociados con mayor riesgo de cáncer de mama que los estrógenos solos. En las mujeres con estrógenos más gestágenos se observa un mayor incremento en la densidad mamográfica. Se ha comenzado un estudio de terapia hormonal con estrógenos solos, en mujeres que han tenido una histerectomía, que se prevee que termine en marzo de 2005, cuando el seguimiento medio será de 8,5 años. Los resultados del WHI indican que las hormonas en la postmenopausia en esta dosificación, no aportan beneficio en tratamientos de más de 5 años. Se deben valorar los riesgos potenciales de enfermedad cardiovascular y cáncer de mama contra el beneficio de la disminución del riesgo de fractura, dado la existencia también de efectivos tratamientos para la prevención de la osteoporosis.

**I.3.8 Tamaño corporal, peso y aumento de peso:** El índice de masa corporal se asocia negativamente con el riesgo de cáncer de mama en la mujer premenopausica. En cambio en la mujer postmenopausica la masa corporal aumentada es un factor de riesgo de cáncer de mama con una OR de 1,5, pero no se observa esta asociación en todos los estudios (67). La obesidad y la distribución de la grasa también se han estudiado como factor de riesgo de cáncer de mama.

**I.3.9 Dieta:** La observacion de las amplias diferencias en la incidencia de cáncer de mama entre distintos países llevó a la hipótesis de que el consumo de grasas sería un importante factor de riesgo. Existen evidencias de que una moderada disminución del consumo de grasas podría disminuir el riesgo. (68) El consumo de soja ha demostrado tener un efecto protector frente al cáncer de mama y se ha explicado que podrían justificar las diferencias de riesgo por ejemplo de la población japonesa cuando emigra, ya que entonces disminuye el consumo de este alimento.

**I.3.10 Vitaminas:** Las vitaminas antioxidantes A, C y E pueden tener empíricamente un papel importante en la prevención del cáncer de mama como se ha demostrado experimentalmente. Sin embargo, los estudios epidemiológicos nos revelan resultados dispares por la cantidad de variables a evaluar en la dieta y la dificultad de cuantificar solo un micronutriente (69).

**I.3.11 Ejercicio:** En la mayoría de los estudios se encuentra una disminución del cáncer de mama, que varía entre el 12 y el 60% en mujeres premenopausicas y postmenopausicas, dependiendo de la intensidad y de la duración de la actividad (70).

**I.3.12 Alcohol:** Existe un aumento del riesgo de cáncer de mama con el consumo diario elevado de alcohol ( más de 30 gr./ día ), probablemente debido al aumento de los niveles de estradiol en la fase periovulatoria. Se ha sugerido que el riesgo podría asociarse al consumo diario, a la edad de inicio del hábito y la edad de la paciente ( pre o postmenopausica). (71)

**I.3.13 Tabaco:** En diversos estudios el hábito tabáquico se ha asociado con un aumento del riesgo. Palmer (72) en el análisis de 2 estudios caso control, encuentra que el consumo de 25 o mas cigarrillos al día produce un aumento del riesgo no significativo, excepto para aquellas mujeres que iniciaron el tabaquismo antes de los 16 años. Band et al (73) estudiaron el efecto de fumar separadamente en mujeres premenopausicas y postmenopausicas, viendo que el riesgo de cáncer de mama fue significativamente mayor en mujeres que habían estado embarazadas y que habían comenzado a fumar en los 5 años posteriores a la menarquia y en nulíparas que fumaban 20 cigarrillos o más (OR:7,48). Las mujeres postmenopausicas cuyo índice de masa corporal se había incrementado desde la edad de 18 años y que habían comenzado a fumar después de una gestación a término tenían una reducción significativa del cáncer de mama (OR:0,49). Es importante la prevención del hábito tabáquico especialmente en la adolescencia temprana.

**I.3.14 Radiaciones:** La exposicion a las radiaciones ionizantes es un factor de riesgo conocido de cáncer de mama y puede ser debida a la irradiación producida por las bombas atómicas, exposición a Rx en las campanas de diagnóstico de la tuberculosis pulmonar, irradiación mamaria por mastitis puerperal, irradiación por cáncer de mama y otras exposiciones producidas por la tecnología médica actual. El RR de la exposición varía entre 1,2 y 2,4 dependiendo de la dosis total y de la edad de exposición.

**I.3.15 Xenoestrógenos:** Existen evidencias experimentales que algunos productos con amplia difusión pueden actuar modificando la producción y el metabolismo de los estrógenos actuando como xenoestrógenos por lo que pueden ser los responsables del aumento del cáncer de mama en la sociedades industrializadas.

#### 1.4 RIESGO DE CÁNCER DE MAMA TRAS BIOPSIA CON PATOLOGÍA BENIGNA

Las mujeres a las que se ha realizado una biopsia de mama con resultado de patología mamaria benigna, presentan un riesgo de cáncer de mama posterior, que depende de la categoría en la que se incluye la lesión benigna, según la clasificación de Page y Dupont. De manera que las lesiones benignas de tipo no proliferativo no están asociadas con riesgo de cáncer de mama subsecuente, las lesiones proliferativas sin atipias tienen un RR de 1,5-2 y las lesiones proliferativas con atipias tienen un RR de 4-5 para cáncer de mama. Webber y Boyd (74) analizaron en 1986, todos los estudios de cohortes hasta entonces publicados, que examinaran el riesgo de cáncer de mama en pacientes con patología mamaria benigna. La mayoría de los estudios describían la incidencia de cáncer de mama en mujeres que habían tenido biopsias de mama. De los 36 estudios examinados, 22 encontraban un aumento del riesgo de cáncer mamario en mujeres con enfermedad benigna mamaria y todos ellos realizaban un apropiado análisis de los datos. En particular ninguno de los 11 estudios "negativos" (3 de ellos no aportaban conclusiones) calculaban el número de cánceres esperados en la población estudiada, mientras que los 22 estudios "positivos" sí que lo hacían. El antecedente de patología mamaria benigna ha sido considerado como un factor de riesgo especialmente en aquellas pacientes que habían requerido una biopsia. (75,76) La patología benigna de la mama se ha agrupado en categorías de riesgo, presentadas en el consenso de la reunión de cáncer del Colegio de patólogos americanos en 1985 y que todavía sigue vigente. (77)

Carter et al (78) clasificaron 16.692 mujeres con biopsia diagnóstica de patología benigna en una de 5 categorías: hiperplasia atípica, lesión proliferativa sin atipias, lesión no proliferativa, fibroadenoma y otras lesiones de mama benignas. Se identificaron 485 casos de cáncer de mama después de una media de seguimiento de 8,3 años después del diagnóstico de lesión de mama benigna. Los ratios de incidencia se ajustaron por edad, estratificados por historia familiar y estado de calcificaciones, comparado con las mujeres que no desarrollaron enfermedad mamaria. Los resultados indicaron que el riesgo se asoció con el grado de atipia. Las mujeres con lesión no proliferativa, proliferativa sin atipia e hiperplasia atípica tenían riesgos incrementados progresivamente de 1,5, 1,9 y 3 respectivamente. El riesgo fue particularmente más alto en mujeres por debajo de 46 años

con hiperplasia atípica. La historia familiar positiva (R.R.=1,8) y calcificación (R.R.=1,2) aumentaron proporcionalmente de forma significativa el riesgo de la mujer sobre el riesgo asociado para cada subtipo de lesión benigna. La importancia de la hiperplasia atípica como marcador biológico de incremento del riesgo de desarrollar cáncer de mama invasivo ha sido confirmado en un estudio multicéntrico, realizado por Dupont, incluyendo más de 280.000 mujeres. (79-81) Los resultados de los diferentes estudios siguen encontrando, al igual que el artículo original de Page y Dupont, (5) que el grado de riesgo de cáncer de mama se relaciona con la presencia o no de atipia en la lesión benigna. De esta manera, los criterios morfológicos y definiciones propuestos por Dupont y Page para clasificar la lesión benigna según el riesgo de cáncer de mama, como lesión no proliferativa, proliferativa sin atipias o proliferativa con atipias, son aceptados por el resto de autores. (82,83) Estos resultados de riesgo de cáncer de mama según tipo de lesión benigna, son similares incluso en países con bajo riesgo de cáncer de mama. En un estudio realizado por Minami en Japón, (84) siguió hasta 1991 a 387 mujeres con patología benigna y 1489 mujeres sin patología, tomadas entre las participantes en el programa de screening durante 1978-1986. Se encontró un elevado riesgo de cáncer de mama en todas las mujeres con patología benigna, ya que hubo 5 cánceres en el seguimiento de este grupo (R.R.=3,26), mientras que en el grupo control hubo 6 cánceres. Las mujeres con lesión proliferativa tenían elevado riesgo (R.R.=8,48), pero no se observó incremento de riesgo en mujeres con lesión no proliferativa. Otros autores no encuentran un aumento significativo del riesgo de cáncer de mama en el seguimiento del conjunto de las lesiones benignas, pero sí, si se estratifica en diferentes subcohortes. De un total de 10.776 casos con lesión benigna, (en base a investigaciones histológicas y citológicas) seguidos por Levshin, (85) se detectaron 35 mujeres con cáncer de mama durante el seguimiento. Se comparó la incidencia de cáncer de mama observada con la incidencia de cáncer de mama, ajustada por edad, en la población general, mostrando un R.R. de 1,16. En las diferentes subcohortes de patología benigna se mostró un marcado aumento en la incidencia de cáncer de mama sólo en los grupos de papiloma intraductal (R.R.=5,4) y quiste (R.R.=1,6) y no hubo aumento significativo en las lesiones de fibroadenoma, enfermedad fibroquística, secreción mamaria y otras.

#### **I.4.1 Lesiones no proliferativas:**

- **Metaplasia apocrina:** Los cambios apocrinos no parecen estar asociados significativamente a un riesgo de cáncer en la mujer en ausencia de otras consideraciones.

Wellings y Alpers en 1987 (86) estudiaron el hallazgo de metaplasia apocrina focal en 293 glándulas mamarias humanas, las cuales contenían un cáncer invasivo, o bien eran contralaterales a la mama que contenía el cáncer. Encontraron metaplasia apocrina de forma más frecuente en mamas con cáncer que en aquellas que no lo tenían. La observación apoya la idea del origen lobular de la mayoría, si no es todas las metaplasias apocrinas y demuestra la correlación entre la presencia de metaplasia apocrina y el cáncer invasivo en la misma mama o en la contralateral. Cuando la metaplasia apocrina es extensa parece ser un marcador fenotípico de un moderado incremento del riesgo de cáncer de mama. No hubo cáncer del tipo apocrino en estas series, por lo que para estos autores no existe potencial maligno intrínseco en la metaplasia apocrina.

Por el contrario, Tsubura et al (87) describieron el caso de una paciente de 62 años con carcinoma apocrino de la mama. Las células cancerosas y el epitelio metaplásico exhibían hallazgos similares (prominencia apical, gránulos apocrinos, etc) a las células glandulares apocrinas. El test inmunohistoquímico, usando anticuerpo monoclonal 115d8, presentaba las mismas características en ambos, por lo que estos parámetros indicaban el potencial maligno de las células apocrinas.

Las observaciones de Page en 1996 (88) apoyaban el hecho de que los cambios apocrinos papilares se asociaban con una ligera elevación del riesgo en mujeres por encima de 45 años. Los cambios apocrinos papilares fueron clasificados en categorías usando una combinación de normas citológicas e histológicas. Se realizó un seguimiento de 1613 mujeres con estos cambios durante 20 años. Si coexistía una hiperplasia atípica se excluían, dado que por este motivo tienen ya un RR aumentado, resultando que los cambios apocrinos papilares sin hiperplasia atípica tienen un RR de 1,2 y si eran cambios complejos, también excluyendo la hiperplasia atípica era de 2,4. En otros estudios de caso-control las lesiones apocrinas se asociaron con otras lesiones hiperplásicas, pero su separación como un indicador de riesgo no fue determinado.

- **Quiste:** No hay evidencia de que el quiste único tenga más riesgo de cáncer de mama. Los quistes son más comunes en grupos geográficos de alto riesgo, pero no es determinante del riesgo en los mismos. La sugerencia de que el riesgo de cáncer de mama es diferente entre los 2 tipos de quiste no está probado. Bruzzi en 1997 (89), distinguió entre quistes tipo I (aquellos en los que el ratio entre potasio/sodio es  $>1,5$ ) y quistes tipo II (aquellos en los que el ratio potasio/sodio es  $<1,5$ ). La incidencia de cáncer de mama en mujeres con quistes de tipo I fue significativamente más alta que en las mujeres con quistes de tipo II, con un RR de 4,62. La asociación entre quiste y riesgo de cáncer de mama hubiera sido incluso más fuerte, si se hubiese utilizado el valor de corte de 0,33. Estos resultados fueron confirmados ajustando para varios factores de cáncer de mama. Se ha demostrado una ligera elevación del riesgo en mujeres con una historia familiar de cáncer de mama y quistes en oposición con las mujeres con una historia de cáncer de mama sólo. Teniendo en cuenta que la hiperplasia epitelial, a menudo coexiste con quiste y se asocia con un incremento del cáncer de mama, se debería analizar el riesgo de cada lesión por separado. (90)

- **Ectasia ductal, Hiperplasia ductal leve, Calcificaciones:** El término de "enfermedad fibroquística" utilizado anteriormente (4) creaba confusión sobre si tenía relación o no con el riesgo de cáncer de mama. Estas lesiones están incluidas dentro del grupo de lesiones no proliferativas, en las que no se reconoce relación con el cáncer o con el riesgo de cáncer. (3, 5-7) Aunque las calcificaciones pueden encontrarse tanto en presencia de hiperplasia epitelial o sin ella, no se ha demostrado que su hallazgo se asocie con un incremento del riesgo de carcinoma.

-**Fibroadenomas (adenomas, hamartomas, adenolipomas..):** El nivel de riesgo de cáncer de mama tras intervención por fibroadenoma varía dependiendo del tipo histológico del epitelio adyacente (91) y de las características de mayor o menor complejidad del fibroadenoma. (92) Cuando el epitelio adyacente presenta cambios proliferativos, o si el fibroadenoma es complejo, el riesgo es ligeramente superior que cuando estos cambios están ausentes.

Carter et al (78) habían demostrado que una mujer con fibroadenoma tiene un riesgo relativo de carcinoma invasivo, aproximadamente de 2 comparado con una mujer de edad similar de

la población general. Este riesgo es de 1 cuando hay ausencia de historia familiar y ausencia de cambios proliferativos en el parénquima adyacente y alcanza un riesgo de más de 3, cuando el fibroadenoma tiene una histología compleja. Sin embargo, el riesgo de desarrollar cáncer en mujeres con hiperplasia lobulillar atípica e hiperplasia ductal atípica o sus mínimas variantes en el interior de un fibroadenoma, es desconocido. Estos autores (93) en un estudio de cohortes retrospectivo de 1834 mujeres que presentaban fibroadenoma, con un adecuado seguimiento, fueron catalogadas como hiperplasia lobulillar atípica, hiperplasia ductal atípica, mínima atipia o sin atipia. La prevalencia media de hiperplasia lobulillar atípica o hiperplasia ductal atípica en el interior de los fibroadenomas fue de 0,81%. Sólo 7% de las mujeres con atipia bien desarrollada desarrollaron carcinoma invasivo en el seguimiento. En este estudio los autores encontraron que la atipia en el interior de un fibroadenoma no puede predecir la atipia en el parénquima adyacente, y también que la atipia en el interior del fibroadenoma no lleva a un riesgo clínicamente significativo de cáncer de mama posterior mayor que en el fibroadenoma solo.

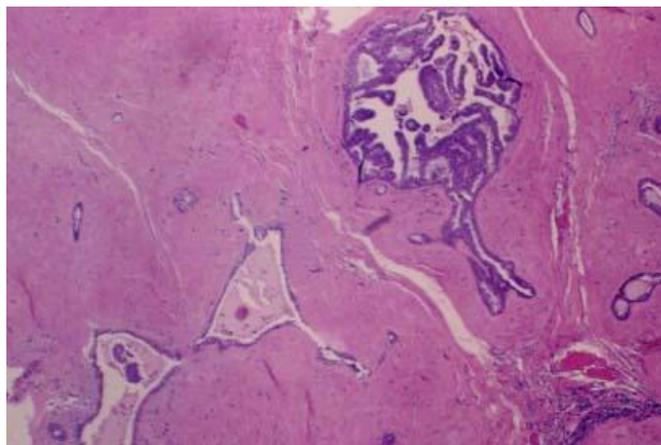
Dupont y Page (94) encontraron correlación entre los rasgos histológicos de los fibroadenomas y el riesgo de cáncer de mama en el seguimiento de 835 pacientes. Los fibroadenomas con quistes, adenosis esclerosante, calcificaciones epiteliales, o cambios apocrinos papilares fueron clasificados como complejos. Se comparó el ratio de cáncer subsecuente con 2 grupos control del registro de tumores de Connecticut, entre las cuñadas de las pacientes. El riesgo relativo se incrementó entre las pacientes con fibroadenomas complejos a 3,1. El riesgo relativo de las pacientes con enfermedad proliferativa benigna en el parénquima adyacente al fibroadenoma fue de 3,88. En las pacientes con historia familiar de cáncer de mama en los fibroadenomas complejos, el riesgo relativo de cáncer de mama fue de 3,72, comparado con los controles con historia familiar. El 66% de las pacientes no tenían fibroadenomas complejos, ni historia de cáncer de mama y no incrementaron el riesgo. Por lo que se concluyó que el fibroadenoma tiene riesgo de cáncer de mama a largo plazo.

En la revisión de consenso del Colegio de patólogos americanos de 1985 por Fitzgibbons et al (95) publicado en 1998, el fibroadenoma se asocia con un riesgo relativo de 1,7-2,1, pero en las pacientes en las que los cambios epiteliales que le rodean son del tipo no proliferativo, no incrementa el riesgo de cáncer de mama.

En los tumores phyllodes, así mismo, los parámetros histológicos que le acompañen van a

predecir el curso clínico de esta lesión. (96)

Es raro que aparezca un carcinoma in situ, tanto ductal como lobulillar, dentro de un fibroadenoma. (97) El carcinoma lobulillar in situ es el tipo predominante. Probablemente la neoplasia dentro de un fibroadenoma no tiene más implicaciones de riesgo que cuando se ve en la forma usual. El carcinoma invasivo también ha sido descrito en un fibroadenoma. Cuando un carcinoma in situ o invasivo está en un fibroadenoma, sobre el 50% de las mujeres también tienen enfermedad fuera del fibroadenoma. (98) Por ello, es importante evaluar el tejido que rodea al fibroadenoma para determinar la extensión real de la enfermedad y poder realizar así un tratamiento óptimo.



*Figura 31: Fibroadenoma que coexiste con carcinoma papilar. El fibroadenoma tiene estroma fibroso acelular y ductos inactivos para indicar la larga evolución de la enfermedad con involución. Al contrario, el carcinoma papilar forma proyecciones papilares complejas.*

La mayoría de los fibroadenomas, en la práctica corriente, se diagnostican en base a la palpación y la imagen y no son intervenidos. La decisión para la extirpación quirúrgica se puede basar en la presencia de factores de riesgo individuales. Ciatto en 1997 (99) comparó el riesgo de cáncer de mama entre los fibroadenomas histológicamente confirmados y los fibroadenomas no extirpados, encontrando que el RR para los primeros era de 2, mientras que no había riesgo aparente para los segundos.

#### **I.4.2 Lesiones proliferativas sin atipias:**

- **Adenosis:** No hay datos concluyentes sobre su premalignidad. (100)

Posiblemente la *adenosis esclerosante* y la *adenosis microglandular* estén asociadas con un incremento del riesgo de carcinoma invasivo. (20,101)

Seidman en 1996 (22) realizó una revisión de 37 mujeres con *adenosis apocrina atípica* encontrando que el riesgo relativo de desarrollar carcinoma era de 5,5.

Bodian (102) encontró que el indicador de riesgo más significativo en este estudio fue la presencia de adenosis con un RR de 3,7 y atipia severa o moderada ductal con un RR 3,9.

Shaaban et al (103) realizaron un estudio en 674 biopsias de patología benigna, comparando 120 casos que desarrollaron cáncer de mama y 382 controles, en un periodo de 20 años de seguimiento, encontrando que la adenosis ductal fue significativamente más común en los casos que progresaron a cáncer de mama comparado con los controles, con un riesgo relativo de 2,08; definiendo por primera vez el nivel de riesgo asociado con cada uno de los subtipos de adenosis.

- **Lesiones esclerosantes radiales y complejas:** Varios estudios han evaluado la frecuencia de escaras radiales en mujeres con cáncer de mama, con resultados contradictorios. (104) D'Amore et al (105) en un estudio retrospectivo de 88 cicatrices radiales detectadas histológicamente encontraron una alta prevalencia de biopsias previas en estas pacientes y también mostraban un riesgo elevado de cáncer en las pacientes con cicatriz radial. Andersen y Gram (106) describieron que las cicatrices radiales no tienen un papel importante en el desarrollo del carcinoma in situ. Fisher et al (107) sugirieron que las cicatrices radiales son una forma temprana de carcinoma tubular. Nielsen (108) en un estudio postmortem, no encontró relación entre carcinoma de mama y cicatriz radial. En el seguimiento del estudio se observó un ligero incremento en el riesgo de cáncer de mama. Linell et al (109) describieron casos borderline en los que era difícil diferenciar cicatriz radial de carcinoma tubular a causa de que los ductos contenían epitelio atípico. Ellos estaban convencidos de que el carcinoma tubular se originaba en las cicatrices radiales. Anderson y Battersby en 1985 (110) analizaron 100 muestras histológicas correspondientes a escaras radiales y evaluaron con qué frecuencia se encontraba o no cáncer, siendo ambos

grupos un número similar. Los hallazgos de bilateralidad y multifocalidad, y el amplio rango de apariencias histológicas fueron similares, en ambos grupos. La similitud de la morfología al cáncer y el hallazgo en ocasiones de carcinoma en las escaras radiales, han sugerido que estas lesiones pueden representar una fase temprana en el desarrollo de ciertos tipos de cáncer de mama.

Mokbel et al (111) revisaron 32 cicatrices radiales, obtenidas de 31 mujeres. Correspondían todas ellas a lesiones estrelladas en la mamografía que posteriormente fueron escindidas y confirmadas histológicamente. El cáncer se detectó en el 31% de las mujeres, por lo que sugieren que esta lesión representa un estadio precoz del desarrollo de algunos cánceres. Jacobs (112) realizó un estudio de casos-control, revisando 1396 biopsias de mama benignas de 1396 mujeres, de las cuales 255 mujeres desarrollaron posteriormente cáncer (casos) y 1141 mujeres no lo desarrollaron (controles). Las escaras radiales fueron identificadas en 99 mujeres (7,1%). La presencia de una escara radial dobló el riesgo de cáncer de mama. Cuando el análisis se ajustó por la presencia de una escara radial el riesgo de cáncer de mama fue de 1,5, en mujeres que tenían lesión proliferativa sin atipias y 3,6 para aquellas con hiperplasia atípica, en comparación con aquellas que tenían lesión no proliferativa. El riesgo relativo de cáncer de mama aumentó con el número de escaras radiales, así como por el tamaño de las mismas, más que en aquellas que se identificaron por un hallazgo microscópico casual. La naturaleza de la relación entre cicatriz radial y cáncer de mama es compleja y puede depender del tamaño de la lesión y otros factores tales como la edad de la paciente.

- **Hiperplasia ductal florida y moderada:** Tanto la hiperplasia ductal moderada como la florida pueden indicar un ligero incremento del riesgo de cáncer de mama. En diferentes estudios, se ha demostrado que el riesgo de cáncer entre estos 2 grupos es similar, ya que es difícil realizar un diagnóstico diferencial exacto entre las 2 entidades.

- **Papiloma:** Se ha sugerido un incremento del riesgo en el papiloma solitario, probablemente debido a la hiperplasia epitelial acompañante y dependiendo del tipo de la misma. (2) Se ha publicado una incidencia de carcinoma posterior a papiloma de entre 0% a 4% para ambas mamas.

Murad et al (113) no encontraron incremento del riesgo en los papilomas solitarios.

Buhl-Jorgensen et al (114) encontraron una frecuencia de hasta 14% de carcinoma de mama en pacientes con papilomas solitarios. Otros creen que es la mujer con múltiples papilomas la que tiene un riesgo incrementado para el desarrollo de cáncer subsecuente. (115)

Haagensen (116) enfatizó la importancia de distinguir un papiloma intraductal solitario de los papilomas múltiples, ya que es un indicador de la evolución a malignidad y existe correlación entre la multiplicidad de los papilomas y la existencia de hiperplasia atípica dentro de él. En sus series el 32% de las mujeres con papilomas múltiples periféricos presentaban cáncer de mama sincrónico o metacrónico. (117)

Mitnick et al (118) siguieron 20 pacientes con papilomas múltiples a las que se les había realizado una biopsia. El tamaño de los papilomas era de 0,5 a 2,6 cm. siendo todas ellos nódulos bien circunscritos redondos, ovales o ligeramente lobulados. Una de estas pacientes con varias biopsias con resultado de papilomas benignos, fue seguida con mamografías a intervalos. Se detectó un nuevo nódulo no palpable lobulado en el control y se probó que fue un carcinoma papilar infiltrante. Las 19 pacientes restantes con papilomas múltiples siguieron controles durante 4 años con mamografías sin cambios en la apariencia de la lesión. Posteriormente se realizó localización estereoaxica y exéresis, en vista del riesgo de desarrollo de carcinoma.

Page (119) en un estudio de 1996 de 368 mujeres con papilomas intraductales benignos, tomando como casos 31 papilomas que desarrollaron posteriormente cáncer de mama invasivo y como controles los 91 papilomas que no desarrollaron cáncer, encontró que los papilomas que contenían hiperplasia atípica, dentro o rodeando al papiloma, multiplicaban

por 4 el riesgo respecto a aquellos papilomas sin hiperplasia atípica. Posiblemente el riesgo es más grande que en otras formas de lesiones proliferativas solas. Los papilomas grandes tienen menos probabilidad de aumentar el riesgo de cáncer de mama, mientras que son los papilomas pequeños los que aumentan al doble el riesgo de cáncer; excluyendo en ambos casos aquellos papilomas que aparecen con hiperplasia atípica, dentro o fuera del papiloma. Ciatto (120) investigó 339 pacientes con exéresis quirúrgica de papiloma intraductal, encontrando durante el seguimiento un RR de 3,33; sin encontrar diferencia entre el tipo de papiloma. Todos los cánceres de mama se observaron en la misma mama que el papiloma. No se puede concluir que los papilomas periféricos solitarios tengan riesgo para cáncer de mama porque no hay grandes series con largo tiempo de seguimiento (121). Arihiro (122) ha estudiado la incidencia de patología benigna en la población de Hiroshima, observando que el número de pacientes con papilomas intraductales ha aumentado, por lo que su significancia como factor de riesgo de cáncer de mama puede haberse también incrementado.

### **1.4.3 Lesiones proliferativas con atipias:**

El riesgo relativo de desarrollar cáncer invasivo de mama para las hiperplasias atípicas es aproximadamente de 2,6-5,3 (121, 123). Ma L (124) realizó un metaanálisis de 18 estudios publicados sobre riesgo de cáncer de mama de las hiperplasias atípicas. Encontró una asociación entre hiperplasia atípica y cáncer de mama, con un RR medio de entre todos los estudios de 3,67. London (121) realizó un estudio de casos-control encontrando que el cáncer de mama estaba más fuertemente asociado con hiperplasia atípica entre las mujeres premenopausicas (RR de 5,9) que en las mujeres postmenopausicas (RR de 2,3), pero la asociación de cáncer de mama con lesión proliferativa sin atipia no diferenciaba el estatus menopausico. Está claro que cuando se combinan varios criterios, se obtiene un mayor grado de predictibilidad. Otros riesgos asociados incluyen como el más predominante la historia familiar. Durante un periodo de seguimiento de 15 años, el 20% de mujeres que habían tenido hiperplasia atípica e historia familiar de cáncer de mama, desarrollaron cáncer de mama, comparado con el 8% de aquellas con hiperplasia atípica y sin historia familiar de cáncer. En el caso de mujeres sin cambios proliferativos y mujeres con cambios proliferativos sin atipias, fue del 2% y 4% respectivamente. En mujeres en las que coexista una historia familiar de cáncer de mama, la hiperplasia con atipias confiere un riesgo relativo de cáncer aproximadamente de 8 a 11. (5,7) En los estudios por Dupont y Page (5,6) el riesgo más alto para el desarrollo de cáncer de mama infiltrante ocurre durante los 10 primeros años después de la biopsia y decrece después. Esto implica el mayor seguimiento que debería hacerse los 10 años siguientes al diagnóstico.

**-Hiperplasia lobulillar atípica:** Se ha demostrado una relación positiva entre hiperplasia lobulillar atípica y el desarrollo posterior de cáncer de mama; (125,126) sin embargo, la relación entre si es del tipo ductal o lobulillar no ha sido estudiado extensamente. Page et al (127) separaron las implicaciones del riesgo de cáncer del patrón lobular entre el carcinoma lobulillar in situ de la hiperplasia lobulillar atípica. El riesgo absoluto de cáncer invasivo en las pacientes con carcinoma lobulillar in situ fue de 17% a los 15 años, y el riesgo relativo fue de 8 en los primeros 15 años de seguimiento comparado con la población general. Aquellas series con más altas incidencias de neoplasia lobular incluyen la hiperplasia lobulillar atípica. En este estudio se encontró un riesgo de cáncer de mama más alto, después carcinoma lobulillar in situ y un relativamente más bajo, pero definible riesgo, después de hiperplasia lobulillar atípica. El riesgo de cáncer de mama posterior a un carcinoma lobulillar in situ es sobre 9 veces más alto que en la población general y el riesgo de cáncer posterior a una hiperplasia lobulillar atípica es 4 a 5 veces mayor. Este riesgo relativo, probablemente, no permanece constante después de los 15 años de seguimiento. Marshall (128) realizó un estudio prospectivo entre las participantes del estudio de salud de enfermeras del Harvard Medical School, que tenían una lesión benigna en una biopsia anterior, ajustando según factores de riesgo de cáncer de mama. Se tomaron las lesiones proliferativas benignas no proliferativas como grupo de referencia. La hiperplasia lobulillar atípica se asoció con un RR de 5,3, encontrándose que estaba fuertemente asociado con el estado menopausico, siendo de 9,6 para las premenopausicas y de 3,7 para las postmenopausicas. Bratthauer et al (128) dividieron la neoplasia intraepitelial lobular en tipos 1, 2 y 3 y estudiaron la asociación con carcinoma invasivo (ductal o lobulillar) para cada uno de los 775 casos estudiados. Encontraron 163 casos de neoplasia intraepitelial pura, 140 que se asociaban a carcinoma invasivo y 472 se asociaban a carcinoma ductal in situ. La frecuencia de carcinoma lobulillar invasivo asociado aumentaba considerablemente del 11% en los tipos 1 al 86% en los tipo 3.

**- Hiperplasia ductal atípica:** En el estudio de Marshall (129) el riesgo relativo cuando se trataba de hiperplasia ductal atípica fue de 5,3, no encontrándose diferencias según el estado hormonal. Otros autores encuentran que el riesgo de cáncer de mama estuvo más frecuentemente asociado con la hiperplasia atípica entre las mujeres premenopausicas. (121) La magnitud del riesgo de cáncer de mama parece variar de acuerdo con el tipo de hiperplasia atípica presente en la biopsia. Entre las 80.995 participantes en el estudio de salud de enfermeras II, a 16.849 se les había diagnosticado patología benigna de la mama. (130) Se revisaron las anatomías patológicas de 1465, clasificandolas como no proliferativas, proliferativas sin atipias o hiperplasia atípica. Las mujeres con una historia familiar de cáncer de mama se diagnosticaban más frecuentemente de patología benigna de la mama (RR:1,38). Entre las mujeres con enfermedad proliferativa, aquellas con una historia familiar de cáncer de mama tenían una probabilidad 3 veces más alta de tener atípia (OR:2,72) que aquellas sin historia familiar. Este hecho añade peso a la creencia de que la hiperplasia con atipias es un precursor o un marcador para cáncer de mama. Por lo que algunos autores incluso recomiendan realizar el seguimiento de la hiperplasia ductal atípica con 3 a 4 exploraciones mamarias por año y mamografías anuales. (32)

## **I.5 IMAGENES MAMOGRÁFICAS DE LAS LESIONES BENIGNAS**

Las lesiones benignas de la mama se corresponden con diferentes imágenes mamográficas y niveles de sospecha radiológica. Los rasgos histológicos benignos se hallan en biopsias excisionales quirúrgicas o bien por corebiopsia o punción aspiración con aguja fina y examen citológico (P.A.A.F). En las lesiones benignas el grado de correlación entre corebiopsia, P.A.A.F. y exéresis es bueno. (131-133)

Para las lesiones mamográficas no palpables que se cree que no son malignas o de muy improbable malignidad los resultados de la corebiopsia se corresponden con aquellos de exéresis quirúrgica en el 96% de las lesiones benignas. (75,76)

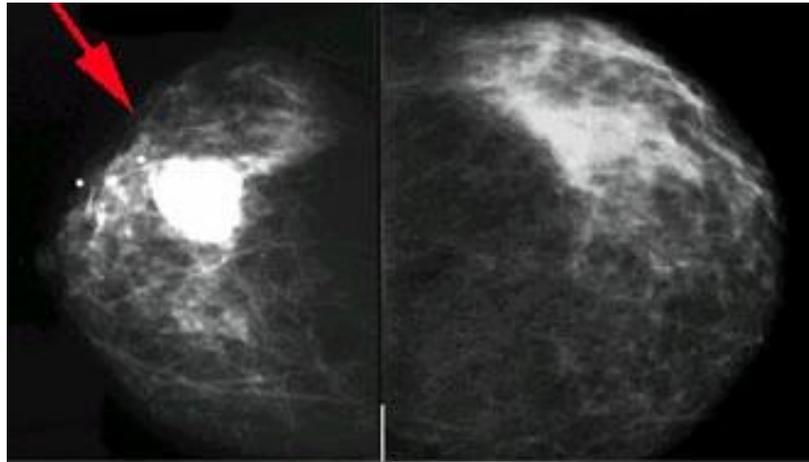
### **I.5.1 Lesiones no proliferativas:**

- **Metaplasia apocrina:** Ciertos rasgos se han encontrado en mamografía y ecografía que pueden corresponder con metaplasia apocrina focal. En un estudio retrospectivo realizado por Warner (134) de 408 lesiones de 318 pacientes a las que se les había realizado corebiopsia o PAAF, encontró 46 casos de metaplasia apocrina, de las cuales en 17 de ellas, la metaplasia apocrina representaba más del 50% de la muestra. En la mamografía en los 17 casos aparecía una masa de igual o más baja densidad microlobulada o lobulada, con un tamaño medio de 12,8 mm. Los bordes fueron microlobulados en el 59%, macrolobulados en 29% y circunscritos u ovoides en 12%. La ecografía revelaba una masa lobulada conteniendo un cluster de pequeños focos anecoicos con septos en el 77%. Se vio un componente sólido hipoeoico discreto en el 23% de los casos. El refuerzo posterior se vio en el 85% de los casos. En el 65% de las lesiones se vio una disminución del tamaño o total resolución durante la biopsia o PAAF.

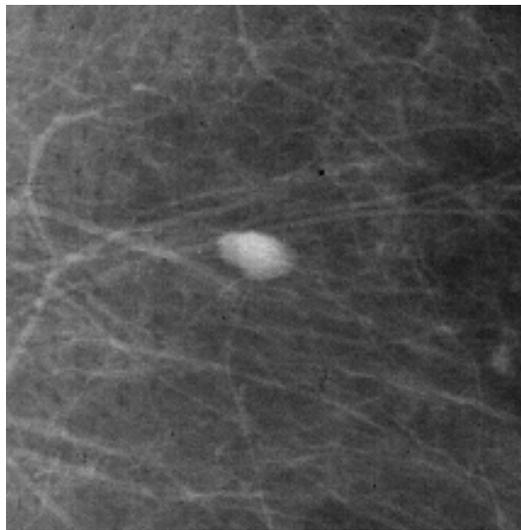


*Figura 32: Lesión mamográfica espiculada correspondiente a metaplasia apocrina*

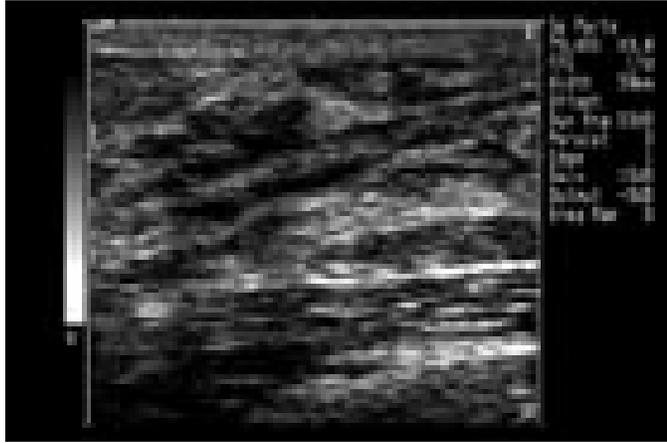
- **Quiste:** En raras ocasiones los quistes necesitan ser biopsiados, ya que pueden ser diagnosticados por mamografía, acompañada con ecografía o P.A.A.F. En la mamografía aparecen como redondos o lobulados con margenes bien circunscritos. Urbanowick (135) realizó mamografía y ecografía a 479 mujeres. Los quistes mamográficos, se sospecharon en 10 casos, en 20 casos eran tumoraciones sólidas y en 49 casos no se detectaron cambios. Por ecografía se encontraron quistes en 7 casos de las 20 tumoraciones sólidas; por lo que se probó que la ecografía es mucho más precisa en detectar quistes que en la mamografía.



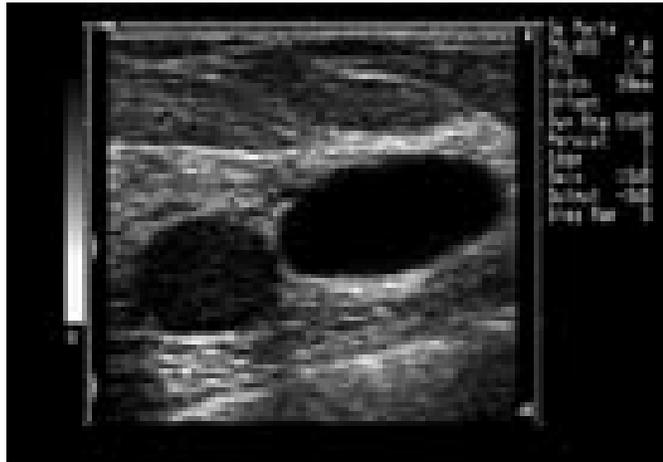
*Figura 33: Tumor bien circunscrito de 3,5 cm. de moderada intensidad en CSE de mama derecha. No se asocian micros o distorsión en el tejido de alrededor. Es difícil realizar el diagnóstico diferencial entre sólido y quiste, en la mamografía.*



*Figura 34: Mamografía de lesión pequeña nodular, bien circunscrita; sugestiva de tumor benigno. Para realizar el diagnóstico diferencial sólido-quístico deberemos complementar la exploración con ecografía mamaria.*



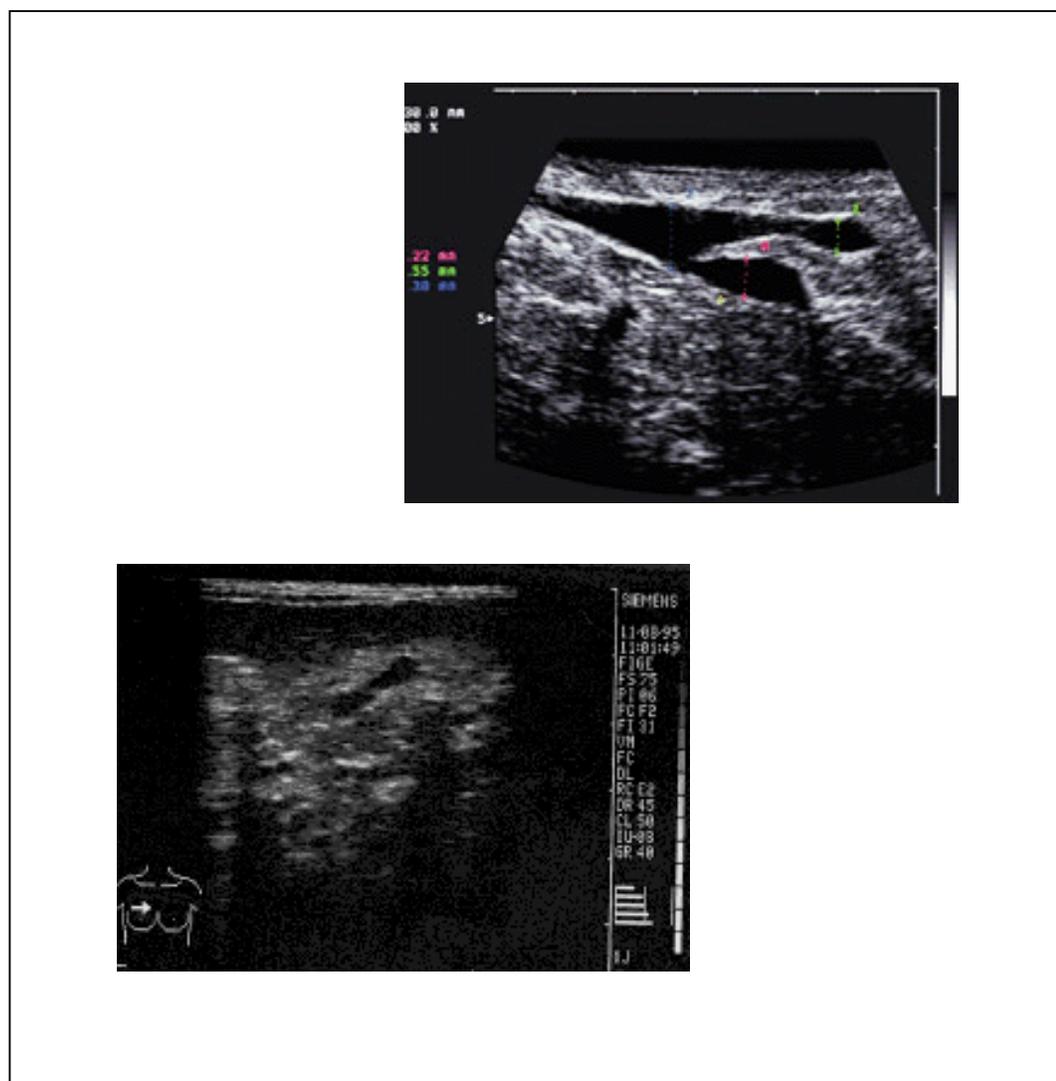
*Figura 35: Pequeñas imágenes quísticas superficiales visualizadas por ecografía mamaria.*



*Figura 36: La ecografía realiza el diagnóstico diferencial entre la imagen econegativa correspondiente a quiste y la imagen sólida correspondiente a fibroadenoma*

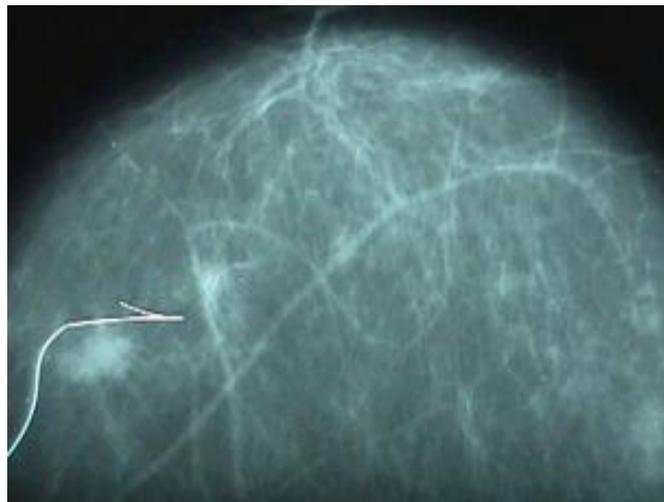
- **Ectasia ductal** : En ocasiones la imagen mamográfica de la ectasia ductal puede simular carcinoma. No siempre es posible la diferenciación de las calcificaciones observadas en la mamografía con las calcificaciones puntatas del comedocarcinoma. Además la ectasia ductal puede producir tumoraciones, que pueden mimetizar carcinoma. (11) La mayor sensibilidad en la identificación de la ectasia ductal se logra con la ecografía.

Mansel (136) observó que la llamada "prominencia ductal" mamográficamente puede ser debida a la ectasia ductal, a la hiperplasia intraductal o la colagenosis periductal, en una revisión de 128 especímenes de mastectomía en mujeres con cáncer de mama. Los ductos se encontraron que eran normales en los casos catalogados como normales en la mamografía, pero no eran siempre anormales histológicamente cuando se consideraban anormales radiológicamente.



*Figura 37: Dilatación ductal visualizada por ecografía mamaria.*

- **Hiperplasia ductal leve:** Puede ser un hallazgo histológico ante la presencia de microcalcificaciones en la mamografía que obliguen a realizar una biopsia, sin que exista muchas veces correlación directa con la sospecha mamográfica. El 70% de las mujeres con diagnóstico clínico de quistes múltiples presenta hiperplasia leve o florida. Así pues, los antecedentes de múltiples quistes mamarios sometidos a aspiración, constituyen un marcador de la hiperplasia epitelial. (90)



*Figura 38: Presencia de más de 5 microcalcificaciones en una zona de 1 cm en CSE de mama izquierda, que no existía en la mamografía anterior, por lo que se realizó biopsia. El resultado no se correspondió con la sospecha mamográfica, pues fue de hiperplasia ductal leve.*

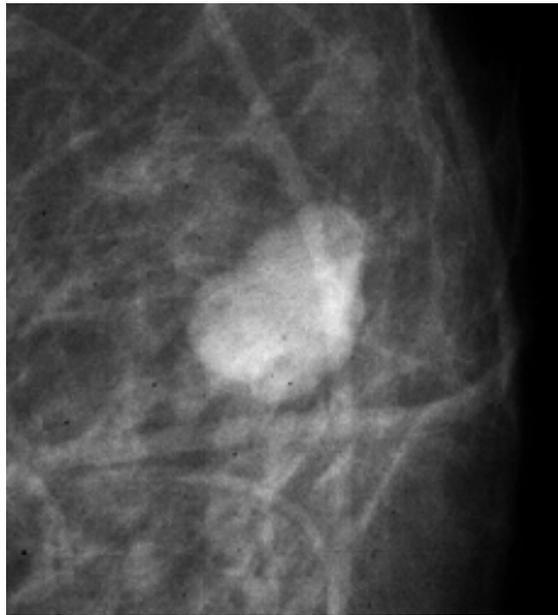
- **Calcificaciones:** Las calcificaciones con características de benignidad no necesitan ser biopsiadas. En este grupo se incluyen a las macrocalcificaciones, calcificaciones vasculares, tubulares, de centro radiolucido, anulares, en "cáscara de huevo" y el sedimento cálcico o "leche cálcica". Las calcificaciones puntiformes aisladas pueden considerarse benignas. Las amorfas tienen una importancia intermedia, en tanto que las de forma y tamaño irregular en un "cluster" de más de 5 microcalcificaciones en un área de 1cm.2 son sospechosas de malignidad. La distribución ramificada, lineal o segmentaria también aumenta la sospecha de malignidad. Park (137) realizó una revisión de 57 lesiones no palpables a las que se les había realizado estudio histológico, incluyendo 26 cánceres y 31 enfermedades benignas. Las calcificaciones se catalogaron teniendo en cuenta el pleomorfismo, la asociación de distorsión arquitectural, la presencia de masa, el aumento de densidad y su distribución. Todos estos parámetros se demostraron que eran importantes para la distinción de lesiones mamarias benignas o malignas. La observación en exclusiva del "cluster" de microcalcificaciones, no es suficiente para esta diferenciación entre benignidad y malignidad, siendo más frecuente observado en las lesiones benignas.



*Figura 39: Mamografía con presencia de microcalcificaciones grandes, bien*

*delimitadas, sugestivas de benignidad.*

- **Fibroadenoma:** Los fibroadenomas en la mamografía se presentan como tumores bien definidos y circunscritos. En ocasiones pueden ser lobulados.

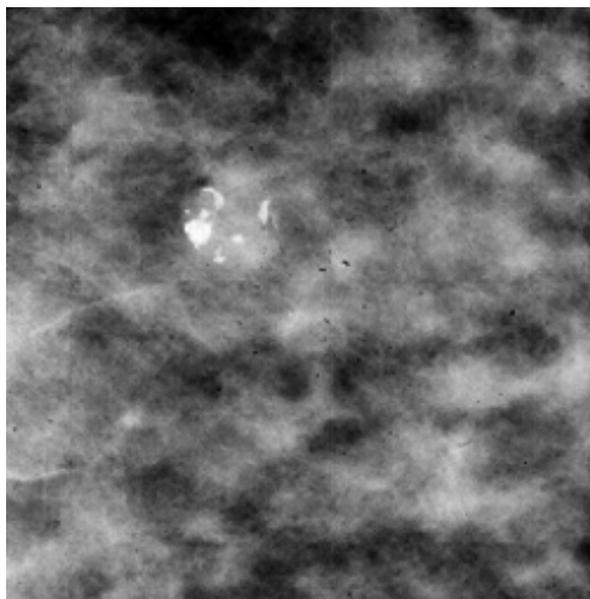


*Figura 40: En ocasiones los fibroadenomas pueden ser polilobulados, como en este caso.*



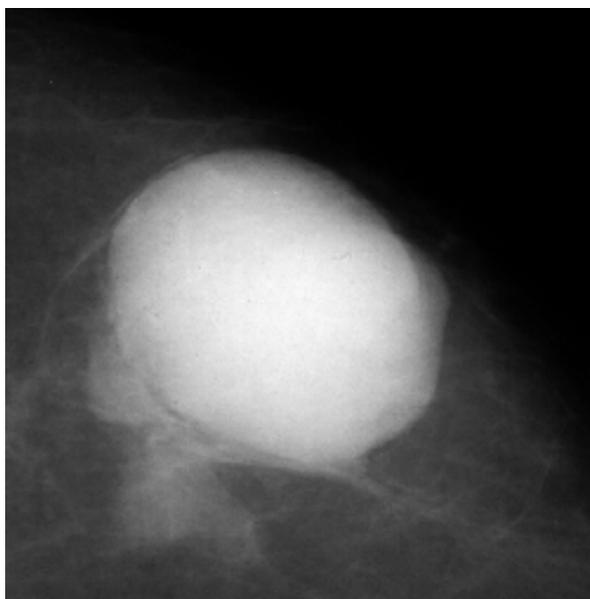
*Figura 41: La ecografía mamaria confirma la naturaleza sólida del fibroadenoma.*

Los fibroadenomas involucionados pueden calcificar, usualmente desde el centro hacia fuera, con calcificaciones largas, densas. Las lesiones calcificadas duras pueden tener la apariencia de palomitas calcificadas y las largas son características de benignidad. Ocasionalmente los fibroadenomas que involucionan temprano pueden producir pequeñas calcificaciones irregulares, indistinguibles de las malignas.



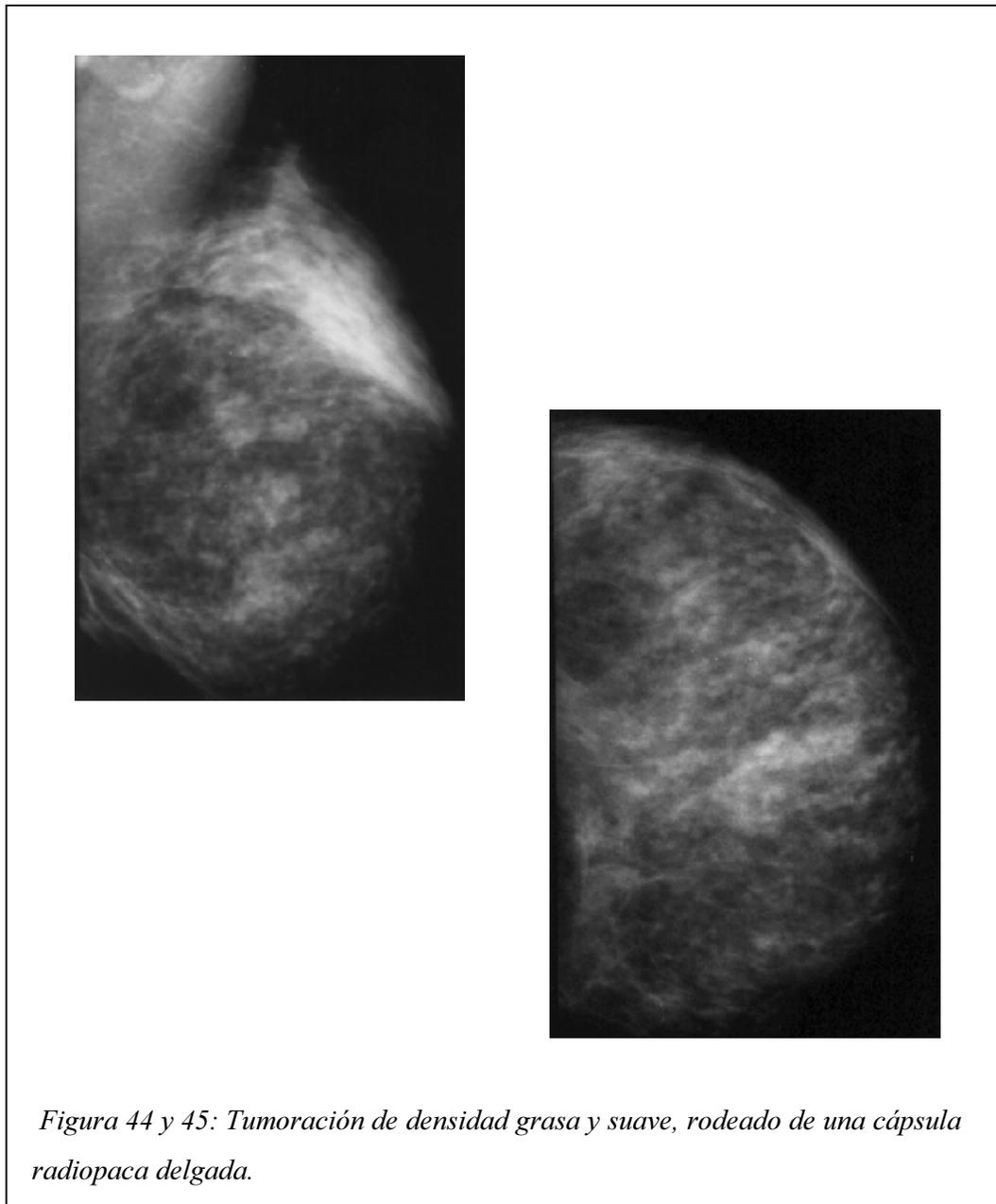
*Figura 42: Fibroadenoma involucionado. Una masa pequeña con calcificaciones largas, densas.*

- **Tumor phyllodes:** En mamografía son grandes, bien circunscritos, sin calcificaciones o espiculación. De los 12 casos diagnosticados en el Hospital Severo Ochoa de Madrid en el periodo de 6 años, mamográficamente se presentaban como masas de tejido suave de 1,5 a 15 cm. en todas las pacientes. (138) Una paciente tenía una masa de densidad mitad grasa y agua y 2 pacientes tenían masas asociadas con groseras calcificaciones. En la ecografía todos los tumores estaban bien circunscritos, 2 de ellos eran hipocóicos homogéneamente y el resto tenía ecos internos heterogéneos. En 8 pacientes los tumores mostraban áreas quísticas internas. Después de la cirugía, 6 tumores fueron clasificados como benignos y 6 malignos. Ninguna de estas características fue útil para discernir entre naturaleza benigna o maligna del tumor. La P.A.A.F. preoperatoria a menudo falló en el diagnóstico de tumor phyllodes, catalogándolo como fibroadenoma benigno. Sólo el diagnóstico histopatológico de la masa, una vez escindida, realizó el diagnóstico de tumor phyllodes maligno.

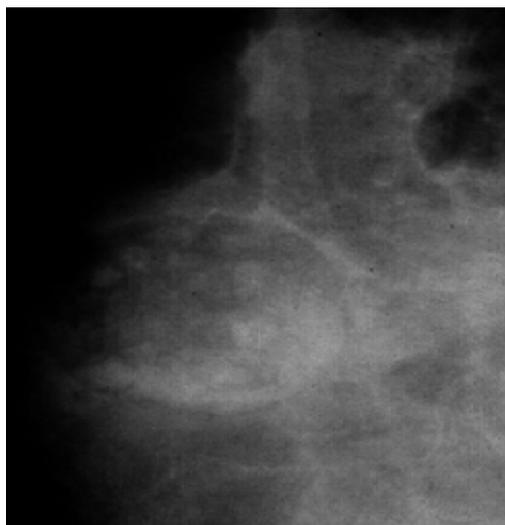


*Figura 43: Tumor phyllodes. Masa grande sin calcificaciones o espiculación.*

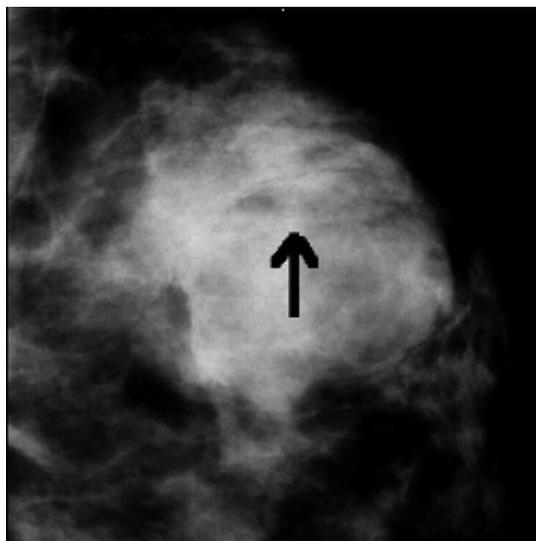
- **Hamartoma:** Su contenido graso, lo hace fácilmente identificable en la mamografía. Tiene unos rasgos mamográficos distintivos, con circunscripción y densidad grasa y suave rodeado por una cápsula radiopaca delgada. (139) Los patólogos sin conocimiento de los hallazgos mamográficos, no pueden usar el término hamartoma, sino más bien fibroadenolipoma y lipofibroadenoma para indicar los componentes de la lesión.



- **Galactocele:** La radiología puede ser indistinguible de otras lesiones de grasa. Se ha descrito la apariencia de "leche cuajada" donde se pueden ver los niveles fluidos grasos.

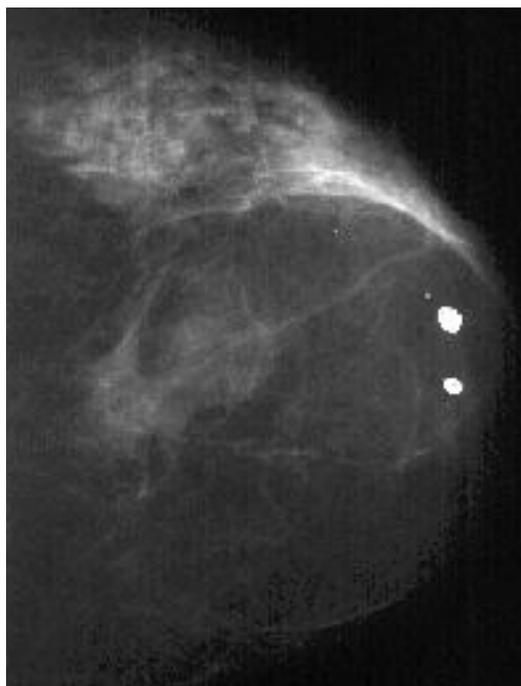


*Figura 46: Lesión bien circunscrita que contiene mitad grasa y mitad densidad florida.*



*Figura 47: Aspecto mamográfico de leche cuajada (señalado con la flecha)*

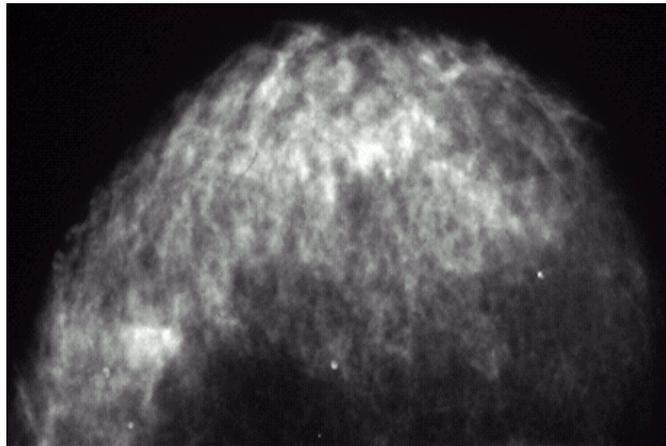
- **Necrosis grasa:** Un espectro de rasgos mamográficos y ecográficos se han asociado con necrosis grasa. Soo (140 ) analizó los rasgos mamográficos de 31 masas en 23 pacientes. La necrosis grasa se diagnosticó en base a la histología en 20 casos y se estudiaron los hallazgos mamográficos en el inicio o en el seguimiento, con un tiempo mínimo de seguimiento de 15 meses. Las masas se caracterizaron como sólidas (n=15), complejas con nódulos murales (n=7), complejas con bandas ecogénicas (n=4), anecoicas con refuerzo posterior (n=2), anecoicas con sombra posterior (n=2), o masa no visible (n=1). Se vió distorsión de la arquitectura del parénquima normal en 21 casos. En el seguimiento este autor encontró que las masas sólidas permanecían con apariencia sólida; las masas complejas tendían a evolucionar: 3 llegaron a ser de apariencia más sólida y una llegó a ser más quística; ninguna masa se alargó; 2 permanecieron estables y 4 disminuyeron de tamaño. De este estudio se concluyó que una vez que se sospecha la necrosis grasa en mamografía, el conocimiento de los rasgos ecográficos y la evolución de estos parámetros, puede indicarse el seguimiento por la imagen de estas lesiones, sin ser necesario realizar biopsia.



*Figura: lipoma central y 3 calcificaciones de necrosis grasa.*

- **Fibrosis focal:** A menudo se presenta como una masa no calcificada en mamografía o ecografía. Venta en 1999 (141) realizó una revisión de las imágenes mamográficas halladas en 50 corebiopsias cuyo principal diagnóstico fue la fibrosis focal. Se excluyeron aquellas en las que las calcificaciones era el principal diagnóstico. Los resultados fueron de masa en el 68% de las pacientes (n=34), distorsión arquitectural en el 12% (n=6) y densidad asimétrica en 10% (n=5). La fibrosis focal fue mamográficamente oculta en el 10% (n=5). Se halló fibrosis focal en el 15% del total de las corebiopsias. Ecográficamente 72% (n=36) de los casos de fibrosis se presentaron como masa con patrón hipoecoico, isoecoico y ecogénico central con periferia hipoecoica. Los bordes ecográficos eran bien definidos (n=21), lobulados (n=10) o mal definidos (n=5). La correlación histológica mostraba que la fibrosis septal y perilobular a menudo se presentaba como masa hipoecoica o con centro ecogénico, mientras que en otras ocasiones, se veía como distorsión arquitectural.

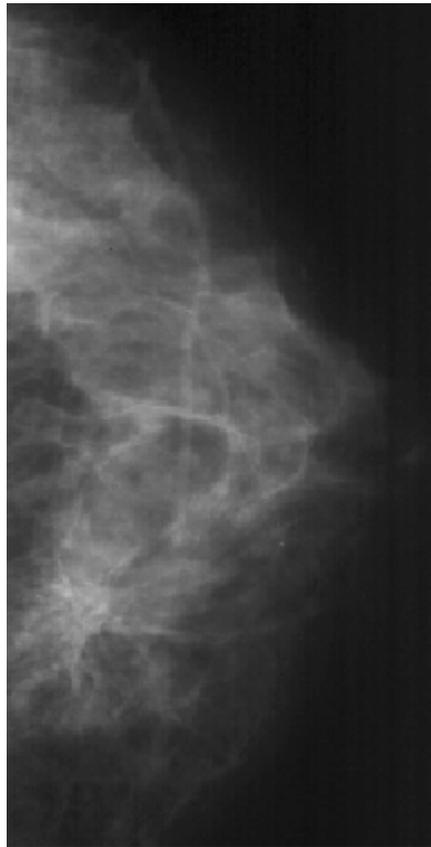
El diagnóstico de fibrosis puede ser logrado realizando corebiopsia. El porcentaje de hallazgo de esta lesión, del total de corebiopsias, varía de unos autores a otros. Un diagnóstico de fibrosis focal en corebiopsia puede ser concordante con una masa bien circunscrita o bordes parcialmente oscuros, mientras que no concordará con espiculación de los bordes, requiriendo en este caso exéresis quirúrgica. La fibrosis focal se diagnosticó en 80 pacientes del total de 894 corebiopsias realizadas por control mamográfico o ecográfico (8,9%) en un estudio realizado por Rosen. (142) De 75 lesiones vistas mamográficamente, 39 (52%) eran masas, 29 (39%) aumento de densidad, y 7 (9,3%) eran "cluster" de calcificaciones. Se visualizaron en ecografía 35 lesiones hipoecoicas: 29 (80%) eran ovales y 6 (17%) tenían forma irregular. Al 65% de estas 80 pacientes se hizo un seguimiento mamográfico (con un periodo de media de 27 meses) y no se encontró ningún falso negativo.



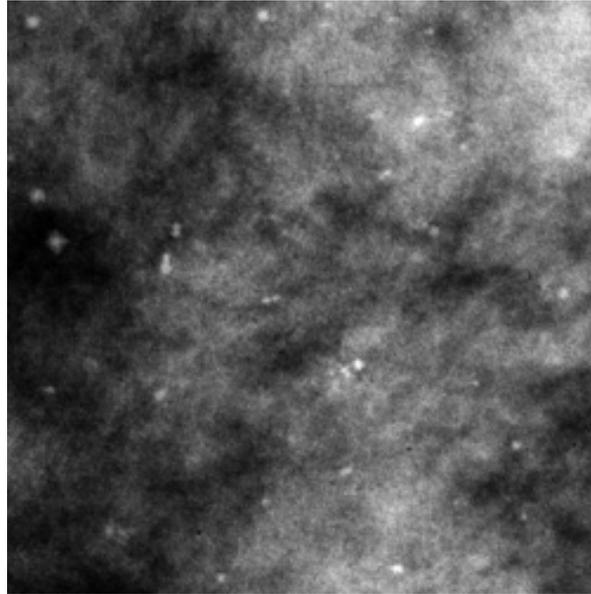
*Figura 49: La manifestación mamográfica más frecuente de fibrosis focal es la de masa bien circunscrita.*

### I.5.2 Lesiones proliferativas sin atipias

- **Adenosis:** La adenosis es una proliferación benigna del lóbulo terminal que usualmente no se detecta en mamografía. Se ve como una distorsión glandular, rara vez se observa tumor. La adenosis esclerosante a menudo contiene un foco de microcalcificaciones, por lo que cuando está presente, en esta forma, puede ser detectada por mamografía y en ocasiones puede ser necesario realizar biopsia. La adenosis es una de las causas de calcificaciones difusas vistas en mamografía, cuando es extensa.



*Figura 50: Manifestación mamográfica de distorsión glandular que requirió biopsia con resultado de adenosis.*



*Figura 51: Imagen magnificada de un área de numerosas calcificaciones, redondas y distribuidas difusamente.*

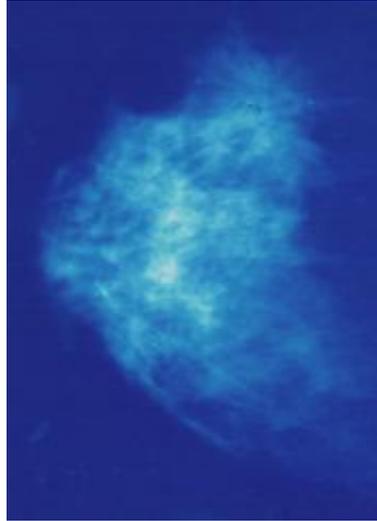
Nielsen (143) realizó una revisión de los patrones mamográficos hallados en 18 casos de *adenosis*, diagnosticados por histología en 12 hospitales de Dinamarca; no se encontró ningún rasgo patognomónico.

La *adenosis esclerosante* es importante en cuanto mimetiza malignidad en la mamografía. También es importante por ser causa frecuente de mastalgia. Preece (144) realizó una revisión de la literatura, hallando 43 pacientes diagnosticadas de adenosis esclerosante, con observación posterior de los patrones mamográficos y patológicos. El cáncer se sospechó en la mamografía en 17 casos, y 25 tenían dolor de mama. Por lo que este autor deduce que los rasgos radiológicos permiten sospechar esta lesión previa a la biopsia. Por el contrario la opinión mayoritaria es la falta de rasgos mamográficos que la identifiquen y que tanto clínica, radiológica y macroscópicamente es indistinguible de lesión maligna. De 27 lesiones diagnosticadas histológicamente como adenosis esclerosante, todos los casos tanto clínica como radiológicamente eran sugestivos de malignidad, y el diagnóstico final se realizó por cirugía y/o biopsia (145)

- **Lesiones esclerosantes radiales complejas:** Las cicatrices radiales en mamografía se manifiestan como una densidad asimétrica o distorsión arquitectural con áreas centrales translúcidas. Típicamente no hay masa central, con espículas delgadas radiando. Son típicamente planas en configuración y pueden variar de forma en vistas ortogonales. A pesar de su tamaño no son palpables y no producen retracción de la piel o adelgazamiento.

Tabar y Dean (146) describieron en un principio los criterios de cicatriz radial: variación de la apariencia en diferentes proyecciones, centro denso translúcido o pequeño (ratio cuerpo-espícula < 0,3), espículas radiales elongadas, delgadas y ausencia de lesión palpable o cambio en la piel. La presencia de grasa radioluciente en el interior de la escara radial no excluye malignidad. Se corresponde histológicamente con un cuerpo central esclerótico compuesto de tejido conectivo acelular, con los ductos del cuerpo esclerótico que conservan la membrana mioepitelial, lo que la distingue del carcinoma tubular. En la periferia los ductos y lóbulos pueden estar compuestos por otros tipos de proliferaciones benignas tales como adenosis esclerosante, hiperplasia ductal, formación quística o papilomatosis.

Frouge et al (147) encontraron 57 mujeres con hallazgos mamográficos sugestivos de cicatriz radial antes de la cirugía. En 40 casos la lesión exhibía 3 de los 4 criterios de Tabar y Dean. Todos los rasgos mamográficos fueron evaluados por la apariencia de la espícula, densidad y tamaño del cuerpo central, ratio entre el cuerpo central y la longitud de la espícula y tamaño y forma de las calcificaciones. Otros 2 signos analizados fueron la presencia de espículas agregadas y espículas curvas bajo la piel. Las lesiones espiculadas vistas en mamografía se correspondieron con 20 lesiones benignas y 20 carcinomas. Se encontró una lesión mamaria palpable en 6 lesiones benignas y 6 carcinomas. Las lesiones benignas asociadas a la cicatriz radial fueron adenosis e hiperplasia epitelial sin atipia en 17 casos. En 2 casos se encontró una lesión borderline (hiperplasia epitelial con atipias y carcinoma lobulillar in situ). Las microcalcificaciones estuvieron presentes en 12 casos. Por lo que la diferenciación en la apariencia mamográfica y/o ecográfica entre las lesiones benignas y las malignas es imposible. (148) En conclusión, los diferentes autores opinan, que a causa de la alta asociación de lesiones, a menudo a distancia del cuerpo central detectado en la mamografía, no es posible excluir carcinoma maligno con aspiración percutánea con aguja fina o corebiopsia, incluso con aguja gruesa, por lo que es necesario realizar excisión quirúrgica y análisis histológico.



*Figura 52: Cicatriz radial en CSE de mama derecha, que cumple los criterios de centro denso traslúcido, espículas radiales elongadas y ausencia de lesión palpable.*

Las calcificaciones son inusuales en las mamografías de lesiones de cicatriz radial. Hay algunos autores (98,123) que dicen que la mera presencia de calcificaciones tiene que ser considerado como signo de tumor maligno. Orel (149) presentó 4 casos de exéresis de cicatrices radiales con calcificaciones visibles mamográficamente, sin rasgos que la puedan distinguir de carcinoma escirro. Adler et al (150) no consideran este criterio útil para diferenciar lesión esclerosante de carcinoma. De 7 pacientes con lesión esclerosante radial y lesión estrellada no palpable en mamografía, se recomendó exéresis en todas. Sólo en 1 paciente se asociaban microcalcificaciones. Alleva et al (151) realizaron exéresis de 22 casos de cicatrices radiales sospechadas por imagen. En 13 de los 22 casos (59%) los hallazgos patológicos fueron benignos, incluyendo un caso de hiperplasia ductal atípica visto en el interior de la lesión. En 12 casos las lesiones mamográficas fueron causadas por proceso benigno incluyendo fibrosis,

esclerosis estromal, metaplasia apocrina, adenosis, dilatación ductal e hiperplasia ductal no atípica. Los restantes 9 casos (41%) fueron malignos incluyendo carcinoma ductal infiltrante, (n=4), carcinoma lobulillar infiltrante (n=1), carcinoma tubular (n=2) y carcinoma ductal in situ (n=2). Estos resultados concuerdan con los de Frouge (147) encontrando carcinoma en cerca del 50% de los casos en los que la mamografía es una cicatriz radial; por lo que también recomiendan excisión ante el hallazgo de estas lesiones porque hay falsos negativos en la corebiopsia y hay lesiones malignas que pueden simular la apariencia de cicatriz radial, pero con precaución contra la cirugía extensa porque todos los cánceres hallados son de buen pronóstico.

Sloane y Mayers (152) encontraron varios tipos de carcinoma en las cicatrices radiales pero no el ductal in situ tipo comedo o carcinoma ductal invasivo grado 3. Dessole (153) de 23 exéresis quirúrgicas realizadas ante una imagen mamografía sugestiva de lesión radial, encontró 11 (48%) con resultado histológico de lesión radial, 3 (13%) adenosis esclerosante y 9 (39%) carcinomas.

Otros autores apoyan el poder dar un diagnóstico fiable previo ante estas lesiones mediante P.A.A.F. Bonzanini (154) estudió los hallazgos histológicos tras la exéresis quirúrgica de 22 lesiones radiales en mamografía, a las que se les había realizado P.A.A.F. Sólo fue diagnosticado como sospechoso de malignidad previamente, un caso de adenosis apocrina, que mostraba células atípicas. Hubo 3 casos de lesión radial asociado con carcinoma in situ, de los cuales 2 se caracterizaban histológicamente por la presencia de células atípicas únicas y un tercero era un carcinoma tubular pequeño cerca de la lesión radial con clusters de células tubulares sin células mioepiteliales.

Orell (155) realizó P.A.A.F. a 88 lesiones radiales detectadas mamográficamente. Hubo un 4,3% de falsos positivos tras las exéresis quirúrgica (3 de 69 casos con tomas satisfactorias). Una revisión de las muestras vió que estos falsos positivos se podían haber evitado si el total o casi, del componente epitelial benigno se hubiera incluido entre los criterios para un diagnóstico de malignidad. Sin embargo, incluso después de la revisión, la atipia se consideró suficientemente preocupante como sospechosa de malignidad en el 7% de los casos.

**-Hiperplasia ductal moderada florida:** No hay imágenes típicas. Las anomalías mamográficas no palpables que se asocian con un diagnóstico histopatológico específico de hiperplasia ductal son las acumulaciones de microcalcificaciones, las masas nodulares o circunscritas y las masas asociadas con microcalcificaciones. Aunque ningún rasgo es específico, las microcalcificaciones aparecieron en más del 50% de casos de hiperplasia ductal demostrados por biopsia en pacientes con alteraciones mamográficas (19 casos entre 30).

**- Papiloma:** Los papilomas usualmente no se ven en la mamografía a causa de su pequeño tamaño, falta de asociación con microcalcificaciones o fibrosis y la localización intraductal. Mamográficamente las calcificaciones dentro de un papiloma pueden tener diferentes apariencias, que incluso pueden ser indistinguibles de las microcalcificaciones vistas en las lesiones malignas. La galactografía ha sido considerada como el procedimiento de elección ante la secreción por el pezón. La imagen típica del papiloma es que cause un defecto leve de replección o una obstrucción completa con el material de contraste que fluye de manera retrograda. Los hallazgos encontrados sugestivos de carcinoma, incluyen defectos de relleno irregulares, anomalías ductales (irregularidad, distorsión, desplazamientos y estenosis), completa obstrucción con material de contraste retrogrado y extravasación del contraste. Debido a estos hallazgos galactográficos, no se puede diferenciar entre carcinoma y papilomas benignos.

Según los resultados de Cardenosa y Eklund (156) los hallazgos mamográficos que pueden estar presentes incluyen las masas de apariencia benigna, de varios tamaños, (típicamente en situación retroareolar), un ducto solitario retroareolar dilatado y raramente calcificaciones. Estos autores encontraron anomalías en 32 (91%) de las 35 galactografías que se realizaron ante problemas de secreción y con resultado histológico posterior de papiloma. En 10 casos (29%) la anomalía consistía en expansión o distorsión del ducto, en 10 casos (29%) los ductos estaban completamente obstruidos, en 8 casos (23%) los ductos tenían defectos de replección, en 3 casos la pared del ducto tenía irregularidades (incluyendo un caso con obstrucción asociada) y un caso mostraba ectasia ductal.

Woods (157) realizó una revisión de 72 mujeres a las que se les había realizado una biopsia de mama con diagnóstico de papiloma solitario. Todas las pacientes con anomalías patológicas añadidas fueron excluidas. Se incluyeron las pacientes con estos criterios

histológicos, a las que se les había realizado estudios por la imagen 6 meses previos a la biopsia. 24 mujeres cumplían estos criterios, de las cuales 9 tenían una mamografía sólo, 5 pacientes tenían una galactografía sólo y 10 pacientes tenían ambos estudios. Los resultados fueron normales en 11 (58%) de las 19 pacientes que tenían mamografía. Los hallazgos mamográficos fueron anormales en 8 (42%): éstos incluyen ductos dilatados (5%) bien solitario ( 3 pacientes) o bien múltiples (2 pacientes); una masa solitaria circunscrita de apariencia benigna en 2 pacientes (11%) y un cluster sospechoso de microcalcificaciones irregulares asociadas con ductos múltiples dilatados en una paciente (5%). Todas las masas y calcificaciones se localizaron a menos de 5 cm. del pezón. Los hallazgos de las 13 galactografías técnicamente satisfactorias fueron anormales 12 (92%) que mostraban defectos de replección intraluminales bien, solitarios (9 pacientes) o múltiples ( 3 pacientes). 2 de las pacientes con defecto de replección solitario también tenían asociado un ducto obstruido adyacente, y una paciente con este defecto de replección tenía múltiples ductos dilatados. Una paciente tenía un ducto obstruido como único hallazgo galactográfico. En 2 pacientes los estudios galactográficos no fueron diagnósticos debido al fracaso de la canulación del ducto descargante. Los defectos de replección tuvieron una media de 3 mm. de diámetro con una proyección intraductal de 20 mm. de largo. Estos defectos estaban a una media de 22 mm. del pezón. El diametro medio máximo ductal fue de 5 mm.

Los hallazgos mamográficos se correlacionaron directamente con el tamaño y apariencia del papiloma en el examen patológico en 15 (83%) de 18 casos. El papiloma estuvo presente en el espécimen quirúrgico en el lado de la localización del defecto de replección galactográfico. En un seguimiento medio, clínico y mamográfico de 18 meses ( rango 0-70 meses), no se desarrolló cáncer de mama en ninguna paciente. En conclusión el papiloma fue oculto en la mamografía y aparece en galactografía como un defecto de replección, comunmente como un ducto obstruido.

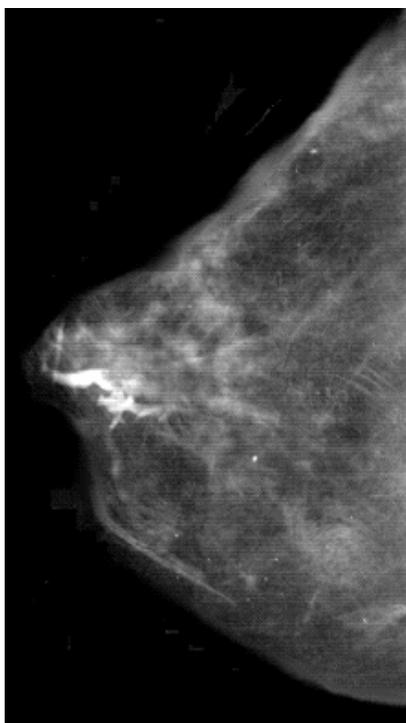


*Figura 53: Imagen de galactografía con obstrucción que produce stop y dilatación previa*

El papiloma de tipo intraquístico usualmente se presenta como una masa circunscrita en la mamografía.

Los papilomas múltiples periféricos se pueden manifestar por ductos prominentes ductales o múltiples masas periféricas bien circunscritas, a menudo bilaterales y microcalcificaciones situadas periféricamente. El 20% de las pacientes con papilomas múltiples tienen una distribución segmentaria con ductos dilatados extendiéndose periféricamente. La apariencia mamográfica en estos casos puede ser idéntica a la del carcinoma papilar invasivo. (118) El carcinoma papilar invasivo puede tener a menudo un patrón sugestivo mamográfico (áreas circunscritas redondas u ovals de densidad incrementada, algunas de las cuales pueden presentar microcalcificaciones) por lo que la predictibilidad de la presencia de este carcinoma, basada en los rasgos mamográficos, puede aumentar la supervivencia.

El papiloma solitario periférico tiene evidencia mamográfica de bordes espiculados o indistinguibles que simulan la apariencia de un carcinoma ductal invasivo, estas irregularidades en el contorno resultan del contraste entre la periferia fibrosa de la lesión y el tejido graso de alrededor. Similares grados de esclerosis periférica e irregularidad se ven en los papilomas intraductales pero estos cambios no se ven mamográficamente debido a la normalidad de la densidad del estroma en la localización central.



*Figura 54: Galactografía sugestiva de proliferación intraductal*

### **I.5.3 Lesiones proliferativas con atipias**

- **Hiperplasia ductal atípica:** No hay patrones específicos de hiperplasia ductal atípica. Se encuentra asociada con una frecuencia estadísticamente mayor con calcificaciones detectadas por mamografía, especialmente en aquellas áreas con adenosis. De un total de 300 biopsias analizadas por Stomper (158) la hiperplasia ductal atípica se detectó en 26 (17%) de 154 biopsias con hallazgos benignos y 19 (13%) de 146 biopsias con hallazgos malignos. En biopsias con hallazgos benignos la frecuencia de hiperplasia ductal atípica fue del 24%, incrementándose al 31% en microcalcificaciones benignas y 40% en microcalcificaciones asociadas con adenosis. Todos los autores están de acuerdo que un diagnóstico de hiperplasia ductal atípica requiere una exéresis quirúrgica posterior, porque está a menudo asociada con carcinoma. (159) Renshaw (160) analizó 95 corebiopsias con diagnóstico de hiperplasia ductal atípica. La resección subsecuente mostró carcinoma ductal in situ en 13 exéresis, hiperplasia ductal atípica en 31, carcinoma lobulillar in situ en 6, y lesiones proliferativas benignas en las restantes 45.

- **Hiperplasia lobulillar atípica:** Los hallazgos mamográficos en la hiperplasia lobulillar atípica son similares a los encontrados con resultado histológico de hiperplasia ductal atípica, con una alta frecuencia de asociación con microcalcificaciones. Una vez diagnosticada la hiperplasia lobulillar atípica mediante estereotaxia, posteriormente se realizó una exéresis quirúrgica, demostrándose que había cáncer en 1 de 7 lesiones (14,3%). (161) Por lo que se recomienda la exéresis quirúrgica para descartar malignidad en todos los casos de hiperplasia lobulillar atípica diagnosticada mediante estereotaxia. En la revisión de Symmans (132) se realizó P.A.A.F. en 495 lesiones y se combinó con corebiopsia en 252 de las mismas. Las tasas de no diagnóstico (P.A.A.F:2%; corebiopsia:8%) y atipias (P.A.A.F:7%; corebiopsia:3%) fueron bajas. Se obtuvo un seguimiento del 94% de las pacientes. El valor predictivo negativo fue del 100% en diagnóstico de masas, aumentos de densidad mal definidas y distorsiones arquitecturales. Todos los falsos negativos (fallo en diagnosticar atipia o malignidad) fueron microcalcificaciones. El calcio se reconoció en el 98% de los P.A.A.F. y en el 89% de las corebiopsias por microcalcificaciones. Por lo que según estos resultados estos autores

sugieren el realizar corebiopsia añadida a la P.A.A.F. en los casos con resultado no diagnóstico, atipias o malignidad (para la confirmación preoperatoria de invasión); realizar o bien corebiopsia o bien P.A.A.F. en los casos de masas, distorsión arquitectural o aumentos de densidad mal definidos y añadir corebiopsia a la P.A.A.F. en los casos de microcalcificaciones moderadas y altamente sospechosas de malignidad, realizando siempre exéresis quirúrgica en los casos de microcalcificaciones de alta sospecha de malignidad. Meunier (133) también encontró falsos negativos en su serie de 228 lesiones a las que se realizó P.A.A.F.:103 lesiones benignas y 125 cánceres. Ninguno de los casos fue falso positivo. Ante el hallazgo de 7 falsos negativos, este autor también concluye que ante cualquier lesión sospechosa de malignidad en la mamografía, no se debe postponer el realizar la exéresis quirúrgica. También en pacientes con lesión poco sospechosa mamográficamente, la citología encontró 6 cánceres. Sin embargo, el % de lesiones a las que se realiza exéresis quirúrgica debería ser reducido al realizar citología o corebiopsia previa con resultado de benignidad en lesiones de baja sospecha y en las que se recomienda realizar un seguimiento.



*Figura 55: La hiperplasia con atipias se halla, frecuentemente, ante calcificaciones detectadas por mamografía, que requieren realizar una biopsia.*

## II. HIPÓTESIS DE TRABAJO

Revisada la bibliografía parece que hay aumento de riesgo de cáncer de mama posterior en las pacientes a las que se les ha realizado una exéresis quirúrgica de mama por patología benigna, que varía dependiendo de la lesión mamaria benigna previa. Tradicionalmente se ha dicho que las lesiones no proliferativas no incrementan el riesgo. Sin embargo, recientes estudios plantean la consideración del aumento del riesgo de cáncer de mama en la metaplasia apocrina, macroquistes y fibroadenomas. Como es lógico este riesgo se incrementa cuando estas lesiones coexisten con hiperplasia atípica. Las lesiones proliferativas sin atipias tienen un ligero incremento del riesgo, que varía de 1,5 a 2 veces. Sin embargo existen estudios contradictorios para cada una de las lesiones. En cuanto a las lesiones proliferativas con atipias, el incremento de riesgo es mayor, variando de 4 a 5 veces. Según esto, a las pacientes intervenidas de hiperplasia con atipias, se les indicaría un control mamográfico exhaustivo, con especial atención a la región local de la lesión previa. Creemos que nuevos estudios deben ser realizados para determinar el riesgo de cáncer de mama de cada una de las lesiones benignas para un correcto asesoramiento a estas pacientes, por ello hemos realizado este estudio prospectivo de seguimiento de pacientes a las que se ha realizado exéresis quirúrgica por patología benigna de la mama y evaluación del riesgo de cáncer de mama posterior en el control evolutivo.

### **III. OBJETIVOS**

#### **III.1 OBJETIVO GENERAL**

Estudiar el riesgo de cáncer de mama de las pacientes diagnosticadas de lesión mamaria benigna, a las que se ha realizado una exéresis quirúrgica en la Unidad de Patología Mamaria del Hospital Vall d'Hebrón.

#### **III.2 OBJETIVOS ESPECÍFICOS**

1. Estudiar la epidemiología de las mujeres a las que se les ha realizado una exéresis quirúrgica por patología mamaria benigna.
2. Analizar las características de las lesiones benignas de mama en las que se ha realizado una exéresis quirúrgica.
3. Estudiar la incidencia y motivos que justifican el realizar una segunda o tercera exéresis quirúrgica en una misma paciente.
4. Valorar la incidencia de neoplasia en la población de mujeres a las que se ha realizado una exéresis quirúrgica por lesión benigna de mama, con respecto a la población general.
5. Averiguar qué tipo de lesión benigna presenta mayor riesgo de cáncer de mama en nuestra casuística.
6. Evaluar los factores de riesgo asociados a la malignización en las mujeres a las que se ha realizado una exéresis quirúrgica por lesión benigna de mama.

## **IV. MATERIAL Y MÉTODOS**

### **IV.1 PACIENTES**

Pacientes a las que se le ha realizado una exéresis quirúrgica en el período comprendido entre enero de 1990 y junio de 1999 con resultado de lesión no proliferativa, lesión proliferativa sin atipias, o bien lesión proliferativa con atipias, en la Unidad de Patología Mamaria del Hospital Vall d'Hebrón. En total se han realizado 1028 exéresis quirúrgica por patología benigna en este periodo de tiempo

### **IV.2 METODOLOGÍA**

#### **IV.2.1 Seguimiento**

Estudio de cohorte histórica de las pacientes a las que se ha realizado una exéresis quirúrgica por patología benigna en la Unidad de Patología Mamaria, en el período comprendido desde enero de 1990 a junio de 1999. Todas estas lesiones se clasifican en los tipos proliferativo y no proliferativo de la clasificación de Dupont y Page. (tabla 1) No se incluyen las pacientes a las que se les ha diagnosticado patología benigna por corebiopsia o punción aspiración con aguja fina exclusivamente.

En el caso de que concurren varias lesiones en una misma pieza quirúrgica, se toma como punto de referencia aquella de mayor riesgo histológico. Para las mujeres con biopsias bilaterales que confirmen la presencia de lesiones benignas en ambas mamas, o con lesión doble en la misma mama la lesión con la anomalía histológica más pronunciada se usa para la clasificación histológica. Si las dos lesiones muestran iguales anomalías, se selecciona una randomizadamente.

Se ha realizado un control evolutivo mediante mamografía y exploración clínica.

La localización se realizó por historia clínica en 627 pacientes (61%). A aquellas pacientes que no seguían sus revisiones en esta Unidad se las ha avisado por teléfono, instándolas a que acudan a nuestra consulta, para tener conocimiento de su estado actual, exploración y control mamográfico en caso de que no lo tengan. En total se han llamado a 401 pacientes (39%). Hubo

403 pacientes (39,2%) que seguían realizándose controles en la Unidad de Patología Mamaria, y en las que el seguimiento se realizó hasta finalizar el final del periodo de seguimiento. Se han recuperado 446 pacientes (43,4%), bien por teléfono, o por haber acudido de nuevo a las consultas. Otras pacientes recuperadas, seguidas por historia clínica, es porque han acudido de nuevo a la consulta de Patología Mamaria o a otra consulta (oncología, menopausia, toxicología). De las pacientes contactadas telefónicamente si no habían tenido control ginecológico reciente se las citaba de nuevo a las consultas para exploración mamaria y mamografía en aquellas pacientes mayores de 35 años. De esta manera se recuperó un amplio porcentaje de pacientes. El tiempo mínimo de seguimiento es de 3,5 años, siendo el final del periodo de seguimiento en diciembre de 2002.

Los motivos de fin de seguimiento pueden ser porque hemos terminado el periodo de seguimiento (diciembre de 2002), pacientes que hemos recuperado (bien por contacto telefónico o por volver a la consulta), o pacientes que no hemos podido recuperar que son las pacientes perdidas. En la tabla 2, observamos que el 39,2% de las pacientes seguían realizándose controles en el H.U.M.I. También destaca el amplio porcentaje, un 43,4% de pacientes que se ha logrado recuperar.

Final del periodo de seguimiento	403 (39,2%)
Paciente perdida	179 (17,4%)
Paciente recuperada	446 (43,4%)

*Tabla 2: Motivo fin de seguimiento*

Ha habido 179 pacientes perdidas (17,4%), por no poderlas localizar, por muerte o por no querer acudir a la consulta. La mayoría de las pacientes que hemos perdido, un 94,41% de los casos, es porque han cambiado de domicilio respecto al que nos consta en historia clínica y no la podemos localizar. En este periodo ha habido 5 muertes por diversos motivos. (Tabla 3)

Domicilio desconocido	169 (94,41%)
No quieren acudir para nueva Mx	5 (2,79%)
Pacientes muertas	5 (2,79%)
- una por cáncer de páncreas en el año 2000	
- una por cirrosis en 1999	
- una por diabetes en 1999	
- una por infarto en 1999	
- una por "muerte súbita" en 1997	

*Tabla 3: Causas de pacientes perdidas*

Lo requerido para la exclusión de cáncer de mama fue mamografía en el caso de las pacientes mayores de 35 años, que podía haberse hecho en el H.U.M.I. o en otro centro. En aquellas pacientes de 35 años o menos en el momento actual, se considera que es suficiente para la exclusión de cáncer de mama la exploración mamaria y/o ecografía mamaria, habiéndose realizado en 277 pacientes (26,9%). La exploración realizada más frecuentemente fue la Mx en el H.U.M.I. (tabla 4).

Mx en H.U.M.I.	545 (53%)
Exploración y/o ecografía mamaria	277 (26,9%)
Mx en otro centro	206 (20%)

*Tabla 4: Exploración y/o prueba complementaria realizada en el último control para exclusión de cáncer de mama*

Así de esta manera, hemos sabido el número de pacientes que en la evolución se ha producido un cáncer (entendiendo como tal, tanto infiltrante como “in situ” de cualquier tipo histológico), y se correlaciona con la lesión benigna previa en cuanto a: tipo histológico, si es mama derecha o izquierda, localización por cuadrantes, tamaño y tiempo de intervalo desde la exéresis quirúrgica. Se analiza de forma univariante para cada uno de los tipos de lesiones benignas, y así mismo, de forma multivariante, correlacionando con los diferentes factores de riesgo, qué tipo de lesión presenta mayor riesgo de cáncer de mama. Se revisan los factores de riesgo para cáncer de mama (paridad, edad del primer hijo, estado pre o postmenopausico, menarquia, antecedentes familiares de cáncer de mama y antecedente de biopsia de mama previo) para cada una de las pacientes, y así averiguar qué factores se han relacionado con cáncer de mama en nuestra casuística.

Se excluyen del estudio las pacientes diagnosticadas de cáncer de mama anterior o sincrónico con la biopsia. Se tiene en cuenta el número de pacientes estudiadas para cada una de las lesiones benignas y el número de pacientes perdidas en el seguimiento. La frecuencia de cáncer de mama, para cada una de las lesiones, se compara con la frecuencia de cáncer de mama en la población general, para ese grupo de edad.

#### **IV.2.2 Protocolo en lesiones benignas de mama**

La sospecha de la existencia de lesión premaligna de la mama es fundamentalmente radiológico (73%). El estudio mediante corebiopsia y/o P.A.A.F. previo a la exéresis quirúrgica no se ha realizado en todos los casos ya que ha sido a partir de 1995 cuando se realiza de forma protocolaria, siempre una corebiopsia previa a la exéresis quirúrgica. Antes de 1995 se realizaba una exéresis radioguiada en las lesiones sospechosas de malignidad, con biopsia diferida o bien por congelación. Si el diagnóstico de benignidad (histológico) concuerda con las características de la imagen, no es necesario derivar a la paciente a una biopsia quirúrgica convencional.

Necesitan ser estudiadas histológicamente las imágenes espiculadas y microcalcificaciones sospechosas. Las imágenes no espiculadas y muy bien definidas representan una alteración totalmente diferente, debido a que seguramente la gran mayoría serán benignas. Las lesiones

clasificadas como BIRADS 3, coloca a las pacientes en un plan de seguimiento. Durante este procedimiento se recategorizará la lesión y se procederá de manera consecuente. Las lesiones BIRADS 4 y 5, se realiza siempre biopsia radioguiada.

La probabilidad de malignidad atribuida a una masa de bordes bien definidos mayor a 1 cm., palpable o no, sería del 2%. En una masa de estas características se realizará un seguimiento, que podría consistir en la repetición de la mamografía a los 6-12 meses. La biopsia sería sólo realizada en aquellos casos en los que se detectaran modificaciones en el tamaño u otras características de la lesión durante este periodo de seguimiento. La biopsia se puede evitar cuando puede documentarse la estabilidad de la lesión por medio de la comparación con estudios previos. Cuando los márgenes de una masa se identifican parcialmente en la mamografía, la demostración ecográfica de bordes nítidos, así como otras características ultrasónicas, pueden ser clínicamente útiles.

Tras la realización de P.A.A.F./corebiopsia se indicará la exéresis quirúrgica ante el hallazgo de:

- Hiperplasia atípica
- Fibroadenomas con marcada celularidad (diagnóstico diferencial con phyllodes).  
Fibroadenomas palpables en mujeres de más de 40 años.
- Disociación radiológico-histología
- Cicatriz radial
- Lesiones papilares benignas
- Material insuficiente para diagnóstico histológico
- Ausencia de microcalcificaciones
- Acúmulo de microcalcificaciones (BIRADS 4 y 5)
- Apariencia quística irregular o con llenado muy precoz
- Valorar en casos de infección con aparición de fístulas y/o abscesos de repetición

#### IV.2.3 Hoja de recogida de datos

Núm orden \_\_\_\_\_

Nombre \_\_\_\_\_ Edad \_\_\_\_\_

Dirección \_\_\_\_\_ Tfno \_\_\_\_\_

Antecedentes:

P.A.A.F. previo: 1- Sí      Resultado (#según código) \_\_\_\_\_

2- No

Core-biopsia previa: 1-Sí      Resultado(#según código) \_\_\_\_\_

2-No

Exéresis quirúrgica:      Fecha exéresis \_\_\_\_\_

Localización lateralidad 1- mama derecha

2- mama izquierda

Lesión doble (misma mama) 1- Sí

2- No

Bilateral 1- Sí

2- No

Resultado histología1 (#) \_\_\_\_\_ histología2 (#) \_\_\_\_\_ histología3 (#) \_\_\_\_\_

NúmeroA-P \_\_\_\_\_

Tamaño 1 \_\_\_\_\_ Tamaño 2 \_\_\_\_\_

Localización por cuadrantes	1- CSE	10- Total
	2- CSI	11- Multifocal
	3- CIE	12- Multicéntrico
	4- CII	13- Surco
	5- UCS	14- Cola
	6- UCE	15- Cicatriz
	7- UCInt	16- Axila
	8- Central	17- Pezón
	9- UCInf.	

Localización2	1- CSE	10- Total
	2- CSI	11- Multifocal
	3- CIE	12- Multicéntrico
	4- CII	13- Surco
	5- UCS	14- Cola
	6- UCE	15- Cicatriz
	7- UCInt	16- Axila
	8- Central	17- Pezón
	9- UCInf.	

Tipo lesión 1- No proliferativa

2- Proliferativa sin atipias

3- Proliferativa con atipias

4- No proliferativa + proliferativa sin atipias

5- No proliferativa + proliferativa con atipias

6- Proliferativa sin atipias + proliferativa con atipias

Número de lesiones 1- 1

2-2

3-3

Seguimiento:

Motivo fin de seguimiento 1- Final del periodo de seguimiento

2- La paciente deajo de venir a los controles

3- La paciente deajo de venir pero se ha vuelto a recuperar

Último control mamográfico 1- Mx en HMI Fecha \_\_\_\_\_

2- Mx en otro centro

3- Contacto telefónico

Fecha último control clínico

Localización-paciente 1- historia clínica

2- teléfono

#Histología:

1- Lesión proliferativa con atipias

1.1- Tipo ductal

1.1.1- Hiperplasia ductal atípica

1.1.2- Hiperplasia ductal atípica afectando a una lesión benigna

1.2- Tipo lobulillar

1.2.1- Hiperplasia lobulillar atípica

1.2.2- HLA + cambio pagetoide en conductos extralobulillares

1.2.3- Cambio pagetoide en conductos extralobulillares

1.2.4- HLA afectando a una lesión benigna

1.3- Atipia celular indeterminada

2- Lesión proliferativa sin atipias

2.1- Hiperplasia epitelial

2.1.1- Hiperplasia epitelial ductal

2.1.2- Hiperplasia epitelial lobulillar

2.2- Adenosis

2.2.1- Adenosis esclerosante microscópica

- 2.2.2- Adenosis esclerosante macroscópica
    - 2.2.3- Adenosis esclerosante tumoral o nodular
    - 2.2.4- Adenosis esclerosante con metaplasia apocrina
    - 2.2.5- Adenosis microglandular
  - 2.3- Lesiones esclerosantes
    - 2.3.1- Cicatriz radial
    - 2.3.2- Lesión esclerosante compleja
  - 2.4- Papiloma
    - 2.4.1- Único
    - 2.4.2- Múltiple
- 3- Lesiones no proliferativas
  - 3.1.- Lesión tumoral bifásica
    - 3.1.1- Fibroadenoma
    - 3.1.2- Tumor phyllodes benigno
    - 3.1.3- Tumor phyllodes borderline
  - 3.2- Adenoma
    - 3.2.1- Adenoma tubular
    - 3.2.2- Adenoma de lactancia
    - 3.2.3- Adenoma apocrino
    - 3.2.4- Adenoma pleomórfico
    - 3.2.5- Adenoma de tipo de glándulas sudoríparas
    - 3.2.6- Adenoma del pezón
    - 3.2.7- Otros
  - 3.3- Lesiones tumorales vasculares
    - 3.3.1- Hemangioma microscópico
    - 3.3.2- Hemangioma macroscópico
    - 3.3.3- Angiomatosis
    - 3.3.4- Otros
  - 3.4- Otras lesiones tumorales clínicas o mamográficas
    - 3.4.1- Hamartoma
    - 3.4.2- Hiperplasia pseudoangiomatosa del estroma (tumoral)
    - 3.4.3- Lipoma

3.4.4- Fibroma

3.5- Otras

3.5.1- Fibrosis densa del estroma interlobulillar

3.5.2- Microquistes

3.5.3- Macroquistes

3.5.4- Metaplasia apocrina

3.5.5- Hiperplasia papilar apocrina

3.5.6- Ectasia ductal

3.5.7- Lesión mixta no proliferativa

3.6- Calcificaciones

Exeresis-posterior 1- Sí Fecha\_\_\_\_\_

2- No

Localización lateralidad 1- mama derecha

2- mama izquierda

Lesión doble (misma mama) 1- Sí

2- No

Bilateral 1- Sí

2- No

Resultado histología1 (#)\_\_\_\_\_ histología2 (#)\_\_\_\_\_ histología3 (#)\_\_\_\_\_

NúmeroA-P\_\_\_\_\_

Tamaño 1\_\_\_\_\_ Tamaño 2 \_\_\_\_\_

Localización por cuadrantes	1- CSE	10- Total
	2- CSI	11- Multifocal
	3- CIE	12- Multicéntrico
	4- CII	13- Surco
	5- UCS	14- Cola
	6- UCE	15- Cicatriz
	7- UCInt	16- Axila
	8- Central	17- Pezón
	9- UCInf.	

Localización2	1- CSE	10- Total
	2- CSI	11- Multifocal
	3- CIE	12- Multicéntrico
	4- CII	13- Surco
	5- UCS	14- Cola
	6- UCE	15- Cicatriz
	7- UCInt	16- Axila
	8- Central	17- Pezón
	9- UCInf.	

Tipo lesión 1- No proliferativa

- 2- Proliferativa sin atipias
- 3- Proliferativa con atipias
- 4- No proliferativa + proliferativa sin atipias
- 5- No proliferativa + proliferativa con atipias
- 6- Proliferativa sin atipias + proliferativa con atipias

Número lesiones 1- 1

2- 2

3- 3

Exeresis-posterior3 1- Sí Fecha\_\_\_\_\_

2- No

Localización lateralidad 1- mama derecha

2- mama izquierda

Lesión doble (misma mama) 1- Sí

2- No

Bilateral 1- Sí

2- No

Resultado histología1 (#)\_\_\_\_\_ histología2 (#)\_\_\_\_\_ histología3 (#)\_\_\_\_\_

NúmeroA-P\_\_\_\_\_

Tamaño 1\_\_\_\_\_ Tamaño 2 \_\_\_\_\_

Localización por cuadrantes 1- CSE 10- Total  
2- CSI 11- Multifocal  
3- CIE 12- Multicéntrico  
4- CII 13- Surco  
5- UCS 14- Cola  
6- UCE 15- Cicatriz  
7- UCInt 16- Axila  
8- Central 17- Pezón  
9- UCInf.

Localización2 1- CSE 10- Total  
2- CSI 11- Multifocal  
3- CIE 12- Multicéntrico  
4- CII 13- Surco  
5- UCS 14- Cola  
6- UCE 15- Cicatriz  
7- UCInt 16- Axila  
8- Central 17- Pezón

9- UCInf.

Tipo lesión 1- No proliferativa

2- Proliferativa sin atipias

3- Proliferativa con atipias

4- No proliferativa + proliferativa sin atipias

5- No proliferativa + proliferativa con atipias

6- Proliferativa sin atipias + proliferativa con atipias

Número lesiones 1- 1

2- 2

3- 3

Cáncer 1- Sí

Fecha diagnóstico\_\_\_\_\_

Mama 1- derecha

Bilateral 1- Sí

2- izquierda

2- No

Tamaño\_\_\_\_\_

Núm-AP\_\_\_\_\_

Localización por cuadrantes 1- CSE

10- Total

2- CSI

11- Multifocal

3- CIE

12- Multicéntrico

4- CII

13- Surco

5- UCS

14- Cola

6- UCE

15- Cicatriz

7- UCInt

16- Axila

8- Central

17- Pezón

9- UCInf.

Tipo histológico

1- Carcinoma infiltrante

1.1- Tipos comunes de cáncer infiltrante de mal pronóstico

1.1.1- Carcinoma ductal infiltrante común (CDI)

1.1.2- CDI con componente intraductal extenso (CID)

1.1.3- Carcinoma lobulillar clásico

1.1.4- Variantes de carcinoma lobulillar infiltrante

1.1.5- Carcinoma infiltrante mixto

- 1.1.6- Carcinoma infiltrante indeterminado
- 1.1.7- Carcinoma infiltrante afectando una lesión benigna
- 1.1.8- Metástasis ganglionar axilar sin carcinoma
- 1.1.9- Metástasis ganglionar axilar con carcinoma de mama (oculto)
- 1.2- Tipos especiales de buen pronóstico
  - 1.2.1- Carcinoma tubular
  - 1.2.2- Carcinoma cribiforma infiltrante
  - 1.2.3- Carcinoma mucinoso
  - 1.2.4- Carcinoma medular
  - 1.2.5- Carcinoma adenoide quístico
  - 1.2.6- Carcinoma papilar infiltrante
  - 1.2.7- Tipo especial mixto
- 1.3- Cáncer infiltrante de tipos muy poco frecuentes
  - 1.3.1- Ca. metaplásico
  - 1.3.2- Ca. con células en anillo de sello
  - 1.3.3- Ca. apocrino
  - 1.3.4- Ca. con características carcinoides
  - 1.3.5- Ca. rico en glucógeno
  - 1.3.6- Ca. rico en lípidos
  - 1.3.7- Ca. histiocitoide
  - 1.3.8- Ca. secretor (juvenil)
  - 1.3.8- Otros
- 1.4- Cáncer con características clínicas
  - 1.4.1- Enfermedad de Paget con carcinoma intraductal
  - 1.4.2- Enf. de Paget con CDI
  - 1.4.3- Enf. de Paget con CDI + CID
  - 1.4.4- Enf. de Paget solamente
  - 1.4.5- Ca. inflamatorio (invasión de vasos dérmicos)
  - 1.4.6- Ca. inflamatorio (sin invasión de vasos dérmicos)
- 1.5- Cáncer metastásico
- 1.6- Tumor bifásico maligno

- 1.6.1- Phyllodes
- 1.6.2- Carcinosarcoma en tumor phyllodes
- 1.6.3- Carcinosarcoma
- 1.6.4- Sarcoma del estroma periductal
- 1.6.5- Otros
- 1.7- Tumor maligno no epitelial
  - 1.7.1- Sarcoma
  - 1.7.2- Mieloepitelioma maligno
  - 1.7.3- Linfoma
  - 1.7.4- Leucemia
  - 1.7.5- Lesiones malignas cutáneas
  - 1.7.6- Angiosarcoma de mama
  - 1.7.7- Angiosarcoma asociado a linfedema y/o radioterapia
- 1.8-Tumores cutaneos malignos
  - 1.8.1- Ca. basocelular
  - 1.8.2- Tumores anexiales malignos
- 2- Carcinoma in situ
  - 2.0- Ca. Intraductal
    - 2.0.1- Tipo ductal
    - 2.0.2- Componente lobulillar
  - 2.1- Ca. tipo ductal
    - 2.1.1- Alto grado
      - con patrón de comedocarcinoma
      - con patrón no comedo
    - 2.1.2- Grado intermedio
    - 2.1.3- Bajo grado
    - 2.1.4- CDIS + cancerización lobulillar
    - 2.1.5- CDIS afectando a una lesión benigna
    - 2.1.6- Ca. papilar no infiltrante
  - 2.2- Ca. tipo lobulillar

2.2.1- Ca. lobulillar in situ

2.2.2- CLIS + cambio pagetoide extralobulillar

2.2.3- CLIS afectando a una lesión benigna

2.3- Ca. multifocal

2.3.1- Ca. ductal

2.3.2- Ca. lobulillar

2.4- Ca. multicéntrico

2.4.1- Ca. ductal

2.4.2- Ca. lobulillar

2.5- Ca. microinvasión

2.5.1- Ca. ductal

2.5.2- Ca. lobulillar

Estadio: -0 / -I/ -IIa/ -IIb/ -IIIa/ -IIIb/ -IIIc/ -IV

Ganglios I \_\_\_\_\_/\_\_\_\_\_

Ganglios II \_\_\_\_\_/\_\_\_\_\_

Ganglios III \_\_\_\_\_/\_\_\_\_\_

Evolución 1- Vive sin enfermedad

2- Vive con enfermedad

3- Muerta por enfermedad

4- Muerta por otra causa

### IV.3 ANÁLISIS ESTADÍSTICO

Las variables analizadas se incluyeron en la base de datos Access. La distribución de las variables, así como las asociaciones entre los diferentes factores clínicos se realizaron mediante métodos estadísticos estándares. Para el estudio estadístico se utilizó el paquete informático *SPSS + 9.0*. Las técnicas estadísticas empleadas fueron: prueba de la *t de Student* para comparación de variables cuantitativas y el *chi2* para las cualitativas.

Las estimaciones de la supervivencia global y del tiempo libre de enfermedad se realizaron utilizando el modelo de Kaplan y Meier para comparar las curvas de supervivencia se utilizó el logrank test. Para estudiar la asociación entre la incidencia de los eventos de interés y los factores clínicos se utilizó el modelo de regresión de Cox. En estos modelos de regresión de Cox se utilizaron como variables predictoras el tipo de lesión y otros factores de riesgo de cáncer de mama. Los valores *p* calculados menores de 0,05 se consideraron estadísticamente significativos.

La relación entre 2 magnitudes se expresa típicamente como proporción o porcentaje. La proporción o frecuencia relativa es el "tanto por uno". Cuando esa relación es mayor de 2, lo más intuitivo es expresarla como "tanto por uno" y cuando es menor de 2 suele ser más intuitivo expresarlo como "tanto por ciento" o tanto por mil o por diez mil... Por ejemplo para indicar la relación entre lesión proliferativa con atipias y cáncer de mama respecto a las lesiones no proliferativas, dividimos la frecuencia relativa que encontramos de pacientes con cáncer de mama entre las lesiones proliferativas con atipias en cualquiera de sus expresiones (tanto por uno, por ciento o por mil) por la frecuencia relativa observada en la población de pacientes con lesiones no proliferativas. Es decir, nos dará la posibilidad (o riesgo) mayor de tener cáncer de mama en lesión proliferativa con atipias que el riesgo de tener cáncer de mama en lesión no proliferativa. Y esto es lo que se llama riesgo relativo (RR). De la misma manera comparamos el riesgo de las lesiones proliferativas con atipias respecto a las lesiones proliferativas sin atipias y el riesgo de las lesiones proliferativas sin atipias respecto a las lesiones no proliferativas. Este RR lo podemos expresar dando el porcentaje de lesiones proliferativas con atipias con cáncer de mama respecto al resto de lesiones. Si el riesgo obtenido es de 1, indicaría que no existe relación entre el tipo de lesión determinado y el cáncer de mama. Es decir, que encontramos la misma proporción de cáncer entre los distintos tipos de lesiones. Cuando la relación es menor que la unidad, se disminuye el riesgo.

## **V. RESULTADOS**

### **V.1 Epidemiología**

El número de pacientes a las que se realizó una exéresis quirúrgica por patología benigna en el periodo comprendido entre 1990 y 1999 en la Unidad de Patología Mamaria del Hospital Vall d'Hebrón fue de 1028. La edad media de las pacientes al diagnóstico de la lesión es de 40,31 años (rango 11-86, DS 14,9)

En la tabla 5 se describen los aspectos epidemiológicos de las pacientes, en el momento en que se realizó la exéresis quirúrgica. La mayoría de las pacientes no presentan antecedente de cáncer familiar (88,7%), mientras que un 11,3% sí tienen antecedente de cáncer de mama ya sea de primer o segundo grado. Un 26,8% de las pacientes son menopausicas, siendo la edad media de aparición de 47,63 años (analizado en 213 pacientes en las que se sabe la edad de la menopausia). Sólo a un 8,4% de las pacientes se les había realizado una biopsia previa a la inclusión en el estudio. El 64,5% de las pacientes ha tenido algún hijo (46,5% ha tenido 1-2 hijos y 18% son multíparas, considerando multíparas a aquellas pacientes que tienen 3 ó más hijos). La edad media del primer hijo es de 25,11 años (de las 663 pacientes con hijos la edad del primer hijo se sabe en 317); siendo el grupo más frecuente en el que se tiene el primer hijo las edades comprendidas entre 21-35 años con un 86,4%. La edad media de la menarquia es de 12,7 años, (analizada en 935 pacientes con edad de menarquia conocida).

Antecedente cáncer de mama: ..... 116 (11,3%)

Presencia de menopausia:..... 275 ( 26,8%)

Edad de menopausia: 47,63 años (rango 26-58 años) (DS:5,3)

Biopsia mamaria previa:.....86 ( 8,4%)

Paridad :      Nulíparas .....365 (35,5%)

                    Multíparas(mayor o igual a 3 hijos).185 (18%)

                    1-2 hijos..... 478 (46,5%)

Edad de primer hijo: 25,11 años (rango 15-44 años) (DS:4,1)

                    < 20 años..... 38 (12%)

                    21-35 años..... 274 (86,4%)

                    > 35 años..... 5 (0,5%)

Edad de menarquia:12,7 años (rango 9-18 años) (DS:1,5)

*Tabla 5: Factores epidemiológicos*

Se realizaron biopsias previas con extracción de tejido mamario, a 86 pacientes (8,2%), que son las pacientes con evidencia de enfermedad benigna de la mama, precediendo a la entrada en el estudio, cuyos resultados se incluyen en la tabla 6. El resultado histológico más frecuente fue de microquistes en 31 pacientes, que constituye el 36% del total de pacientes incluidas en el estudio. Le siguen los fibroadenomas en 27 pacientes (31,3%) y los macroquistes en 10 pacientes (11,6%)

Microquistes	31 (36%)
Fibroadenoma	27 (31,3%)
Macroquistes	10 (11,6%)
Ectasia ductal	4 (4,6%)
Papiloma único	4 (4,6%)
Lipoma	2 (2,3%)
Desconocido	2 (2,3%)
Hiperplasia ductal	1 (1,1%)
Hiperplasia ductal y lesión benigna	1 (1,1%)
Metaplasia apocrina	1 (1,1%)
Fibrosis	1 (1,1%)
Phyllodes benigno	1 (1,1%)
Calcificaciones	1 (1,1%)

*Tabla 6: Resultados de biopsias realizadas previamente a la inclusión en el estudio (% de las 86 mujeres con antecedente de biopsia previa)*

Se realizó mamografía previa a la exéresis quirúrgica en 826 pacientes (80,4%). La ecografía mamaria se realizó en 502 pacientes, bien como única prueba diagnóstica o bien como complemento de la mamografía en pacientes seleccionadas. La tabla 7 muestra los resultados hallados en mamografía y ecografía. Se realizó mamografía previa a la mayoría de las pacientes, un 80,4% de las mismas. El resultado más frecuente en 480 pacientes (46,7%) fue el tumor, seguido de resultado negativo en 98 pacientes (9,5%) y galactografía alterada en 97 pacientes (9,4%). La ecografía se realizó en más de la mitad de las pacientes (51,4%), siendo el resultado más encontrado el de tumor.

Mamografía-Galactografía	
Tumor.....	480 (46,7%)
No realizada.....	202 (19,6%)
Negativa.....	98 (9,5%)
Galactografía alterada.....	97 (9,4%)
Microcalcificaciones.....	70 (6,8%)
Aumento de densidad.....	55 (5,4%)
Distorsión.....	25 (2,4%)
Ecografía mamaria	
No realizada.....	526 (51,4%)
Tumoración.....	479 (46,5%)
Negativa.....	23 (2,1%)

*Tabla 7: Pruebas por imagen previas a la exéresis quirúrgica*

Durante el periodo que abarca nuestro estudio (enero de 1990 a junio de 1999) se realizaron 168 corebiopsias (16,3%) como estudio previo a la exéresis quirúrgica y 394 P.A.A.F. (38,3%) también como orientación diagnóstica previa a la exéresis quirúrgica. Los resultados de corebiopsia se muestran en la tabla 8. El resultado histológico más frecuente fue de microquistes en 47 pacientes a las que se realizó corebiopsia (4,75% del total de pacientes); seguido de fibroadenomas en 40 pacientes (3,9%) y fibrosis en 14 pacientes (1,4%). Los resultados de P.A.A.F. se muestran en la tabla 9. El resultado citológico más frecuente fue también de microquistes en 152 pacientes (14,7%), seguido de fibroadenoma en 136 pacientes (13,2%) y de papiloma único en 31 pacientes (3%)

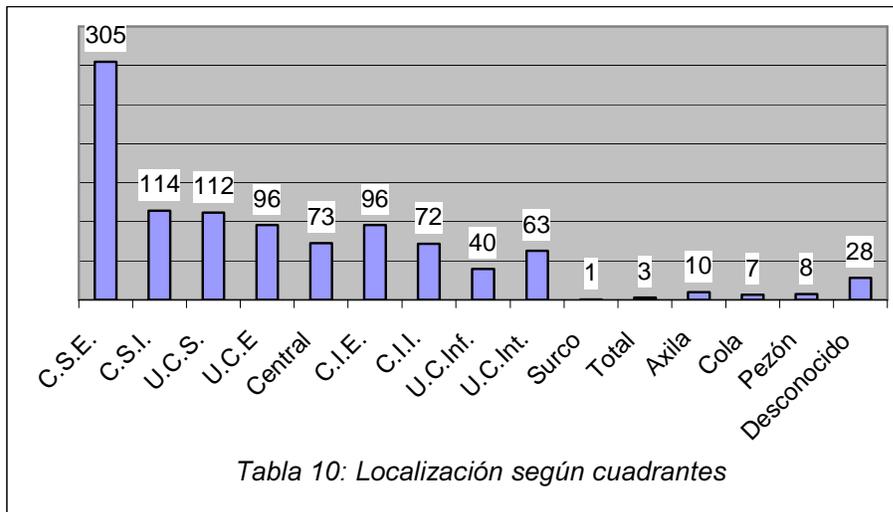
<b>Corebiopsia:</b>	
No realizada.....	860 (83,7%)
Microquistes.....	47 (4,6%)
Fibroadenoma.....	40 (3,9%)
Fibrosis.....	14 (1,4%)
Hiperplasia ductal.....	10 (1%)
Papiloma único.....	9 (0,9)
Atipia indeterminada.....	8 (0,8%)
Calcificaciones.....	8 (0,8%)
Adenosis esclerosante.....	5 (0,5%)
Hiperplasia ductal atípica.....	5 (0,5%)
Phyllodes.....	4 (0,4%)
Cicatriz radial.....	3 (0,3%)
Macroquistes.....	2 (0,2%)
Ectasia ductal.....	2 (0,2%)
Necrosis.....	2 (0,2%)
Hamartoma.....	1 (0,1%)
Adenosis.....	1 (0,1%)
Hiperplasia lobulillar.....	1 (0,1%)
H. pseudoangiomatosa.....	1 (0,1%)
Lipoma.....	1 (0,1%)
No valorable.....	1 (0,1%)

*Tabla 8: Resultados de la corebiopsia previa a la exéresis quirúrgica*

**P.A.A.F.:**

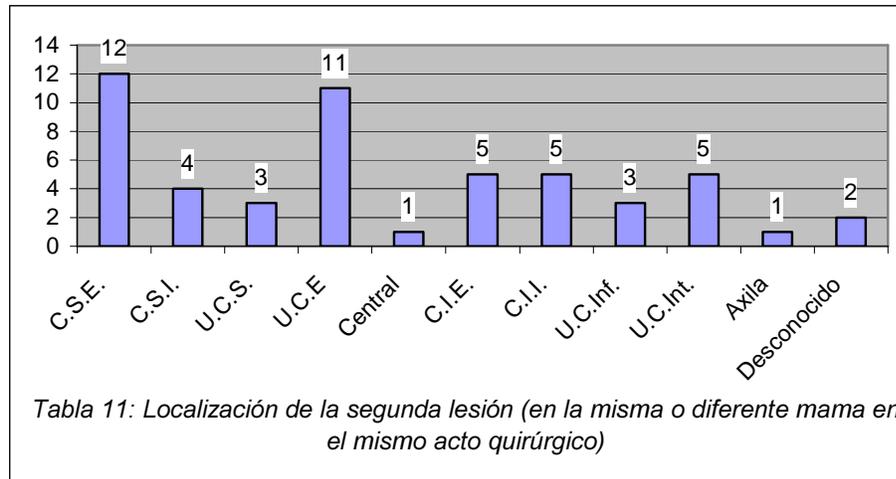
No realizada.....	634 (61,7%)
Microquistes.....	152 (14,7%)
Fibroadenoma.....	136 (13,2%)
Papiloma único.....	31 (3%)
Atipia indeterminada.....	26 (2,5%)
Macroquistes.....	16 (1,6%)
Hiperplasia ductal.....	13 (1,3%)
Lipoma.....	7 (0,7%)
Fibrosis densa.....	4 (0,4%)
Ectasia ductal.....	3 (0,3%)
Calcificaciones.....	2 (0,2%)
Phyllodes.....	2 (0,2%)
Hiperplasia lobulillar.....	1 (0,1%)
No valorable.....	1 (0,1%)
Adenosis esclerosante.....	1 (0,1%)
Papiloma múltiple.....	1 (0,1%)

*Tabla 9: Resultados de la P.A.A.F. previa a la Exéresis quirúrgica*



## V.2 Características de las lesiones benignas de mama en las que se ha realizado una exéresis quirúrgica

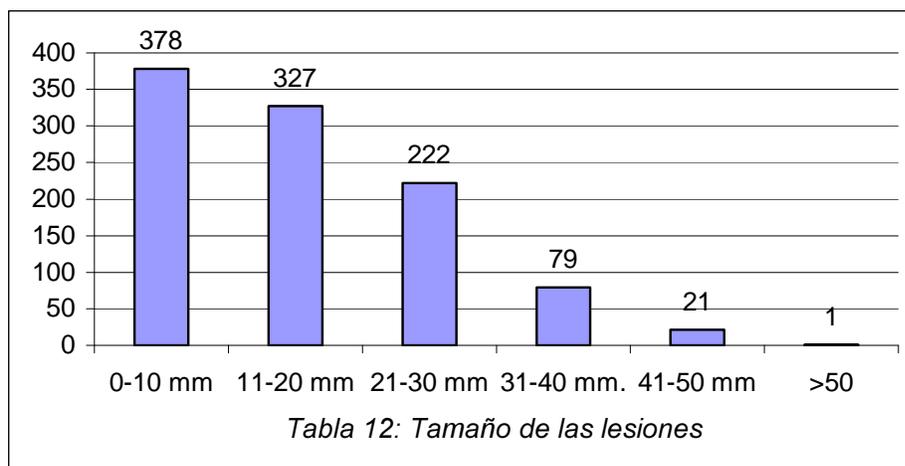
No se encontraron diferencias significativas en cuanto a la lateralidad de la mama. Se realizaron 479 exéresis quirúrgicas en la mama derecha (46,6%) y 494 exéresis quirúrgicas en la mama izquierda (48,1%). Se realizaron exéresis dobles en la misma mama y en el mismo acto quirúrgico a 10 pacientes (1%), siendo en 5 casos en la mama derecha y en 5 casos en la mama izquierda. En 45 pacientes (4,4%) la exéresis fue bilateral. La localización más frecuente fue C.S.E. en 305 pacientes (29,7%) seguido de C.S.I. en 114 pacientes (11,1%) y U.C.S. en 112 pacientes (10,9%). (Tabla 10) El resto de localizaciones son U.C.E.:9%, Central:7%, C.I.E.:9%, C.I.I.:7%, U.C.Inf.: 4% y U.C.Int.:6%. A nivel de surco submamario, total, axila, cola axilar y pezón hay escasa representación, siendo menor del 1%.



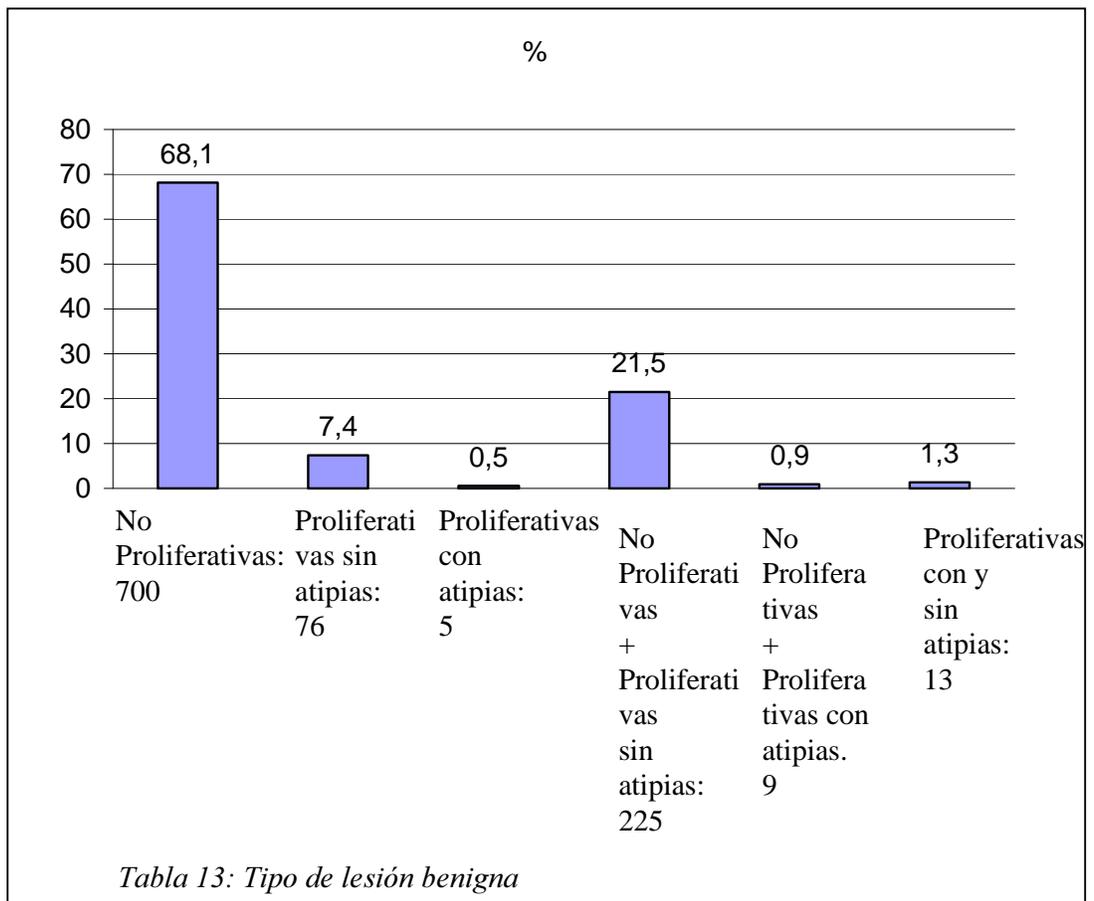
En los 55 casos en los que la lesión es doble o bilateral en el mismo acto quirúrgico, la segunda lesión se encontraba más frecuente en C.S.E. en 12 pacientes (22%) seguido de U.C.E. en 11 pacientes (20%), U.C.Int.:10%, C.I.E.:10%, C.I.I.:10%, C.S.I.:8%, U.C.S.:6%, U.C.Inf.:6%, y axila y central:2%. (Tabla 11)

No hubo diferencias significativas en la localización más frecuente en cada uno de los cuadrantes, respecto a si la lesión era de mama derecha o izquierda. De manera que si la lesión es de mama derecha la localización más frecuente es C.S.E. en 151 casos (49,5%), seguido de C.S.I. en 40 casos (35,1%). Así mismo, si la lesión es de mama izquierda, la localización más frecuente es C.S.E. en 135 casos (44,3%), seguido de C.S.I. en 69 casos (60,5%).

El tamaño medio de las lesiones fue de 21,9 mm. (rango 1-80mm) (tabla 12). En 378 casos (36%) los tamaños oscilaban entre 1-10 mm. Seguido de 327 casos (32%) entre 11-20 mm. y 222 (22%) entre 21-30 mm. Menos frecuentes son los tamaños mayores 31-40 mm.:79 casos (8%), 41-50 mm.: 21 casos (2%) y de más de 50 mm. 1 caso. Hubo 106 casos (10,3%) en los que el tamaño no era conocido. En el caso de que hubiera una segunda lesión en el mismo acto quirúrgico, ya sea en la misma o distinta mama, el tamaño medio de la misma fue de 22,08mm. (rango 5-80mm.).



Las lesiones benignas de la mama se dividen en las 3 categorías según la clasificación de Paget y Dupont, de esta manera es posible encontrar cada una de ellas de forma aislada o bien combinadas entre sí en la misma pieza quirúrgica. En la tabla 13 se observa que las lesiones aisladas más frecuentes son las no proliferativas en 700 pacientes (68,1%), seguido de las lesiones proliferativas sin atipias en 76 pacientes (7,4%) y de las lesiones proliferativas con atipias en 5 pacientes (0,5%). La combinación más frecuente es la de lesiones no proliferativas más proliferativas sin atipias en 225 pacientes (21,9%).

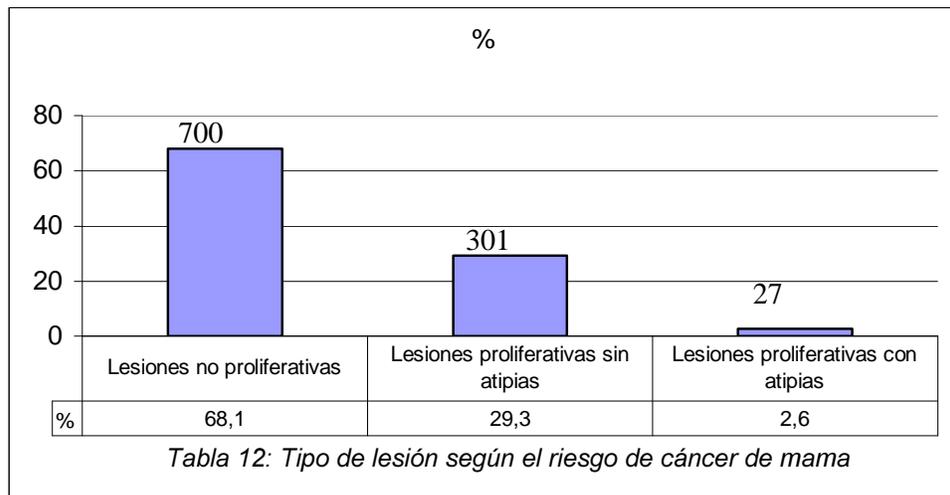


En cada pieza de la exéresis quirúrgica, puede haber una única lesión benigna, o bien coexistir 2 ó 3 lesiones benignas de diferente tipo histológico. Más frecuentemente existe una lesión única en el 61,6% de los casos, seguido de 3 tipos de lesiones benignas en el 19,5% de los casos. (Tabla 14)

Lesión benigna única	633 (61,6%)
Dos tipos de lesiones benignas	195 (19%)
Tres tipos de lesiones benignas	200 (19,5%)

*Tabla 14: Número de lesiones en cada pieza quirúrgica*

Si hay 2 ó 3 lesiones benignas, constará a efectos de riesgo de cáncer de mama, aquella lesión con más riesgo, quedando una clasificación final como se expone en la tabla 15. Las lesiones más frecuentes fueron las de tipo no proliferativo en 700 pacientes (68,1%), seguido de las lesiones proliferativas sin atipias en 301 pacientes (29,3%). En total, hubo 27 pacientes (2,6%) en las que se constataron atipias, de las cuales 1 de ellas era atipias indeterminadas, una hiperplasia lobulillar atípica más lesión pagetoide, en 6 pacientes coincidía hiperplasia ductal atípica más hiperplasia lobulillar atípica y el resto hiperplasia ductal atípica o hiperplasia lobulillar atípica.



De esta manera los resultados histológicos se desglosan dependiendo si en la exéresis quirúrgica se ha encontrado una única lesión benigna, dos tipos de lesiones benignas o tres. Entre los tipos de lesión benigna más representativos, se analiza de qué manera puede haber una lesión benigna única o bien coexistir con otro tipo de lesión benigna. (Tabla 16)

	<b>Solas</b>	<b>Acompañadas (de 1 ó 2 lesiones)</b>
Fibroadenoma	377 (73,3%)	137 (26,7%)
Quistes (macro y micro)	46 (25,2%)	136 (74,8%)
Hiperplasia ductal sin atipias	13 (7,2%)	167 (92,8%)
Adenosis esclerosante	7 (6,8%)	94 (93,2%)
Papilomas (únicos y múltiples)	24 (25,3%)	71 (74,7%)
Cicatriz radial	3 (13%)	20 (87%)
Hiperplasia lobulillar con atipias	4 (21%)	15 (79%)
Hiperplasia lobulillar sin atipias	13 (81,3%)	3 (18,7%)
Hiperplasia ductal con atipias		13 (100%)

*Tabla 16: Lesiones halladas en histología*

En la tabla 17 hemos realizado análisis univariante comparando los hallazgos epidemiológicos de cada una de las lesiones benignas (no proliferativas, proliferativas sin atipias y proliferativas con atipias) con los factores de riesgo de cáncer de mama para averiguar si existen similitudes epidemiológicas entre lesiones malignas y lesiones benignas. De esta manera se comprueba si alguno de los factores de riesgo es más frecuente en un tipo determinado de lesión benigna. Los datos se analizan en las poblaciones en las que conocemos los datos para cada uno de los factores de riesgo.

Al estudiar los antecedentes de cáncer familiar de mama, observamos que las lesiones no proliferativas tienen antecedente en el 11,72% de los casos y las lesiones proliferativas sin atipias en el 11%, en cambio las lesiones proliferativas con atipias lo presentan en el 3,7%. Al aplicar el test de Chi-2 (3x2), se obtiene una p de 0,4, siendo las diferencias no estadísticamente significativas.

Respecto a la menopausia existe una cierta tendencia en progresión lineal desde la lesión no proliferativa, a lesión proliferativa sin atipias y proliferativa con atipias, de manera que hay mayor número de pacientes con menopausia según mayor grado de lesión. Presentan menopausia el 21,6% de las lesiones no proliferativas, el 37,6% de las lesiones proliferativas sin atipias y el 40,7% de las lesiones proliferativas con atipias, siendo las diferencias estadísticamente significativas con una p de 0,0001.

Hay diferencias significativas, con una p <0,0001 entre ser nulípara y el hecho de tener hijos, en las lesiones no proliferativas, ya que el 84,7% de las nulíparas tienen lesiones no proliferativas. Las pacientes con lesiones no proliferativas son nulíparas el 46,9% , tienen 1-2 hijos el 37,7% y son multíparas el 15,3%. En el resto de lesiones no hay diferencias entre ser nulípara o tener hijos. Las pacientes con lesiones proliferativas sin atipias son nulíparas el 19,6%, tienen 1-2 hijos el 52,8% y son multíparas el 27,6%. Las pacientes con lesiones proliferativas con atipias ninguna es nulípara, el 79,2% tienen 1-2 hijos y el 20,8% son multíparas.

Las diferencias no son estadísticamente significativas con una p de 0,7 al estudiar si alguno de los tipos de lesión benigna es más frecuente que tengan el primer hijo en un determinado grupo de edad: <20 años, 21-35 años y >35 años .

		No proliferativas	Proliferativas sin atipias	Proliferativas con atipias
Antecedente cáncer de mama (P = 0,4)	No	618 (88,28%)	268 (89%)	26 (96,3%)
	Sí	82 (11,72%)	33 (11%)	1 (3,7%)
Menopausia (P = 0,0001)	No	549 (78,4%)	188 (62,4%)	16 (59,3%)
	Sí	151 (21,6%)	113 (37,6%)	11 (40,7%)
Número de hijos (P < 0,0 001)	Nulípara	309 (46,9%)	56 (19,6%)	
	1-2hijos	248 (37,7%)	151(52,8%)	19 (79,2%)
	Múltipara	101 (15,3%)	79 (27,6%)	5 (20,8%)
Edad del primer hijo (P = 0,7)	<20años	25 (13,81%)	12 (9,84%)	1 (92,9%)
	21-35	153 (84,5%)	108(59,67%)	13 (7,1%)
	>35	3 (1,66%)	2 (1,1)	

*Tabla 17: Resultados epidemiológicos para cada uno de los tipos de lesión benigna de la mama*

Las pacientes con lesiones no proliferativas son más jóvenes. El 86,6% de las pacientes que tienen menos de 30 años tienen lesiones no proliferativas con una  $p < 0,0001$ . No hay pacientes menores de 30 años que tengan lesiones con atipias. Por lo que realizando análisis de estratificación por edad, en el análisis multivariante, los resultados de la regresión logística múltiple para conocer los factores de riesgo independientes de presentar lesión no proliferativa o proliferativa con o sin atipias, muestran en la tabla 18 que es la edad de la detección de la lesión el único factor de los estudiados que tiene relación con el grado de la lesión (OR de 1,06; IC 95%: 1,02-1,09), de manera que las más jóvenes tienen con más frecuencia lesiones no proliferativas y las más mayores tienen más probabilidad de tener lesiones proliferativas con atipias.

	<b>OR</b>	<b>IC 95%</b>
Edad	1,06	1,02-1,09
Antecedente cáncer mama	0,85	0,4-1,8
Menopausia si/no	1,14	0,8- 1,6
Hijos si/no	1,67	0,5-5,50
Edad primer hijo <30	0,59	0,6-2,45
/>=30		

*Tabla 18: Resultados análisis multivariante de los factores epidemiológicos según los tipos de lesión*

Alguno de los desordenes de lesión benigna se asocia con más frecuencia con ciertos rasgos epidemiológicos, con diferencias significativas, como se observa en la tabla 19. Se ha estudiado qué factores de riesgo son más frecuentes en unos tipos de lesiones benignas más característicos. Las pacientes con papilomas son más frecuentemente menopausicas (54,8%) que no menopausicas (45,2%). También las pacientes con cicatriz radial presentan menopausia con más frecuencia (74%). En pacientes con fibroadenoma, es más frecuente que sean no menopausicas (84,4%). La p es menor a 0,0001 para estos casos. En el resto no hay diferencias significativas.

No hay diferencias significativas para ninguna de las lesiones en el hecho de si la paciente tuvo antecedente de cáncer de mama o no. La p es de 2,221.

Existen diferencias en el hecho de tener hijos, con una p menor a 0,0001. Las pacientes con fibroadenomas son más frecuentemente nulíparas (53,5%), tienen 1-2 hijos el 35,3% y son multíparas el 11,2%. En pacientes con adenosis esclerosante, hiperplasia ductal, quistes y papilomas, tienen hijos mayoritariamente (1-2 hijos o multíparas), siendo un porcentaje de 80%, 82,5%, 80,3% y 89,7%, respectivamente. Es más difícil valorar respecto al hecho de tener hijos, en la cicatriz radial y la hiperplasia lobulillar.

La mayoría de las pacientes (89,3%) tienen el primer hijo en el grupo de edad de los 21-35 años. Presentan diferencias estadísticamente significativas con p menor a 0,0001 en las pacientes con adenosis esclerosante con hijos a los 21-35 años el 100%, las pacientes con cicatriz radial el 85,7%, con hiperplasia ductal el 94,1% y con hiperplasia lobulillar el 100%.

	<b>A. esclero sante</b>	<b>Cica triz radial</b>	<b>Fibroa denom a</b>	<b>Quis tes</b>	<b>Papi lomas</b>	<b>H. ductal sin atipias</b>	<b>H. lobuli llar sin atipias</b>
No menopausicas	30 (70%)	5 (26%)	434 (84,4%)	50 (67,5%)	28 (45,2%)	58 (66,7%)	9 (60%)
Menopausicas	13 (30%)	14 (74%)	80 (15,6%)	24 (32,4%)	34 (54,8%)	29 (33,3%)	6 (40%)
No antecedente cáncer mama	39 (90,7%)	16 (84,2%)	457 (89%)	59 (79,7%)	58 (93,6)	14 (93,3%)	9 (60%)
Antecedente cáncer mama	4 (9,3%)	3 (15,8%)	57 (11%)	15 (20,3%)	4 (6,4%)	1 (6,7%)	6 (40%)
Nulíparas	8 (20%)	7 (38,9%)	258 (53,5%)	14 (19,7%)	6 (10%)	14 (17,5%)	1 (7,7%)
1-2 hijos	22 (55%)	7 (38,9%)	170 (35,3%)	38 (53,5%)	34 (56,7%)	48 (60%)	11 (84,6 %)
Multíparas	10 (25%)	4 (22,2%)	54 (11,2%)	19 (26,8%)	20 (33,3%)	18 (22,5%)	1 (7,7%)
<=20 años			11 (8,4%)	5 (20,8%)	4 (13,8%)	2 (5,91%)	
21-35 años	18 (100%)	6 (85,7%)	119 (90,8%)	17 (70,8%)	25 (86,2%)	32 (94,1%)	8 (100%)
> 35 años		1 (14,3%)	1 (0,8%)	2 (8,4%)			

*Tabla 19: Rasgos epidemiológicos característicos según ciertos tipos de lesión benigna de mama*

### V.3 Realización de segunda o tercera exéresis quirúrgica en una misma paciente

Se realizó una segunda intervención por lesión benigna de mama a 83 pacientes, durante el periodo comprendido en el estudio, expuestos en la tabla 20. En esta segunda intervención la localización más frecuente fue mama derecha en 46 pacientes (55,4%), seguido de mama izquierda en 32 pacientes (38,4%) y bilateral en 5 pacientes (6%).

Por cuadrantes el más frecuente fue C.S.E. en 24 casos (28,9%) seguido de C.S.I. en 14 casos (16,9%) y U.C.S. en 12 casos (14,5%). En esta segunda intervención hubo 5 pacientes en las que la lesión era bilateral (6%). El tamaño medio de las lesiones en esta segunda exéresis quirúrgica fue de 19,2 mm. (rango 15-22mm). En los 5 casos en que eran bilaterales, el tamaño medio de la segunda lesión fue de 20mm. (rango 15-25mm.). Los resultados histológicos hallados en esta segunda intervención están.

<b>Histologías de la segunda intervención</b>	
Fibroadenoma	38 (45,7%)
H. ductal	14 (16,8%)
Fibrosis densa	10 (12%)
Ectasia ductal	7 (8,4%)
Microquistes	7 (8,4%)
Macroquistes	6 (7,2%)
Adenosis esclerosante	6 (7,2%)
Phyllodes benigno	5 (6%)
Hamartoma	3 (3,6%)
Metaplasia apocrina	3 (3,6%)
Phyllodes borderline	3 (3,6%)
Calcificaciones	3 (3,6%)
Papiloma único	2 (2,4%)
Desconocido	2 (2,4%)
H. pseudoangiomatosa	1 (1,2%)

*Tabla 20: Resultados histológicos de la segunda exéresis quirúrgica de mama.*

Se realizó una tercera intervención por lesión benigna de mama a 8 pacientes, durante el periodo comprendido en el estudio. En esta tercera intervención la localización más frecuente fue mama derecha en 6 pacientes (75%), seguido de mama izquierda en 1 paciente (12,5%) y bilateral en 1 paciente (12,5%).

Por cuadrantes el más frecuente fue U.C.Int. en 3 pacientes (37,5%). La paciente con lesión bilateral fue en U.C.S.

El tamaño medio de las lesiones en esta tercera exéresis quirúrgica fue de 23,1 mm. (rango 10-50mm). En el caso en que era bilateral, el tamaño de la segunda lesión fue de 40mm.

Los resultados histológicos hallados en esta segunda intervención, como en las anteriores, en la pieza quirúrgica se pueden encontrar uno, dos o tres tipos de lesión benigna. El motivo más frecuente que originó una tercera intervención quirúrgica fue la ectasia ductal en el 50% de las pacientes. (Tabla 21)

<b>Histologías de la tercera intervención</b>	
Ectasia ductal	4 (50%)
Fibroadenoma	2 (25%)
Adenosis esclerosante	1 (12.5%)
Cicatriz radial	1 (12.5%)
Fibrosis densa	1 (12.5%)
H. ductal	1 (12.5%)
Phyllodes benigno	1 (12.5%)
Phyllodes borderline	1 (12.5%)

*Tabla 21: Resultados histológicos de la tercera exéresis quirúrgica por lesión benigna de mama*

#### V.4 Incidencia de cáncer de mama tras intervención por patología mamaria benigna y comparación con la población general

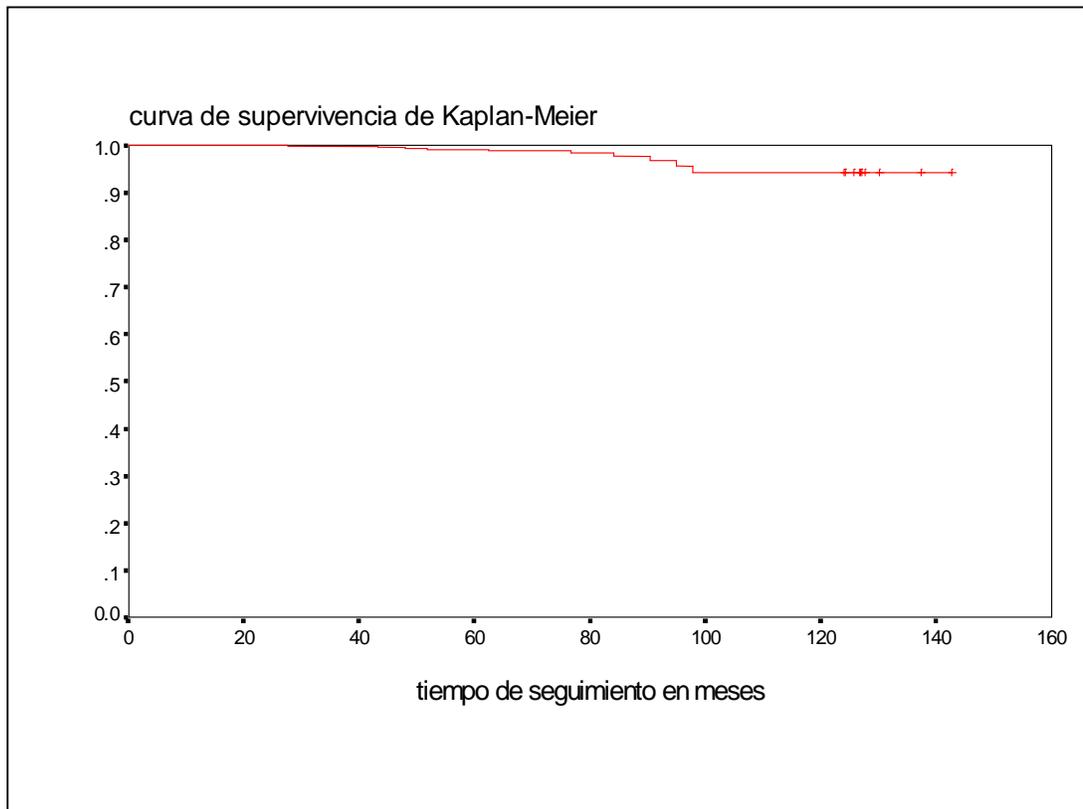
El tiempo medio de seguimiento es de 56,9 meses (IC 95%:54,9-58,8), con un tiempo máximo de seguimiento de 143 meses, como se observa en la tabla 22. Durante el seguimiento se diagnosticó de cáncer de mama a 10 pacientes.

Para las pacientes que tuvieron más de una operación, los años después de la primera intervención a la segunda intervención se contaron como tiempo expuesto después de una única intervención y el tiempo después de la segunda o tercera se suma al tiempo expuesto.(Tabla 22)

	<b>Pacientes con una intervención</b>	<b>Pacientes con 2 ó 3 intervenciones</b>
Nº de pacientes	1028	91
Tiempo de seguimiento	56 meses (DS: 30,4)	69 meses (DS: 34)
Nº de pacientes que desarrollaron cáncer	10	6
Probabilidad de cáncer a los 10 años	4,8%	8,6%

*Tabla 22: Seguimiento después de una primera intervención y después de una segunda y tercera.*

En la figura 23 se representa la curva de supervivencia de Kaplan-Meier para aquellas pacientes con cáncer de mama durante el seguimiento tras intervención de patología mamaria benigna. En el eje de las X se expresa el tiempo de seguimiento en meses, y en el eje de las Y la supervivencia libre de enfermedad. Como periodos significativos resaltamos que la probabilidad de neoplasia a los 5 años (60 meses) es de 1% y a los 10 años (120 meses) de 4,8%.



Se ha buscado asociación entre lateralidad mamaria y cuadrante en que se diagnosticó la patología benigna y la mama que desarrolló cáncer, que se muestra en la tabla 24. La mayoría de las pacientes (7 de ellas) presentan la lesión maligna en la misma mama en la que se había realizado la exéresis quirúrgica por lesión benigna previa. Sin embargo solamente dos pacientes presentan el cáncer de mama en el mismo cuadrante de la lesión benigna previa.

Nº pacientes con cáncer de mama en la misma mama	8
Nº pacientes con cáncer de mama en la mama contralateral	2
Nº pacientes con cáncer de mama en el mismo cuadrante	2
Nº pacientes con cáncer de mama en distinto cuadrante	8

*Tabla 24: Correlación de lateralidad y cuadrantes entre lesión benigna previa y cáncer de mama posterior.*

El rasgo histológico más frecuente en los cánceres encontrados es el carcinoma ductal infiltrante en 5 pacientes, como muestra la tabla 25. Una paciente presentó carcinoma lobulillar infiltrante, una paciente carcinoma microinvasivo, una carcinoma ductal in situ y una carcinoma ductal in situ más carcinoma lobulillar in situ. El tamaño medio de los cánceres varió de 2 a 50 mm. Por estadíos 3 pacientes son estadio 0, 5 pacientes estadio I y 2 pacientes estadio IIa.

<b>Histología de la lesión benigna</b>	<b>Histologías de los cánceres</b>	<b>Estadios</b>
<b>Caso 1:</b> Fibrosis, Ectasia ductal, Macroquiste	Carcinoma ductal infiltrante + carcinoma ductal in situ	Ia (Tic, N1a, Mo)
<b>Caso 2:</b> Hiperplasia lobulillar atípica, Fibroadenoma	Carcinoma ductal in situ	0 (Tis, No, Mo)
<b>Caso 3:</b> Macroquiste	Carcinoma ductal infiltrante	I (Tib, No, Mo)
<b>Caso 4:</b> Ectasia ductal, Adenosis esclerosante, Hiperplasia ductal, Hiperplasia lobulillar atípica, Microquistes	Carcinoma microinvasivo + carcinoma ductal in situ	I (Tib, No, Mo)
<b>Caso 5:</b> Hiperplasia ductal, Metaplasia apocrina, Macroquiste	Carcinoma ductal infiltrante + carcinoma ductal in situ	Ia (T2, No, Mo)
<b>Caso 6:</b> Hiperplasia ductal, Adenosis esclerosante	Carcinoma lobulillar infiltrante + carcinoma lobulillar in situ	I (Tic, No, Mo)
<b>Caso 7:</b> Microquistes, Adenosis	Carcinoma ductal infiltrante	I (Tib, No, Mo)
<b>Caso 8:</b> Papilomatosis	Carcinoma ductal in situ	0 (Tis, No, Mo)
<b>Caso 9:</b> Lipoma, Hiperplasia ductal	Carcinoma ductal infiltrante	I (Tib, No, Mo)
<b>Caso10:</b> H. pseudoangiomatosa, Macro y microquistes, Metaplasia apocrina, Fibroadenoma, , Microcalcificaciones	Carcinoma ductal in situ + carcinoma lobulillar in situ	0 (Tis, No, Mo)

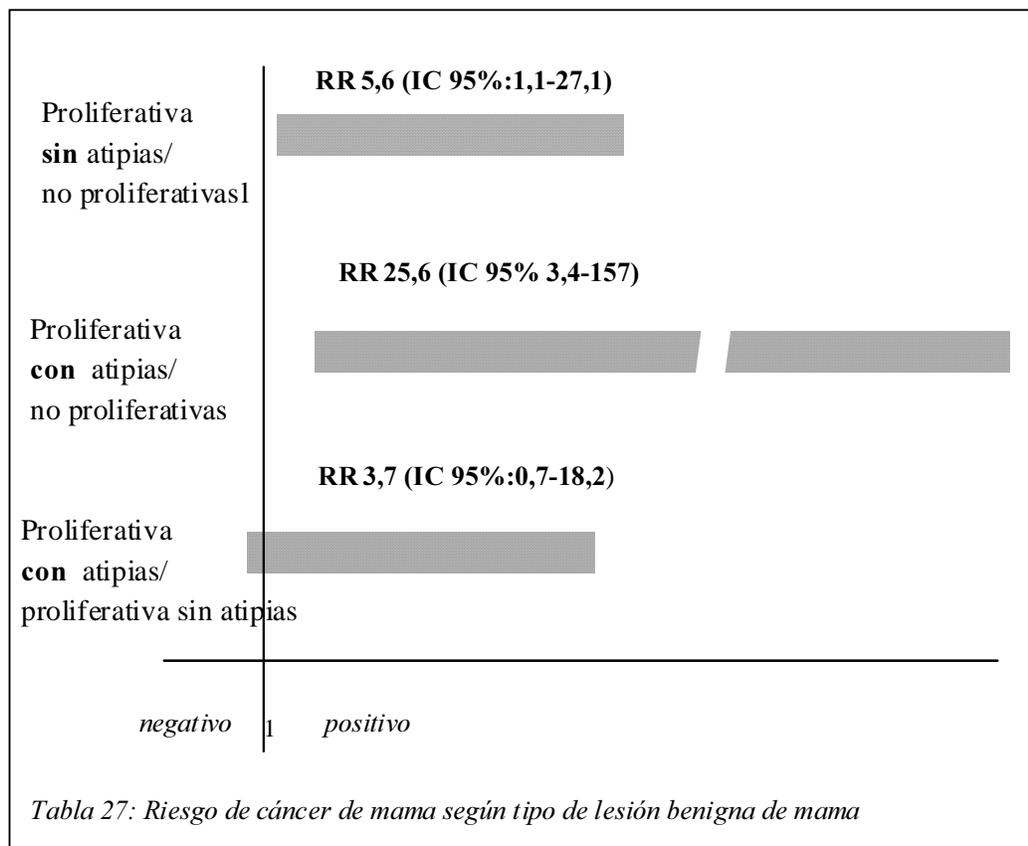
*Tabla 25: Tipos histológicos y estadios de cáncer de mama según patología benigna*

La tasa de incidencia bruta de cáncer de mama en Cataluña es de 100 casos por cada 100.000 mujeres (1‰). La tasa global de cánceres en la serie de 1028 mujeres intervenidas de patología mamaria benigna es de 1 cáncer por cada 656 mujeres, lo que nos da una tasa de incidencia bruta de 152,4 por cada 100.000 mujeres, que es un 50 % superior al obtenido en la población general.

Los primeros resultados analizados del programa de cribado de mamografías de la primera vuelta, han resultado con una tasa de cáncer de mama de 3,3 ‰ en las mujeres de 50 a 65 años. En nuestra población estudiada hay 4 pacientes con cáncer de mama entre las pacientes que en el momento actual tienen 50-65 años, lo que nos da una tasa de 3‰, que son unas cifras similares. Teniendo en cuenta que son los resultados de un primer cribado mamográfico y la tasa de incidencia es mayor que en las siguientes vueltas.

### V.5 Tipo de lesión benigna que presenta mayor riesgo de cáncer de mama

Las lesiones no proliferativas son la población control con RR de 1. Las lesiones proliferativas sin atipias tienen un RR elevado de 5,6 con respecto a las lesiones no proliferativas, con intervalos de confianza que son significativos, tal como se observa en la tabla 26. Las lesiones proliferativas con atipias presentan un RR de 25,6 con respecto a las lesiones no proliferativas, con intervalo de confianza significativo. Las lesiones proliferativas con atipias presentan RR de 3,7 con respecto a las lesiones proliferativas sin atipias, aunque el intervalo de confianza no es significativo.



El número de pacientes con y sin cáncer de mama posterior según con la categoría de patología benigna a la que pertenece la lesión se presenta en la tabla 27.

	<b>Mujeres sin cáncer posterior</b>	<b>Mujeres con cáncer posterior</b>
Lesiones no proliferativas	697	3
Lesiones proliferativas sin atipias	296	5
Lesiones proliferativas con atipias	25	2

*Tabla 27: Pacientes con cáncer de mama según categoría de lesión benigna*

En la tabla 28 se presenta las pacientes con o sin cáncer según diferentes tipos de lesión benigna. Destaca que 5 pacientes presentan en la exéresis benigna hiperplasia ductal sin atipias.

	<b>Mujeres sin cáncer posterior</b>	<b>Mujeres con cáncer posterior</b>
Adenosis esclerosante	99	2
Cicatriz radial	23	0
Lipoma	23	1
Metaplasia apocrina	77	2
Fibrosis	97	1
Ectasia ductal	142	2
Fibroadenoma	508	2
Quistes (macro y micro)	177	6
Papilomas (únicos y múltiples)	94	1
Hiperplasia ductal sin atipias	174	5
Hiperplasia ductal con atipias	13	0
Hiperplasia lobulillar sin atipias	16	0
Hiperplasia lobulillar con atipias	17	2

*Tabla 28: Pacientes con cáncer de mama según tipo de lesión benigna*

**V.6 Factores de riesgo asociados a la malignización en mujeres a las que se ha realizado una exéresis quirúrgica por lesión benigna de mama**

La distribución de casos según factores de riesgo se muestra en la tabla 29.

	<b>Mujeres sin cáncer posterior</b>	<b>Mujeres con cáncer posterior</b>
<b>Edad al diagnóstico</b>		
< 40 años	487	1
40-50 años	278	5
> 50 años	254	4
<b>Edad de menarquia</b>		
< 13 años	365	3
>= 13 años	534	7
<b>Paridad</b>		
Nulíparas	364	1
Con hijos	355	9
<b>Estado menopausico</b>		
Premenopausia	747	7
Postmenopausia	272	3
<b>Antecedente cáncer de mama</b>		
Sí	114	3
No	905	7
<b>Biopsia mama previa</b>		
Sí	83	3
No	936	7

*Tabla 29: Influencia de factores de riesgo para cáncer de mama*

En el análisis multivariante de riesgos proporcionales de Cox, se han analizado los factores de riesgo de cáncer de mama incluyendo en el modelo la edad, tipo de lesión y biopsia previa, tal como muestra en la tabla 28. La edad al diagnóstico de la patología mamaria benigna influye en el riesgo de cáncer de mama posterior (RR:1,04;IC 95%:1,01-1,08). Hay diferencias si se analiza diferenciando aquellas mujeres a las que se diagnosticó la patología benigna con menos de 50 años o con más de 50 años. Es mayor el riesgo de cáncer posterior cuando la lesión benigna se diagnostica en pacientes de más de 50 años, pero estas diferencias no son estadísticamente significativas (RR:1,11;IC 95%:0,3-3,7).

El presentar antecedente de cáncer familiar dobla el riesgo de cáncer de mama, pero las diferencias tampoco son estadísticamente significativas. (RR:2,53;IC 95%:0,5-12,2).

La edad del primer hijo no influye en tener mayor riesgo de cáncer de mama (RR:1,15;IC 95%:0,96-1,4). Si dividimos en subgrupos según el primer hijo lo ha tenido con menos de 30 años o mayor o igual a 30 años, el hecho de tener el primer hijo con 30 o más años dobla el riesgo de cáncer de mama, pero las diferencias no son estadísticamente significativas (RR:2,7;IC 95%:0,15-49,8).

Los factores independientemente relacionados con riesgo de cáncer son tipo de lesión (RR:4,2; IC 95%:1,5-11,13), de manera que hay una tendencia progresiva de riesgo según mayor grado de lesión y biopsia previa (RR:4,2; IC 95%:1,04-17,1).

	<b>RR</b>	<b>IC 95%</b>
Edad >50 años/<50	1,11	0,3-3,7
Antecedente cáncer mama si/no	2,53	0,5-12,2
Menopausia si/no	1,51	0,4- 6,13
Menarquia <13/>13años	0,97	0,6-1,5
Hijos no/si	0,2	0,03-1,6
Edad primer hijo >=30/<30	2,74	0,15-49,8
Biopsia previa sí/no	4,2	1,04-17,1
Tipo de lesión	4,2	1,5-11,13

*Tabla 30: Análisis multivariante de factores de riesgo de cáncer de mama.*

## VI. COMENTARIOS. DISCUSIÓN

A nivel mundial, el cáncer de mama es el tercer tumor maligno más frecuente, después del cáncer de pulmón y del cáncer de estómago, y su impacto es especialmente notable. Aunque España presenta una de las tasas más bajas de incidencia y mortalidad por cáncer de mama de la Unión Europea, es el tumor maligno más frecuente de la población femenina española, con una tasa de incidencia de 40 a 75 casos por 100.000 mujeres y como en la mayoría de los países desarrollados, el cáncer de mama es la primera causa de muerte por cáncer entre las mujeres. La incidencia y mortalidad muestran, además una tendencia creciente en las últimas décadas, a pesar de los avances diagnósticos y terapéuticos. Si se analiza la tendencia temporal de la incidencia del cáncer de mama en dos de los registros españoles más antiguos, Navarra y Zaragoza, se observan incrementos medios quincenales de 10,9% y 5,1% en el período 1973-1987, respectivamente.

En España, en 1994, la tasa de mortalidad por cáncer de mama fue de 29,3 por 100.000 mujeres, lo que supuso el 18, 2% de todas las defunciones por cáncer en mujeres ese año. Las comunidades autónomas con una menor mortalidad por cáncer de mama son Baleares, Canarias y Cataluña; así, en 1994, la mortalidad por esta enfermedad fue un 32,9% superior a la media estatal en Baleares, un 21,2% en Canarias y un 13,6% en Cataluña.

Se han identificado diversos factores de riesgo asociados con el desarrollo de un cáncer de mama, pero ninguno de ellos ha servido para establecer una estrategia efectiva de prevención primaria, a pesar de la magnitud del problema. La identificación correcta de los factores de riesgo y el conocimiento de la carcinogénesis de la mama, mejora la identificación de los grupos de alto riesgo, lo que resultará en mejoras en el cribado y regímenes de tratamientos y abre nuevas vías hacia estrategias de quimioprevención. El estudio de las lesiones benignas de mama es una ayuda más en la evaluación del riesgo de cáncer de mama posterior. El conocimiento de la historia natural de las lesiones de mama de alto riesgo, nos ayudará en el intento para reducir la alta tasa de mortalidad por cáncer de mama.

Existen numerosas publicaciones que establecen el riesgo de cáncer de mama según el tipo de lesión benigna, en ocasiones con resultados contradictorios. Desde los primeros

estudios realizados por Dupont y Page (5-7) las lesiones que no están relacionadas con incremento del riesgo de cáncer de mama se denominan no proliferativas y aquellas asociadas con riesgo de mama posterior son definidas como lesiones proliferativas. Estas a su vez se dividen en sin atipias y con atipias. Las lesiones proliferativas sin atipias tienen un RR de 1,5-2 de cáncer de mama. Y las lesiones proliferativas con atipias un RR de 4-5. Para conocer si hay relación con el pronóstico, es necesario la observación de los factores de riesgo de cáncer, en un seguimiento a largo plazo y en un largo número de pacientes. Las diferencias entre los estudios puede ser debido a la población de pacientes. Es necesario tener datos de nuestra población. En las series de Dupont y Page (5) se trabaja con las pacientes a las que se ha realizado biopsia de mama en 3 hospitales de Tennessee. En la serie de Bodian (102) se incluyen todas las biopsias realizadas por un único cirujano en Nueva York. Por todo ello, y la ausencia de datos en nuestro país es lo que hizo que nos interesáramos y desarrollar este trabajo.

## VI.1 Epidemiología

En el período comprendido entre enero de 1990 y junio de 1999 se han intervenido 1028 pacientes con patología benigna de la mama en la Unidad de Patología Mamaria del Hospital Vall d'Hebrón. No se puede investigar el RR de cáncer de mama para cada tipo de lesión pues la muestra es muy pequeña si se individualizan las lesiones y haría falta un mayor número de años para alcanzar un número subsidiario de poder ser estudiado.

En cuanto a los datos epidemiológicos, una de las limitaciones del estudio es que es una cohorte con un gran proporción de población joven. La edad media de las pacientes es de 40,31 años (rango 11-86 DE :14,9)

Ciertos tipos de lesiones benignas se observan más típicamente en unas determinadas edades. Los quistes son las masas más comunes en mujeres de 40 a 50 años. (8) Los fibroadenomas son los tumores benignos más frecuentes en mujeres por debajo de los 35 años. El pico máximo de incidencia es en la tercera década de la vida. Se ha utilizado el término de fibroadenoma juvenil a aquel de crecimiento rápido en pacientes jóvenes. (15) Mientras que el hamartoma y el tumor phyllodes ocurren en mujeres por encima de 35 años. (16) La edad media de los tumores de células granulares es de 40 años. Según el tipo de papiloma es más frecuente en una edad u otra. El papiloma solitario intraductal suele encontrarse en mujeres de 30 a 50 años. Los papilomas múltiples periféricos ocurren en mujeres más jóvenes. La papilomatosis juvenil es la hiperplasia ductal marcada en adolescentes y mujeres jóvenes. (28,29)

La mayoría no presentaban menopausia en el momento de realizar la biopsia mamaria: 753 pacientes no eran menopausicas (73,2%) y 275 pacientes (26,8%) eran menopausicas.

Durante el periodo que abarca nuestro estudio (enero de 1990 a junio de 1999) se realizaron 168 corebiopsias (16,3%) como estudio previo a la exéresis quirúrgica y 394 P.A.A.F. (38,3%) también como orientación diagnóstica previa a la exéresis quirúrgica.

En el caso de hallazgo mamográfico de cicatriz radial, la mayoría de los autores recomiendan excisión de estas lesiones porque hay falsos negativos en la corebiopsia y hay lesiones malignas que pueden simular la apariencia de cicatriz radial, pero siempre con precaución contra la cirugía extensa porque todos los cánceres hallados son de buen pronóstico. Frouge (147) encontró carcinoma en cerca del 50% de los casos en los que la mamografía es una cicatriz

radial.

Otros autores apoyan el poder dar un diagnóstico fiable previo ante estas lesiones mediante P.A.A.F. Bonzanini (154) estudió los hallazgos histológicos tras la exéresis quirúrgica de 22 lesiones radiales en mamografía, a las que se les había realizado P.A.A.F. Sólo fue diagnosticado como sospechoso de malignidad previamente, un caso de adenosis apocrina, que mostraba células atípicas. Hubo 3 casos de lesión radial asociado con carcinoma in situ, de los cuales 2 se caracterizaban histológicamente por la presencia de células atípicas únicas y un tercero era un carcinoma tubular pequeño cerca de la lesión radial con clusters de células tubulares sin células mioepiteliales, que no fueron diagnosticados previamente con la P.A.A.F. Orell (155) realizó P.A.A.F. a 88 lesiones radiales detectadas mamográficamente. Hubo un 4,3% de falsos positivos tras las exéresis quirúrgica (3 de 69 casos con tomas satisfactorias). Una revisión de las muestras vió que estos falsos positivos se podían haber evitado si el total o casi, del componente epitelial benigno se hubiera incluido entre los criterios para un diagnóstico de malignidad. Sin embargo, incluso después de la revisión, la atipia se consideró suficientemente preocupante como sospechosa de malignidad en el 7% de los casos.

Es conveniente realizar siempre PAAF y/o corebiopsia previa a la exéresis, ya que nos puede obviar el realizar la exéresis quirúrgica posterior. Si el diagnóstico de benignidad (histológico y/o citológico) concuerda con las características de la imagen, no es necesario derivar a la paciente a una biopsia quirúrgica convencional. Las lesiones clasificadas como BIRADS 3, coloca a las pacientes en un plan de seguimiento, si la corebiopsia es negativa. Durante este procedimiento se recategorizará la lesión y se procederá de manera consecuente. Las lesiones BIRADS 4 y 5, se realiza siempre biopsia radioguiada posterior.

Los costos generados por el estudio histológico de anormalidades mamográficas que representan ser benignas, representan 2/3 del costo total del screening, por lo que la reducción de la cantidad de indicaciones de biopsias que resultarán ser negativas (falsos positivos del screening), disminuirá aún más los costos que la reducción de la prescripción de mamografías.

Hay discusión en qué casos realizar corebiopsia o PAAF. Symmans (132) realizó un análisis de 495 PAAF realizadas y 252 lesiones a las que se había realizado PAAF más corebiopsia. La proporción de no diagnóstico y de atipia fue baja. El VPN fue del 100% para masas, aumentos de densidad bien definidas y distorsiones arquitecturales. Todos los falsos negativos fueron microcalcificaciones. Por lo que este autor aconseja 1-) Añadir corebiopsia

si la PAAF es no diagnóstica, atípica o positiva (para la confirmación preoperatoria de invasión). 2-) Realizar corebiopsia o PAAF en masas, distorsión arquitectural y aumentos de densidad bien definidas. 3-) PAAF en microcalcificaciones, con corebiopsia añadida si son lesiones moderadas o altamente sospechosas. 4-) Exéresis quirúrgica para microcalcificaciones altamente sospechosas. Para las lesiones mamográficas no palpables que se cree que no son malignas o de muy improbable malignidad los resultados de la corebiopsia se corresponden con aquellos de exéresis quirúrgica en el 96% de las lesiones benignas. (75,76)

La mayoría de los estudios realizan el seguimiento tras comprobación histológica de lesión benigna, bien por exéresis quirúrgica o corebiopsia. Levshin (85) realizó el seguimiento de 10.776 casos con lesión benigna, en base tanto a investigaciones histológicas y citológicas. Se detectaron 35 cánceres de mama, mostrando un RR de 1,16.

## **VI.2 Características de las lesiones benignas de mama en las que se ha realizado una exéresis quirúrgica**

Se utiliza la clasificación de Dupont y Page y se investiga así el riesgo de cáncer de mama, según si la lesión es no proliferativa, proliferativa sin atipias o proliferativa con atipias. En cada pieza quirúrgica puede haber 1, 2 ó 3 lesiones benignas, de manera que en una misma exéresis quirúrgica puede haber combinaciones de los diferentes tipos de lesión benigna: no proliferativa, proliferativa sin atipias y proliferativa con atipias. La gran mayoría de los autores utiliza esta clasificación para la evaluación del cáncer de mama posterior. Este sistema de clasificación puede ser utilizado por patólogos con experiencia en el diagnóstico de la patología mamaria para realizar una útil aplicación clínica en el diagnóstico de la patología benigna de la mama. Además, es necesario conocer si los resultados encontrados en la literatura se corresponden con los resultados obtenidos en las mujeres de nuestra población, aplicando la clasificación de Dupont y Page. A efectos de riesgo de cáncer de mama, constará aquella lesión con más riesgo. Si coexisten 2 tipos de lesiones, el riesgo se incrementa según cuál es la de mayor riesgo. Se ha visto que el riesgo de cáncer mama de los fibroadenomas, depende del tipo de epitelio que lo rodea. (94) En los fibroadenomas en los que los cambios epiteliales que los rodean son de tipo no proliferativo no se incrementa el riesgo de cáncer de mama. Y si los cambios que los rodean son de tipo proliferativo el riesgo es de 1,7-2,1. (95) En cambio si la hiperplasia atípica se encuentra en el interior del fibroadenoma, no se puede predecir que se asocie con la presencia de atipia en el parénquima mamario adyacente. La atipia confinada al fibroadenoma no se asocia con incremento del riesgo de cáncer de mama. (93)

En esta serie, una vez realizada la distribución según lesión de mayor riesgo hay 700 pacientes con lesiones no proliferativas (68,1%), 301 pacientes con lesiones proliferativas sin atipias (29,3%) y 27 pacientes con lesiones proliferativas con atipias (2,6%). La diferencia en la composición comparada con otras series es llamativa. En la serie de Dupont y Page era 70% de lesiones no proliferativas. En la serie de Bodian (102) el 15% eran lesiones no proliferativas. En la serie de Carter (78) un 30% eran lesiones no proliferativas. Y en la serie de London (121) un 53% eran lesiones no proliferativas. Los criterios clínicos para realizar una biopsia de mama no están estandarizados. En ocasiones sólo se realiza biopsia de mama para descartar cáncer. La comparación es posible si se han introducido como biopsias de mama, exclusivamente aquellas con fibroadenomas sólo, o biopsias de condiciones no neoplásicas tales como la inflamación o la

necrosis grasa, que sí se han incluido en esta serie. La baja proporción de pacientes con lesión no proliferativa en la serie de Bodian, puede ser debido a un criterio muy estricto para evitar la cirugía, a no ser que esté estrictamente indicado.

La pequeña proporción de pacientes con atipias es comparable a la serie de Bodian, (102) que tenía un 4,6%. También en la serie de Dupont y Page (5) era del 4%. En la serie de Carter (78) se designó como atipia en el 13%, y en la serie de London (121) un 20,3%. Los esfuerzos en realizar una distribución de las lesiones benignas en uno de estos grupos, pueden ser confundidos por la falta de uniformidad en la definición patológica de las lesiones benignas de mama tipo "borderline". Los criterios para diferenciar hiperplasia con atipias de carcinoma in situ pueden variar interobservador. Iguales discordancias se han observado para distinguir hiperplasia sin atipias de la hiperplasia con atipias. 10% de los casos que inicialmente se habían clasificado sin atipias, en una revisión posterior se identifica moderada o severa atipia (162). Page et al vieron un incremento en la incidencia de hiperplasia ductal y lobulillar atípica al incrementar la cantidad de tejido disponible para estudio. Estas variaciones se podrían obviar si todos los patólogos utilizaran los mismos criterios. Es decir, se recomienda utilizar el criterio de Page et al. (34) Tavassoli y Norris (83) utilizan los mismos criterios que Page para realizar el diagnóstico diferencial entre hiperplasia ductal atípica y carcinoma ductal in situ, pero enfatizan en los aspectos cuantitativos de proliferación como tipo celular y arquitectural. A pesar de estas diferencias mínimas histológicas, encontraron que el 9,8% de 82 mujeres con hiperplasia ductal atípica desarrollaban cáncer posterior. La correspondiente incidencia de Page es de 9,6%, lo que sugiere que ambos criterios en identificar mujeres con riesgo de cáncer, fueron similares para la hiperplasia con atipias.

En la serie de Bodian hay una más alta proporción de pacientes con neoplasia lobulillar o carcinoma in situ que en la serie de Dupont y Page. Los casos que Dupont y Page diagnosticados como hiperplasia atípica han podido ser diagnosticados en otra serie como neoplasia lobulillar o carcinoma in situ. Ésto explicaría por qué el riesgo relativo de cáncer de mama después de una hiperplasia con atipias en el estudio de Dupont y Page sería similar al riesgo existente entre las pacientes con neoplasia lobulillar o carcinoma in situ. Sin embargo, las mujeres estudiadas por Dupont y Page fueron biopsiadas en la era premamográfica, y la hiperplasia con atipias no suele ser una lesión palpable. Parece ser que hay mayor problema en la distinción entre los niveles y sitios, ductos o lóbulos, de atipia, que en el reconocimiento de condiciones tales como adenosis o papilomas.

Estas diferencias también están influidas por la introducción del término neoplasia lobulillar incluyendo carcinoma lobulillar in situ e hiperplasia lobulillar atípica.

Llama la atención el que no hay lesiones con atipias en menores de 30 años.

Los tamaños de las lesiones benignas pueden influir en la decisión de realizar la exéresis quirúrgica o no. Se realiza exéresis quirúrgica de los quistes que son irregulares y que recidivan precozmente. (9) Los fibroadenomas pueden crecer hasta 6-7 cm. y entonces se denominan fibroadenomas gigantes. Está indicada la exéresis de los mismos cuando se produce un incremento del tamaño en el control evolutivo o en pacientes de más de 40 años. (12) El tamaño no debe considerarse para el diagnóstico de tumor phyllodes, que incluso puede crecer a más de 15 cm. Es especialmente importante el tamaño en el caso de los papilomas. El riesgo de cáncer de mama en los papilomas varía de 0-4% siendo mayor el riesgo en los papilomas pequeños que en los grandes. (119) En otros tipos de lesiones el tamaño no influye tanto el tamaño para la decisión de realizar la exéresis quirúrgica.

En nuestra serie el tamaño medio de las lesiones benignas fue de 21,9 siendo el rango 1-80mm. Aún siendo el aumento del tamaño una de las indicaciones de exéresis quirúrgica de la lesión benigna, el porcentaje mayor corresponde a las lesiones más pequeñas entre 1-10 mm; en 378 casos (36%). Puede ser debido a que un porcentaje de las lesiones benignas corresponden a lesiones no palpables, en las que se ha realizado exéresis quirúrgica por indicación de sospecha mamográfica de malignidad; como por ejemplo calcificaciones que han variado de tamaño o pequeños papilomas intraductales.

Seguido de 327 casos (32%) entre 11-20 mm. y 222 (22%) entre 21-30 mm. Menos frecuentes son los tamaños mayores; 31-40 mm.:79 casos (8%), 41-50 mm.:21 casos (2%) y de más de 50 mm. 1 caso.

En cuanto a la localización de la lesión benigna no se encontraron diferencias significativas en cuanto a si es mama derecha o izquierda. Se realizaron 479 exéresis quirúrgicas en la mama derecha (46,6%) y 494 exéresis quirúrgicas en la mama izquierda (48,1%). En 45 pacientes (4,4%) la exéresis fue bilateral.

La localización más frecuente fue C.S.E. en 305 pacientes (29,7%), seguido de C.S.I. en 114 pacientes (11,1%) y U.C.S. en 112 pacientes (10,9%). (Tabla 7)

El resto de localizaciones son U.C.E.:9%, Central:7%, C.I.E.:9%, C.I.I.:7%, U.C.Inf.: 4%

y U.C.Int.:6%. A nivel de surco submamario, total, axila, cola axilar y pezón hay escasa representación, siendo menor del 1%.

Los quistes y los fibroadenomas pueden estar en cualquier localización. La ectasia ductal es usualmente subareolar. El papiloma solitario intraductal se presenta más a menudo en la región subareolar. Un tipo inusual de papiloma es el papiloma solitario periférico. (26) Son diferentes los papilomas múltiples periféricos. Cuando un papiloma similar ocurre en el pezón se utiliza el término de adenoma del pezón o papilomatosis florida del pezón. (30) No hay estudios que demuestren que las lesiones con atipias aparezcan más frecuentemente en una u otra mama, o en uno u otro cuadrante.

Hay diferentes estudios que han comparado si existen similitudes entre los factores de riesgo de tener una patología benigna de mama, con los factores de riesgo de cáncer de mama. Nelson (39) estudió los factores epidemiológicos del fibroadenoma, y observó que son más frecuentes en pacientes menores de 35 años. Encontró ciertas similitudes con los factores de riesgo de cáncer de mama, posiblemente debido a la proliferación estrogénica. El riesgo de fibroadenoma decrece con el aumento de hijos nacidos vivos. Y se incrementa con el número de lesiones benignas de mama previas, sobre todo con edades menores de la primera lesión benigna. Minami (37) en una revisión de 382 lesiones benignas de mama, encontró que la nuliparidad o paridad baja y la historia familiar de cáncer de mama se asocian con un incremento del riesgo del tipo no proliferativo. En nuestra serie, la nuliparidad se asocia con lesiones no proliferativas, que se ve influido porque las pacientes con lesiones no proliferativas son más jóvenes. En el análisis multivariante, la edad de la detección de la lesión resultó ser el único factor independiente de los estudiados, que tiene relación con el tipo de lesión benigna, de manera que las más jóvenes tienen más frecuentemente lesiones no proliferativas y a más edad lesiones proliferativas sin atipias y posteriormente lesiones proliferativas con atipias. (OR 1,06; IC 95%:1,02-1,09)

Los cirujanos pueden tender a recomendar biopsia de mama con más probabilidad si una mujer tiene una historia familiar de cáncer de mama, por ejemplo. El riesgo asociado a la patología benigna puede ser un efecto de los factores de riesgo de cáncer de mama, no asociados a la patología benigna.

Algunas lesiones benignas de mama se asocian más frecuentemente a algún rasgo

epidemiológico. Cook (38) encontró que algunas lesiones se asocian más frecuentemente a la multiparidad. La adenosis ductal se asoció con una historia familiar de cáncer de mama. Las pacientes con papilomas son más frecuentemente menopausicas (54,8%) que no menopausicas (45,2%). También las pacientes con cicatriz radial presentan menopausia con más frecuencia (74%). En pacientes con fibroadenoma, es más frecuente que sean no menopausicas (84,4%). La p es menor a 0,0001 para estos casos. En el resto no hay diferencias significativas. Existen diferencias en el hecho de tener hijos, con una p menor a 0,0001. Las pacientes con fibroadenomas son más frecuentemente nulíparas (53,5%). En pacientes con adenosis esclerosante, hiperplasia ductal, quistes y papilomas, tienen hijos mayoritariamente (1-2 hijos o multíparas), siendo un porcentaje de 80%, 82,5%. 80,3% y 89,7% respectivamente. La mayoría de las pacientes (89,3%) tienen el primer hijo en el grupo de edad de los 21-35 años. Presentan diferencias estadísticamente significativas con p menor a 0,0001.

### **VI.3 Realización de segunda o tercera exéresis quirúrgica en la misma paciente**

La mayoría de los autores están de acuerdo en que el riesgo de cáncer de mama aumenta según el número de exéresis quirúrgicas que se ha realizado a la paciente. (5,92,102) Las pacientes con 2 ó 3 intervenciones en nuestra serie tienen una probabilidad de desarrollar cáncer a los 10 años de 8,6%, mientras que en las pacientes con una sola intervención es del 4,8%.

Se realizó una segunda intervención por lesión benigna de mama a 83 pacientes, durante el periodo comprendido en el estudio, expuestos en la tabla 20. En esta segunda intervención la localización más frecuente fue mama derecha en 46 pacientes (55,4%), seguido de mama izquierda en 32 pacientes (38,4%) y bilateral en 5 pacientes (6%).

Se realizó una tercera intervención por lesión benigna de mama a 8 pacientes, durante el periodo comprendido en el estudio. En esta tercera intervención la localización más frecuente fue mama derecha en 6 pacientes (75%), seguido de mama izquierda en 1 paciente (12,5%) y bilateral en 1 paciente (12,5%).

#### **VI. 4 Incidencia de cáncer de mama tras intervención por patología mamaria benigna y comparación con la población general**

El tiempo medio de seguimiento es de 56,9 meses (IC 95%:54,9-58,8), con un tiempo máximo de seguimiento de 143 meses. Se podría objetar como limitación al estudio el realizar un corto seguimiento. La probabilidad de neoplasia a los 5 años es de 1% y a los 10 años de 4,8%. Sin embargo, en la mayoría de los estudios muestran seguimientos máximos de 10 a 15 años. (78, 113, 127) En los estudios por Dupont y Page (5,6) el riesgo más alto para el desarrollo de cáncer de mama infiltrante ocurre durante los 10 primeros años después de la biopsia. Esto implica el mayor seguimiento que debería hacerse los 10 años siguientes al diagnóstico. En la neoplasia lobulillar es mayor la proporción de riesgo de cáncer de mama, que dura al menos 20 años. (125)

Las pacientes intervenidas de patología mamaria benigna suelen tener mayor percepción de riesgo de cáncer de mama posterior (42) y es más fácil realizar en ellas un seguimiento, o localización posterior. En el estudio de Andrykowski (42) el 34% de las mujeres no realizaron un seguimiento de la lesión benigna de la mama, siendo éstas de edad más joven.

El % de perdidas es 17,4 similar a otros estudios epidemiológicos. Hay que destacar el amplio porcentaje de pacientes recuperadas, 43,4%.

El antecedente de patología mamaria benigna se ha considerado como factor de riesgo de cáncer de mama posterior. El hipotético modelo de carcinogénesis indicaría que el cáncer de mama se desarrolla a través de una serie de lesiones hiperplásicas intermedias.

Durante el seguimiento ha habido 10 pacientes con cáncer de mama posterior. El cáncer después de patología benigna puede tener cualquier tipo de histología y no se relaciona con el tipo de lesión benigna previo, ya sea ductal o lobulillar. (tabla 25)

El rasgo histológico más frecuente en los cánceres encontrados es el carcinoma ductal infiltrante en 5 pacientes. Una paciente presentó carcinoma lobulillar infiltrante, una paciente carcinoma microinvasivo, una carcinoma ductal in situ y una carcinoma ductal in situ más carcinoma lobulillar in situ. El tamaño medio de los cánceres varió de 2 a 50 mm. Destaca que los cánceres encontrados son estadios iniciales I y II. Y sólo una de ellas presentó afectación de ganglios. Por estadios 3 pacientes son estadio 0, 5 pacientes estadio I y 2 pacientes estadio IIa.

Esto puede ser debido al mayor control y seguimiento de las pacientes intervenidas de lesión benigna de mama, lo que hace que se diagnostiquen lesiones en estadios precoces. En este momento 9 de las pacientes están asintomáticas y libres de enfermedad. Desconocemos el estado de una paciente, ya que se trasladó a Australia.

El principal y mayor estudio realizado por Dupont y Page (5) sólo evaluaba el riesgo posterior a carcinoma invasivo y no proporcionaba información sobre el carcinoma in situ. Estudios como el de Tavassoli, ya lo evalúan.

Se buscó en este estudio asociación entre localización de la lesión benigna y localización del cáncer posterior; la lateralidad mamaria y el cuadrante en que se diagnosticó la patología benigna y la mama y el cuadrante en que se desarrolló cáncer. La mayoría de las pacientes (7 de ellas) presentaban la lesión maligna en la misma mama a la que se había realizado la exéresis quirúrgica por lesión benigna previa. Sin embargo sólo dos pacientes presentan el cáncer de mama en el mismo cuadrante de la lesión benigna previa. Puede existir cierta predisposición a tener la lesión maligna en la misma mama donde se tuvo la lesión benigna.

En el seguimiento realizado por Tavassoli (83) de 111 pacientes con hiperplasia sin atipias, 3 evolucionaron a carcinoma invasivo, siendo los 3 en la misma mama que la lesión inicial. (2 de ellos en el mismo cuadrante y 1 en diferente cuadrante). De estos 3 cánceres 2 eran ductales y uno lobulillar. Y otras 3 pacientes evolucionaron a carcinoma in situ, de los cuales 2 eran en la mama contralateral y 1 en la misma mama. De 82 pacientes con hiperplasia con atipias, 8 evolucionaron a carcinoma invasivo, de éstos 6 eran en la misma mama (3 en el mismo cuadrante y 1 en la cicatriz anterior) y 2 en la mama contralateral.

Entre las pacientes con neoplasias lobulillares que posteriormente desarrollan cáncer, los carcinomas están en ambas mamas y son de diferentes tipos histológicos. (125)

Es necesario comparar la incidencia de cáncer de mama observada en la población estudiada con la incidencia de cáncer de mama ajustada por edad, en la población general. En el análisis realizado por Webber y Boyd (74) de todos los estudios de cohortes publicados hasta entonces. De los 36 estudios examinados, 22 encontraban un aumento del riesgo de cáncer de mama en mujeres con enfermedad benigna mamaria y 11 de los estudios no veían esta relación. En ninguno de estos estudios negativos, se calculaba el número de cánceres

en la población estudiada. En nuestro análisis se compara la tasa de incidencia bruta de cáncer de mama en Cataluña de 100 casos por cada 100.000 mujeres (1‰) con la tasa global de cánceres en la serie de 1028 mujeres intervenidas de patología mamaria benigna que es de 1 cáncer por cada 656 mujeres, lo que nos da una tasa de incidencia bruta de 152,4 por cada 100.000 mujeres, siendo esta cifra un 50 % superior al obtenido en la población general.

El riesgo de cáncer también se puede referir con respecto a un grupo referencia, como pueden ser aquellas paciente con lesión de mama no proliferativa. Dupont (80) en un estudio de cohortes de 15.161 mujeres, 507 desarrollaron cáncer durante el seguimiento. Estas pacientes fueron los casos. Por cada caso, se seleccionaron 2 pacientes control, del mismo centro, corregido por la edad y el año de la biopsia. En esta serie el RR de la paciente con lesión proliferativa sin atipias fue de 1,3 respecto a la paciente con lesión no proliferativa (IC 95%:0,77-2,2). El RR de la paciente con lesión proliferativa con atipias respecto a la paciente con lesión proliferativa sin atipias fue de 4,3 (IC 95%:1,7-11), con diferencias significativas. Carter (78) , Mc Divitt (92) también realizaron una comparación con un grupo interno, como con mujeres a las que nunca se ha realizado una biopsia de mama o con mujeres con biopsia de mama con resultado diferente a hiperplasia o atipia.

Los datos estudiados por Bodian (102) fueron analizados por dos métodos. En el estudio de cohortes de 1799 mujeres, comparado con las cifras de la población general tomadas del registro de Tumores de Connecticut, el riesgo de cáncer posterior de las lesiones con cambios proliferativos era de 2,2 veces las cifras de la población general. El otro método, estima el riesgo de cáncer posterior relativo a un grupo de pacientes de este mismo estudio, definido como aquellas pacientes en este estudio que no tienen evidencia de lesión proliferativa en la biopsia y sin historia familiar de cáncer de mama. El único hallazgo histológico cuyo riesgo fue mayor que otra paciente en este estudio fue la presencia de adenosis. Una historia familiar de cáncer de mama también estuvo asociado con un incremento del riesgo significativo. Los resultados de los dos métodos de análisis fueron similares.

En cuanto a la implicaciones de tener una biopsia de mama, no se debería obviar el beneficio de la información clínica y la muestra histológica macroscópica de la que se dispone, cuando se realiza una biopsia de mama. Las lesiones proliferativas, especialmente con atipias, es un fuerte predictor del riesgo de cáncer de mama. Sin embargo las características específicas de la hiperplasia con atipias que confieren este alto riesgo no se ha aclarado. La

investigación de los factores que podrían alterar la progresión de la hiperplasia con atipias a cáncer de mama puede tener implicaciones para la prevención del cáncer de mama entre las mujeres con estas lesiones de alto riesgo.

El seguimiento apropiado de las pacientes intervenidas de lesión benigna de la mama, es importante y se deberían realizar unas recomendaciones después de una intervención de lesión benigna, que deberían incluir la autoexploración, mamografías regulares y visitas a su médico. El aviso de la elevación del riesgo de forma significativa se debería reservar para aquellas pacientes con lesiones atípicas. El riesgo de las mujeres a las que se les ha realizado una biopsia con resultado de lesión no proliferativa no es mayor que el de las mujeres de su misma edad en la población general.

## **VI.5 Tipo de lesión benigna que presenta mayor riesgo de cáncer de mama**

El riesgo se asocia particularmente, según el tipo de lesión y grado de atipia previo. Se clasifican las lesiones benignas en los estudios de seguimiento según la clasificación de Page y Dupont. (5) Para estos autores los riesgos relativos son de 1,9 y 5,3 para las lesiones proliferativas sin atipias y las lesiones proliferativas con atipias respectivamente. En algunos estudios se revisan de nuevo las piezas histológicas para reclasificar las lesiones según la nueva clasificación.

Carter et al (78) clasificaron 16.692 mujeres con biopsia diagnóstica de patología benigna en una de 5 categorías: hiperplasia atípica, lesión proliferativa sin atipias, lesión no proliferativa, fibroadenoma y otras lesiones de mama benignas. Se identificaron 485 casos de cáncer de mama después de una media de seguimiento de 8,3 años después del diagnóstico de lesión de mama benigna. Los ratios de incidencia se ajustaron por edad, estratificados por historia familiar y estado de calcificaciones, comparado con las mujeres que no desarrollaron enfermedad mamaria. Los resultados indicaron que el riesgo se asoció con el grado de atipia. Las mujeres con lesión no proliferativa, proliferativa sin atipia e hiperplasia atípica tenían riesgos incrementados progresivamente de 1,5, 1,9 y 3 respectivamente. El riesgo fue particularmente más alto en mujeres por debajo de 46 años con hiperplasia atípica. La historia familiar positiva (R.R.=1,8) y calcificación (R.R.=1,2) aumentaron proporcionalmente de forma significativa el riesgo de la mujer sobre el riesgo asociado para cada subtipo de lesión benigna.

Jacobs (112) realizó un seguimiento de 1396 biopsias de mama benignas. El riesgo de cáncer de mama fue de 1,5 en aquellas pacientes con lesión proliferativa sin atipias y de 3,6 en aquellas con hiperplasia atípica, en comparación con aquellas que tenían lesión no proliferativa.

Para Bodian (102) el riesgo de cáncer de mama iba de un rango de 2,1 para pacientes con hiperplasia sin evidencia de atipia, a 2,3 para aquellas hiperplasia con atipia leve y 3 para las hiperplasia con atipia moderada o severa. Observa también una escala de riesgo desde la no hiperplasia a la hiperplasia con atipias, pero menos marcada que en el estudio de Page y Dupont.

London (121) encontró hallazgos similares, en su estudio de cohortes, con un RR de 1,6 para mujeres que habían tenido lesión proliferativa sin atipias, y de 3,7 para aquellas con lesión proliferativa con atipias, comparado con mujeres con lesión no proliferativa. El RR de las lesiones con atipias para London fue menor que en el estudio de Dupont y Page, pero estas

diferencias son mínimas.

En un estudio posterior de Page (80) los riesgos relativos de 1,3 y 4,3 para las lesiones proliferativas sin atipias y las lesiones proliferativas con atipias, son ligeramente más bajos que los descritos por ellos previamente. Sin embargo, los intervalos de confianza son similares en los 2 estudios.

El tipo de lesión influye en nuestra serie, con mayor riesgo de cáncer de mama según lesión de menor a mayor grado (RR:4,2; IC 95%:1,5-11,13). Nuestro estudio y otros parecen demostrar que hay una escala desde la no hiperplasia a hiperplasia con atipias. Aunque, el estimar la cantidad de riesgo que se eleva y la posible dificultad en distinguir entre estas entidades permanece problemático. La asociación entre atipia y riesgo de cáncer es similar en nuestra serie a la observada por London o Carter. En estos 2 últimos estudios las poblaciones son similares, con una alta proporción de pacientes de más de 55 años entre las que la asociación entre atipia y riesgo de cáncer de mama es más débil.

En nuestra serie, ajustado por todas las variables, el presentar lesión proliferativa con atipias tiene un RR de 3,7 (IC 95%:0,7-18,2) con respecto a las lesiones proliferativas sin atipias y RR de 25,6 (IC 95%:3,4-157) con respecto a las lesiones no proliferativas.

Las lesiones proliferativas sin atipias tienen un RR de 5,6 (IC 95%:1,1-27,1) con respecto a las lesiones no proliferativas. Por lo que el hecho de tener lesión proliferativa aumenta el riesgo de forma significativa.

No se ha encontrado diferencias significativas según tipo de lesión, parece existir cierta tendencia de la patología ductal a mayor riesgo de recidiva (5 pacientes con cáncer de mama presentaban en la lesión benigna hiperplasia ductal con atipias, y 2 presentaban hiperplasia lobulillar con atipias), posiblemente debido al menor tiempo de seguimiento.

Webber y Boyd (74) analizaron en 1986, todos los estudios de cohortes hasta entonces publicados, que examinaran el riesgo de cáncer de mama en pacientes con patología mamaria benigna. La mayoría de los estudios describían la incidencia de cáncer de mama en mujeres que habían tenido biopsias de mama. De los 36 estudios examinados, 22 encontraban un aumento del riesgo de cáncer mamario en mujeres con enfermedad benigna mamaria y todos ellos realizaban un apropiado análisis de los datos. En particular ninguno de los 11 estudios "negativos" (3 de ellos no aportaban conclusiones) calculaban el número de cánceres esperados en la población estudiada, mientras que los 22 estudios "positivos" sí que lo hacían. El antecedente de patología mamaria benigna ha sido considerado como un

factor de riesgo especialmente en aquellas pacientes que habían requerido una biopsia. (75,76) La patología benigna de la mama se ha agrupado en categorías de riesgo, presentadas en el consenso de la reunión de cáncer del Colegio de patólogos americanos en 1985 y que todavía sigue vigente. (77)

La importancia de la hiperplasia atípica como marcador biológico de incremento del riesgo de desarrollar cáncer de mama invasivo ha sido confirmado en un estudio multicéntrico, realizado por Dupont, incluyendo más de 280.000 mujeres. (79-81) Los resultados de los diferentes estudios siguen encontrando, al igual que el artículo original de Page y Dupont, (5) que el grado de riesgo de cáncer de mama se relaciona con la presencia o no de atipia en la lesión benigna. De esta manera, los criterios morfológicos y definiciones propuestos por Dupont y Page para clasificar la lesión benigna según el riesgo de cáncer de mama, como lesión no proliferativa, proliferativa sin atipias o proliferativa con atipias, son aceptados por el resto de autores. (82,83)

Estos resultados de riesgo de cáncer de mama según tipo de lesión benigna, son similares incluso en países con bajo riesgo de cáncer de mama. En un estudio realizado por Minami en Japón, (84) siguió hasta 1991 a 387 mujeres con patología benigna y 1489 mujeres sin patología, tomadas entre las participantes en el programa de screening durante 1978-1986. Se encontró un elevado riesgo de cáncer de mama en todas las mujeres con patología benigna, ya que hubo 5 cánceres en el seguimiento de este grupo (R.R.=3,26), mientras que en el grupo control hubo 6 cánceres. Las mujeres con lesión proliferativa tenían elevado riesgo (R.R.=8,48), pero no se observó incremento de riesgo en mujeres con lesión no proliferativa. Otros autores no encuentran un aumento significativo del riesgo de cáncer de mama en el seguimiento del conjunto de las lesiones benignas, pero sí, si se estratifica en diferentes subcohortes. De un total de 10.776 casos con lesión benigna, (en base a investigaciones histológicas y citológicas) seguidos por Levshin, (85) se detectaron 35 mujeres con cáncer de mama durante el seguimiento. Se comparó la incidencia de cáncer de mama observada con la incidencia de cáncer de mama, ajustada por edad, en la población general, mostrando un R.R. de 1,16. En las diferentes subcohortes de patología benigna se mostró un marcado aumento en la incidencia de cáncer de mama sólo en los grupos de papiloma intraductal (R.R.=5,4) y quiste (R.R.=1,6) y no hubo aumento significativo en las lesiones de fibroadenoma, enfermedad fibroquística, secreción mamaria y otras. El riesgo relativo de desarrollar cáncer invasivo de mama para las hiperplasias atípicas es

aproximadamente de 2,6-5,3 (121, 123). Ma L (124) realizó un metaanálisis de 18 estudios publicados sobre riesgo de cáncer de mama de las hiperplasias atípicas. Encontró una asociación entre hiperplasia atípica y cáncer de mama, con un RR medio de entre todos los estudios de 3,67.

## **VI. Factores de riesgo asociados a la malignización en mujeres a las que se ha realizado una exéresis quirúrgica por lesión benigna de mama**

La mayoría de autores no evalúan otros factores de riesgo, más que la historia familiar. En esta serie, así como en la de London (121) se ha ajustado por factores de riesgo (estado menopáusico, menarquia, edad del primer hijo, paridad, biopsia previa e historia familiar de cáncer de mama). Está claro que cuando se combinan varios criterios, se obtiene un mayor grado de predictibilidad. Otros riesgos asociados incluyen como el más predominante la historia familiar. Durante un periodo de seguimiento de 15 años, el 20% de mujeres que habían tenido hiperplasia atípica e historia familiar de cáncer de mama, desarrollaron cáncer de mama, comparado con el 8% de aquellas con hiperplasia atípica y sin historia familiar de cáncer. En el caso de mujeres sin cambios proliferativos y mujeres con cambios proliferativos sin atipias, fue del 2% y 4% respectivamente. En mujeres en las que coexista una historia familiar de cáncer de mama, la hiperplasia con atipias confiere un riesgo relativo de cáncer aproximadamente de 8 a 11. (5,7)

La asociación de hiperplasia con atipias más historia familiar aumenta el riesgo de cáncer de mama 11 veces según Dupont y Page. (5) Los datos de historia familiar de cáncer de mama en esta serie, fueron obtenidos retrospectivamente, por lo podría haber sido más cumplimentado por las parientes de mujeres que desarrollaron cáncer.

Con los datos obtenidos por cuestionario de todas las pacientes antes de la biopsia, Carter (78) no encuentra interacción entre atipia e historia familiar. Otros autores encuentran que la asociación de historia familiar aumenta proporcionalmente el riesgo de la mujer para cada subtipo de lesión benigna. Durante un periodo de seguimiento de 15 años, el 20% de mujeres que habían tenido hiperplasia atípica e historia familiar de cáncer de mama, desarrollaron cáncer de mama, comparado con el 8% de aquellas con hiperplasia y sin historia familiar de cáncer. (78).

Según Page (126) la historia de cáncer de mama no está asociada con el riesgo de cáncer entre las pacientes con neoplasia lobulillar. Esta influencia de la historia familiar sí que parece aumentar el riesgo entre las pacientes más jóvenes con neoplasia lobulillar. (125)

En el estudio de Dupont (80) la historia familiar es también un factor independiente para cáncer de mama. Las mujeres con hiperplasia con atipias e historia familiar tienen un riesgo 5 veces mayor de cáncer de mama comparado con las mujeres con hiperplasia con atipias sin historia

familiar.

En nuestra serie no se observa que la asociación de antecedente de cáncer de mama con patología mamaria benigna aumente el riesgo posterior. El presentar antecedente de cáncer de mama dobla el riesgo de cáncer de mama, pero las diferencias no son estadísticamente significativas. (RR:2,53;IC 95%:0,5-12,2).

La edad al diagnóstico de la patología mamaria benigna influye en el riesgo de cáncer de mama posterior. En la serie de London (121) la hiperplasia con atipias fue un factor más fuerte de riesgo entre las mujeres por debajo de 55 años que en las mujeres más mayores. También para Carter (78) el riesgo es mayor entre las mujeres por debajo de 46 años. Según Dupont y Page (5) el RR de las lesiones proliferativas sin atipias respecto a las lesiones no proliferativas fue mayor en las mujeres por encima de 55 años, aunque no significativo, debido al escaso número.

En nuestra serie, si se analiza diferenciando aquellas mujeres a las que se diagnosticó la patología benigna con menos de 50 años o con más de 50 años, el riesgo es mayor cuando la lesión benigna se diagnostica en pacientes de más de 50 años, pero las diferencias no son estadísticamente significativas (RR:1,11;IC 95%:0,3-3,7).

En la revisión de Shaaban (103) de 674 lesiones benignas de mama y 382 controles (ajustados por edad y fecha de la biopsia) con una media de seguimiento de 66,95 meses, se observó un incremento del riesgo de cáncer de mama de la hiperplasia lobulillar atípica, con evolución más desfavorable en aquellas pacientes menores de 50 años (RR:4,55;IC 95%:1,77-11,69). La hiperplasia ductal mostró un RR de 1,53 con un menor período de tiempo libre de cáncer en aquellas pacientes mayores de 50 años, con diferencias estadísticamente significativas. Otros autores encuentran hallazgos similares en las lesiones lobulillares. Bodian (125) en una revisión de 236 pacientes con neoplasia lobulillar, el riesgo de cáncer de mama fue 5,4 veces mayor que en la población general. Uno de los factores más importantes que se concluyeron en este estudio, para el mejor entendimiento del proceso de esta enfermedad, es que el RR de cáncer tiende a decrecer cuando se incrementa la edad de diagnóstico de la lesión. Así mismo Page (126) en una muestra de 36 pacientes, encontró mayor riesgo entre aquellas pacientes con neoplasia lobulillar diagnosticadas antes de los 45 años.

Diferentes estudios no encuentran relación entre la historia reproductiva y el riesgo de cáncer de mama entre las pacientes intervenidas de lesión benigna. (92) El hecho de tener o no hijos, no influye en el riesgo de cáncer de mama en nuestra serie (RR:0,2 IC 95%:0,03-1,6).

La edad del primer hijo tampoco influye en tener mayor riesgo de cáncer de mama (RR:2,74; IC 95%:0,5-49,8), analizado en las pacientes que tuvieron hijos, si lo tuvieron antes o después de los 30 años. Tampoco la edad de la menarquia, tomando como punto de corte los 13 años, influye si fue anterior o posterior a esta edad (RR:0,97; IC 95%:0,6-1,5).

Hay estudios contradictorios en si el estado hormonal en el momento de la biopsia influye en el riesgo posterior de cáncer de mama. Para Dupont y Page (5) el riesgo asociado a la lesión proliferativa es mayor entre las mujeres menopausicas que en las mujeres premenopausicas. Las mujeres premenopausicas con lesiones no proliferativas tienen el mismo riesgo de cáncer de mama que la población general; mientras que las mujeres postmenopausicas con lesiones no proliferativas tienen un riesgo reducido de cáncer de mama.

Posteriormente Dupont (80) observó un efecto similar protector de las lesiones no proliferativas. Pero el riesgo de cáncer de mama en mujeres con hiperplasia con atipias fue mayor en mujeres premenopausicas que en postmenopausicas.

London (121) obtuvo resultados similares. Realizó un estudio de casos control encontrando que el cáncer de mama estaba más frecuentemente asociado con hiperplasia atípica entre las mujeres premenopausicas (RR de 5,9) que en las mujeres postmenopausicas (RR de 2,3), pero la asociación con cáncer de mama en pacientes con lesión proliferativa sin atipias no diferenciaba el estatus menopausico.

Marshall (129) en un estudio prospectivo entre las participantes del estudio de salud de enfermeras del Harvard Medical School, ajustando por otros factores de riesgo de cáncer de mama, el riesgo de cáncer de mama de las lesiones de hiperplasia lobulillar con atipias fue 5,3. Estaba fuertemente asociado al estado menopausico, siendo de 9,6 para las premenopausicas y de 3,7 para las postmenopausicas.

En nuestra serie el presentar o no menopausia no se asocia con mayor riesgo de cáncer de mama (RR:1,51;IC 95%:0,4-6,13).

En el análisis multivariante de riesgos proporcionales de Cox, incluyendo en el modelo edad, tipo de lesión y biopsia previa, los factores independientemente relacionados con riesgo de cáncer son tipo de lesión (RR:4,2; IC 95%:1,5-11,13) y biopsia previa (RR:4,2; IC 95%:1,04-17,1). Una paciente con una biopsia con resultado de lesión benigna, si ésta ha sido precedida por 1 o más episodios de biopsia de mama con resultado benigna, el efecto resultante es más fuerte. Parece ser que la evidencia de una "actividad adicional" en el tejido mamario estuviese asociado con un mayor incremento en el riesgo.

El efecto de adicionales episodios de lesión benigna del tipo lobulillar con atipias, es de mayor riesgo de cáncer de mama

Se podría argumentar que a mayor edad hay más probabilidad de que tenga más biopsias mamarias realizadas, pero el tener biopsia previa persiste como riesgo independiente, una vez ajustado por edad y el resto de los factores.

## VII. CONCLUSIONES

1- La edad media de las pacientes es de 40,31 años (rango 11-86 DE :14,9) .

En el momento de realizar la biopsia mamaria 275 pacientes (26,8%) eran menopausicas y 753 pacientes eran premenopausicas (73,2%).

2- Una vez realizada la distribución según lesión de mayor riesgo hay 700 pacientes con lesiones no proliferativas (68,1%), 301 pacientes con lesiones proliferativas sin atipias (29,3%) y 27 pacientes con lesiones proliferativas con atipias (2,6%). La edad de detección de la lesión benigna es el único factor independiente de presentar lesión no proliferativa o lesión proliferativa con o sin atipias, de manera que a más edad hay más riesgo de lesión benigna de mayor grado (RR 1,06; IC 95%:1,02-1,09) .

3- Se realizó una segunda intervención por lesión benigna de mama a 83 pacientes y se realizó una tercera intervención por lesión benigna de mama a 8 pacientes, durante el periodo comprendido en el estudio.

4- El riesgo de cáncer de mama tras intervención por patología benigna es mayor en los 10 primeros años. La probabilidad de neoplasia a los 5 años es de 1% y a los 10 años de 4,8%. El tiempo medio de seguimiento es de 56,9 meses (IC 95%:54,9-58,8), con un tiempo máximo de seguimiento de 143 meses. Durante este periodo se encontraron 10 mujeres con cáncer de mama. La tasa de incidencia bruta de cáncer de mama tras intervención por patología benigna es de 152,4 por 100.000 mujeres, siendo un 50% superior a la tasa de la población general.

5- El presentar lesión proliferativa con atipias tiene un RR de 3,7 ( IC 95%:0,7-18,2) con respecto a las lesiones proliferativas sin atipias y RR de 25,6 (IC 95%:3,4-157) con respecto a las lesiones no proliferativas. Las lesiones proliferativas sin atipias tienen un RR de 5,6 (IC 95%:1,1-27,1) con respecto a las lesiones no proliferativas. Por lo que el hecho de tener lesión proliferativa aumenta el riesgo de forma significativa.

6- Los factores independientemente relacionados con riesgo de cáncer son tipo de lesión (RR:4,2; IC 95%:1,5-11,13) y biopsia previa (RR:4,2; IC 95%:1,04-17,1).

## VIII. BIBLIOGRAFÍA

1. Page DL, Anderson TJ: Diagnostic histopathology of the breast. London:Churchill Livingstone,1987.
2. Powell DE, Stelling CB: Enfermedades de la mama. Diagnóstico y detección. Madrid: Editorial Doyma 1997; p. 3-8.
3. Gail MH, Brinton LA, Byar DP et al. Projecting individualized probabilities of developing breast cancer for white females who are being examined annually. J Natl Cancer Inst 1989; 81:1879-86.
4. Bartow SA, Pathak DR, Black WC, Key CR, Teak SR. Prevalence of benign, atypical, and malignant breast lesions in populations at different risk for breast cancer. Cancer 1987; 60:2751-60.
5. Dupont WD, Page DL. Risk factors for breast cancer in women with proliferative breast disease. N Engl J Med 1985;312:146-51.
6. Page DL, Dupont WD. Premalignant conditions and markers of elevated risk in the breast and their management. Surg Clin N Amer 1990;70:831-51.
7. Jensen RA, Dupont WD, Page DL. Diagnostic criteria and cancer risk of proliferative breast lesions. J Cell Biochem Suppl 1993;17:59-64.
8. Bassett LW, Jackson V, Jahan R, Fu YS, Gold RH. Diagnosis of disease of the breast, WD Saunders, Philadelphia, 1997.
9. Haagensen CD. The relationship of gross cystic disease of the breast and carcinoma. Ann Surg 1977;185:375-6
10. Petersen L, Graversen HP, Andersen JA, Dyreborg U, Blichert-Toft M. The duct ectasia syndrome, an overlooked disease entity. Ugeskr Laeger 1993;155:1540-5.
11. Dixon JM, Anderson TJ, Lumsden AB, Elton RA, Roberts MM, Forrest APM. Mammary duct ectasia. Br J Surg 1983;70:601-3.
12. Dixon JM, Dobie V, Lamb J, Walsh JS, Chetty U. Assessment of the acceptability of conservative management of fibroadenoma of the breast. Br J Surg 1996;83:264-5.
13. Cant PJ, Madden MV, Coleman MG, Dent DM. Non-operative management of breast masses diagnosed as fibroadenoma. Br J Surg 1995;82:792-4.
14. Hessler C, Schnyder P, Ozzello L. Hamartoma of the breast: Diagnostic observation of 16 cases. Radiology 1979;126:95-8.

15. Oberman HA. Breast lesion in the adolescent female. *Ann Pathol* 1979;14:175-201.
16. Hart WR, Bauer RC, Operman HA: Cystosarcoma Phyllodes. A clinicopathologic study of 26 hypercellular periductal stroma tumors of the breast. *Am J Clin Pathol* 1978;70:211-6.
17. Pietrusz M, Barnes L: Cystosarcoma Phyllodes: A clinicopathologic analysis of 42 cases . *Cancer* 1978;41:1974-83.
18. Eusebi V, Betts CM, Millis RR, Bussolati G, Azzopardi JG. Microglandular adenosis, apocrine adenosis, and tubular carcinoma of the breast. An immunohistochemical comparison. *Am J Surg Pathol* 1993;17:99-109.
19. D'Ardenne AJ. Use of basement membrane markers in tumor diagnosis. *J Clin Pathol* 1989;42:449-57.
20. Jensen RA, Page DL, Dupont WD, Rogers LW. Invasive breast cancer risk in women with sclerosing adenosis. *Cancer* 1989;64:1977-83.
21. Lee K, Chan J.K.C., Gwi E. Tubular adenosis of the breast. A distinctive benign lesion mimicking invasive carcinoma. *Am J Surg Pathol* 1996;20:46-54.
22. Seidman JD, Ashton M, Lefkowitz M. Atypical Apocrine Adenosis of the breast. A clinicopathologic study of 37 patients with 8.7-year follow-up. *Cancer* 1996;77:2529-37.
23. Battersby S, Anderson TJ. Myofibroblast activity of radioscars. *J Pathol* 1985;147:33-40.
24. Foote FW, Stewart FW. Comparative studies of cancerous versus noncancerous breast. Basic morphologic characteristics. *Ann Surg* 1945;121:6-53.
25. Carter D. Intraductal papillary tumors of the breast: A study of 78 cases. *Cancer* 1977; 39:1689-92.
26. Kalisher L, Rickert RR, Sharov RJ. Solitary peripheral papilloma of the breast: a radiologic-pathologic correlation of a benign lesion that may mimic breast cancer on mammography. *Am J Roentgenol* 1998;171:605-9.
27. Vargas HI, Romero L, Chlebowski RT. Management of bloody nipple discharge. *Curr Treat Options Oncol* 2002;3:157-61.
28. Rosen PP, Cantrell B, Mullen DI, DePalo A. Juvenile papillomatosis (Swiss cheese disease) of the breast. *Am J Surg Pathol* 1980;4:3-12.
29. Rosen PP, Holmes G, Lesser ML, Kinne DW, Beattie EJ. Juvenile papillomatosis and breast carcinoma. *Cancer* 1985;55:1345-52.
30. Azzopardi JG, Salm R. Ductal adenoma of the breast: a lesion wich can mimic

- carcinoma. *Journal of Pathol* 1984;144:15-23.
31. Moskovic E, Ramachandra S. Ductal adenoma of the breast: mammographic appearances and pathological correlation. *Br J Radiol* 1989;62:1021-23.
  32. Bocker W, Decker T, Ruhnke M, Schneider W. Ductal hyperplasia and ductal carcinoma in situ. Definition-classification-differential diagnosis. *Pathologe* 1997;18:3-18.
  33. Bianchi S, del Turco MR, Simoncini R, Distante V, Russo A, Palli D. Histological pattern of benign breast disease as a risk factor for invasive breast cancer. *Cancer Detect Prev* 1992; 16:17-9.
  34. Page DL, Rogers LW. Combined histologic and cytologic criteria for the diagnosis of mammary atypical ductal hyperplasia. *Hum Pathol* 1992;23:1095-7.
  35. González Merlo et al. *Oncología Ginecológica*. 6<sup>o</sup> Ed. Barcelona:Ed. Doyma,2002.
  36. MacKarem G, Roche CA, Hughes KS. The effectiveness of the Gail model in estimating risk for development of breast cancer in women under 40 years of age. *Breast J* 2001;7:34-9.
  37. Minami Y, Ohuchi N, Taeda Y, Fukao A, Hisamichi S. Risk factors for benign breast disease according to histopathological type: comparisons with risk factors for breast cancer. *Jpn J Cancer Res* 1998;89:116-23.
  38. Cook MG, Rohan TE. Benign breast disease: the relationship between its histological features and risk factors for breast cancer. *Pathology* 1991;23:286-90.
  39. Nelson ZC, Ray RM, Gao DL, Thomas DB. Risk factors for fibroadenoma in a cohort of females textile workers in Shanghai, China. *Am J Epidemiol.* 2002;156:599-605.
  40. Vogel VG, Yeomans A, Higginbotham E. Clinical management of women at increased risk for breast cancer. *Breast Cancer Res Treat* 1993;28:195-210.
  41. Clamp A, Danson S, Clemons M. Hormonal risk factors for breast cancer: identification, chemoprevention, and other intervention strategies. *Lancet Oncol* 2002;3:611.
  42. Andrykowski MA, Carpenter JS, Studts JL, Cordova MJ, Cunningham LL, Mager W, Sloan D, Kenady D, McGrath P. Adherence to recommendations for clinical follow-up after benign breast biopsy. *Breast Cancer Res Treat* 2001;69:165-78.
  43. Schnitt SJ. Benign breast disease and breast cancer risk: potential role for antiestrogens. *Clin Cancer Res* 2001;7:4419-22.
  44. Dawson DA, Thompson GB. Breast cancer risk factors and screening: United States 1987. National Center for Health Statistics. *Vital Health Sta* 1989;172:1-60.
  45. Vogel VG. Breast cancer risk factors and preventive approaches to breast cancer. *Cancer*

in woman. Kavanagh 2003.

46. De Waard F. Premenopausal and postmenopausal breast cancer: One disease or two?. *Natl Cancer Inst* 1979;63:549
47. Meng L, Maskarinec G, Wilkens L. Ethnic differences and factors related to breast cancer in Hawaii. *Int J Epidemiol* 1997;26:1151-8.
48. Peeters PH, Verbeek AL, Krol A, Matthysen MM, de Waard F. Age at menarche and breast cancer risk in nulliparous women. *Breast Cancer Res Treat* 1995;33:55-62.
49. Anderson DE, Badzioch MD. Risk of familial breast cancer. *Cancer* 1985;56:383.
50. Willis J, Shine M. Familiar bilateral breast cancer. Department of Surgery. International missionary Training. Hospital Drogheda Co Louth Eire. *Irish Med J* 1986;79:317.
51. Hortobagyi GN. Treatment of breast cancer. *N Engl J Med* 1998;339:974-8.
52. Warner E, Lockwood G, Trichler D, Boyd NF. The risk of breast cancer associated with mammographic parenchymal patterns: a meta-analysis of the published literature to examine the effect of methods of classification. *Cancer Detect Prev* 1992;16:67-72.
53. Wolfe JN. Risk for breast cancer development determined by mammographic parenchymal pattern. *Cancer* 1976;37:2486-92.
54. Byrne C, Schairer C, Brinton LA, Wolfe J, Parekh N, Salane M, Carter C, Hoover R. Effects of mammographic density and benign breast disease on breast cancer risk (United States). *Cancer Causes Control* 2001;12:103-10.
55. Plu-Bureau G, Thalabard JC, Sitruk-Ware R, Asselain B, Mauvais-Jarvis P. Cyclical mastalgia as a marker of breast cancer susceptibility: results of a case-control study among French women. *Br J Cancer* 1992;65:945-9.
56. Harlap S. Oral contraceptives and breast cancer. Cause an effect?. *J Reprod Med* 1991; 78:161-70.
57. Collaborative Group on Hormonal Factors in Breast Cancer. Breast cancer and hormonal contraceptives: collaborative reanalysis of individual data on 53.297 women with breast cancer and 100.239 women without breast cancer from 54 epidemiological studies. *Lancet* 1996;347:1713-27.
58. Gabrick DM, Hartmann LC, Cerhan JR. Risk of breast cancer with oral contraceptive use in women with a family history of breast cancer. *JAMA* 2000;284:1791-8.
59. Tzingounis V, Cardamakis E, Ginopoulos P, Argiropoulos G. Incidence of benign and malignant breast disorders in women taking hormones (contraceptive pill or hormonal

- replacement therapy). *Anticancer Res* 1996;16:3997-00.
60. Marchbanks PA, Mc Donald JA, Wilson HG, et al. Oral contraceptives and the risk of breast cancer. *N Engl J Med* 2002;346:2025-32.
61. Mishell DR. Breast cancer risk with oral contraceptives and oestrogen replacement therapy. *Aust N Z J Obstet Gynaecol* 1994;34:316-20.
62. Chen CL, Weiss NS, Newcomg P, Barlow W. Hormone replacement therapy in relation to breast cancer. *JAMA* 2002;13:734-41.
63. Collins JA, Schlesselman JJ. Perimenopausal use of reproductive hormones effects on breast and endometrial cancer. *Obstet Gynecol Clin North Am* 2002;29:511-25.
64. Collaborative Group on Hormonal Factors in Breast Cancer. Breast cancer and hormone replacement therapy: collaborative reanalysis of data from 51 epidemiological studies of 52.705 women with breast cancer and 108.411 women without breast cancer. *Lancet* 1997;350:1047-59.
65. Schairer C, Lubin J, Troisi R, Sturgeon S, Brinton L, Hoover. Menopausal estrogen and estrogen-progestin replacement therapy and breast cancer risk. *JAMA* 2000;283:485-91.
66. Writing Group for the Women´s Health Initiative Investigators. Risk and benefits of estrogen plus progestin in healthy postmenopausal women. Principal results from the women´s Health Initiative randomized controlled trial. *JAMA* 2002;288:321-33.
67. Cleary MP, Maihle NJ. The role of body mass index in the relative risk of developing premenopausal versus postmenopausal breast cancer. *Proc Soc Exp Biol Med* 1997;216:28-43.
- 68.: Byers T. Nutritional risk factors for breast cancer. *Cancer* 1994;74:288-95.
- 69.: Hunter DJ, Manson JE, Colditz GA y cols. A prospective study of the intake of vitamins C, E, and A and the risk of breast cancer. *N Engl J Med* 1993;329:234-40.
- 70.: Dorgan JF, Brown C, Barrett M y cols. Physical activity and risk of breast cancer in the Framingham /heart Study. *Am J Epidemiol* 1994;139:662-9.
- 71.: Smith-Warner SA, Spiegelman D, Yaun SS y cols. Alcohol and breast cancer in women: a pooled analysis of cohort studies. *JAMA* 1998;279:535-40.
- 72.: Palmer JR, Rosenberg L, Clarke EA y cols. Breast cancer and cigarette smoking: a hypothesis. *Am J Epidemiol* 1991;134:1-13.
- 73.: Band P, Le N, Fang R, Deschamps M. Carcinogenic and endocrine disrupting effects of cigarette smoke and risk of brest cancer. *Lancet* 2002;360:1044.

- 74: Webber W, Boyd N. A critique of the methodology of studies of benign breast disease and breast cancer risk. *J Natl Cancer Inst* 1986;77:397-404.
- 75.: Connolly JL, Schnitt SJ. Clinical and histologic aspects of proliferative and non-proliferative benign breast disease. *J Cell Biochem Suppl* 1993;17:45-8.
- 76.: Morrow M. Pre-cancerous breast lesions: implications for breast cancer prevention trials. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 1992;23:1071-8.
- 77.: Hutter RVP and participants of the Consensus Meeting: Consensus Meeting. Is "fibrocystic disease" of the breast precancerous?. *Arch Pathol Lab Med* 1986;110:171-3.
- 78.: Carter CL, Corle DK, Micozzi MS, Schatzkin A, Taylor PR. A prospective study of the development of breast cancer in 16,692 women with benign breast disease. *Am J Epidemiol* 1998;128:467-77.
- 79.: Dupont WD, Page DL. Relative risk of breast cancer varies with time since diagnosis of atypical hyperplasia. *Hum Pathol* 1989;20:723-5.
- 80.: Dupont WD, Parl FF, Harymann WH, Brinton LA, Winfield AC, Worrel JA et al. Breast cancer risk associated with proliferative breast disease and atypical hyperplasia. *Cancer* 1993;71:1258-65.
- 81.: Page DL, Dupont WD. Anatomic indicators (histologic and cytologic) of increased breast cancer risk. *Breast Cancer Research and Treatment*. 1993;28:157-66.
- 82.: Page DL. Cancer risk assessment in benign biopsies. *Hum Pathol* 1986;17:871-4.
- 83.: Tavassoli FA, Norris HJ. A comparison of the results of long-term follow-up for atypical intraductal hyperplasia and intraductal hyperplasia of the breast. *Cancer* 1990;65:518-29.
- 84.: Minami Y, Ohuchi N, Taeda Y, Takano A, Fukao A, Satomi S, Hisamichi S. Risk of breast cancer in Japanese women with benign breast disease. *Jpn J Cancer Res* 1999;90:600-6.
- 85.: Levshin V, Pikhut P, Yakovleva I, Lazarev I. Benign lesions and cancer of the breast. *Eur J Cancer Prev* 1998;7:37-40.
- 86.: Wellings SR, Alpers CE. Apocrinecystic metaplasia: Subgross pathology and prevalence in cancer-associated versus random autopsy breast. *Hum Pathol* 1987;18:381-6.
- 87.: Tsubura A, Uemura Y, Inui T, Izumi H, Morii S. Apocrine carcinoma of the breast, a morphologic comparison of the apocrine sweat glands and the apocrine metaplastic epithelia in mastopathy. *Gan No Rinsho* 1988;34:901-7.

- 88.: Page DL, Dupont WD, Jensen RA. Papillary apocrine change of the breast associated with atypical hyperplasia and risk of breast cancer. *Cancer epidemiol Biomarkers Prev* 1996; 5:29-32.
- 89.: Bruzzi P, Dogliotti L, Naldoni C, Bucchi L, Costantini M, Cicognani A, Torta M, Buzzi GF, Angeli A. Cohort study of association of risk of breast cancer with cyst type in women with gross cystic disease of the breast. *BMJ* 1997; 314:925-35.
- 90.: Dixon JM. Cystic disease and fibroadenoma of the breast: Natural history and relation to breast cancer risk. *Br Med Bull* 1991;47:258-71
- 91.: Dupont WD, Page DL, Parl FF, Vnencak-Jones CL, Plummer WD, Jr, Rados MS, Schuyler PA. Long-term risk of breast cancer in women with fibroadenoma. *N Engl J Med* 1999;331:10-15.
- 92.: McDivitt RW, Stevens JA, Lee NC, Wingo PA, Rubin GL, Gersell D. Histologic types of benign breast disease and the risk for breast cancer. The Cancer and Steroid Hormone Study Group. *Cancer* 1992;69:1408-14.
- 93.: Carter BA, Page DL, Schuyler P, Parl FF, Simpson JF, Jensen RA, Dupont WD. No elevation in long-term breast carcinoma risk for women with fibroadenomas that contain atypical hyperplasia. *Cancer* 2001;92:30-6.
- 94.: Dupont WD, Page DL, Parl FF, Vnencak-jones CL, Plummer WD Jr, Rados MS, Schuyler PA. Long-term of breast cancer in women with fibroadenoma. *N Engl J Med* 1994; 331:10-5.
- 95.: Fitzgibbons PL, Henson DE, Hutter RVP. Benign breast changes and the risk for subsequent breast cancer: an update of the 1985 consensus treatment. Cancer -committee of the College of American pathologists. *Arch Pathol Lab Mt. ed* 1998;122:1053-5.
- 96.: Menese A, Mohar A, de la Garza-Salazar J, Ramirez-Ugalde. Prognostic factors on 45 cases of phyllodes tumors. *J Exp Clin Cancer Res* 2000;19:69-73.
- 97.: Pick PW, Iossifides IA. Occurrence of breast carcinoma within a fibroadenoma: a review. *Arch Pathol Lab Med* 1984;108:590-4.
- 98.: Rosen PP, Oberman HA. Tumors of the Mammary Gland. *Atlas of Tumor Pathology*. Washington, D.C: 3<sup>rd</sup> Series, Fascicle 7, Armed Forces Institute of Pathology, 1993.
- 99.: Ciatto S, Bonardi R, Zappa M, Giorgi D. Risk of breast cancer subsequent to histological or clinical diagnosis of fibroadenoma-retrospective longitudinal study of 3938

- cases. *Ann Oncol* 1997;8:297-300.
- 100.: Page DL, Dupont WD. Histopathologic risk factors for breast cancer in women with benign breast disease. *Semin Surg Oncol* 1988;4:213-7.
- 101.: James BA, Cranor ML, Rosen PP. Carcinoma of the breast arising in microglandular adenosis. *Am J Clin Pathol* 1993;100:507-13.
- 102.: Bodian Ca, Perzin KH, Lattes R, Hoffmann P, Abernathy TG. Pronostic significance of benign proliferative breast disease. *Cancer* 1993;71:3896-907.
- 103.: Shaaban Am, Sloane JP, West CR, Moore FR, Jarvis C, Williams EM, Foster CS. Histopathologic types of benign breast lesions and the risk of breast cancer: case-control study. *Am J Surg Pathol* 2002;26:421-30.
- 104: Sloane JP, Mayers MM. Carcinoma and atypical hyperplasia in radial scars and complex sclerosing lesions: importance of lesion size and patient age. *Histopathology* 1993;23:225- 31.
- 105.: D'Amore E, Montes E, Le M et al. Le centre prolifératif d'Ashoff: expérience d l'Institut Gustave Roussy. *Ann Pathol* 1985;5:173-82.
- 106: Anderser JA, Gram JB. Radial scar in the female breast. *Cancer* 1984;53:2557-60.
- 107.: Fisher ER, Palekar AS, Kotwal N, Liapana N. A nonencapsulated sclerosing lesion of the breast. *Am J Clin Pathol* 1979;71:240-6.
- 108.: Nielsen M, Christensen L, Andersen J. Radial scars in women with breast cancer. *Cancer* 1987;59:1019-25.
- 109.: Linell F, Ljungberg O, Andersson I. Breast carcinoma: aspects of early stages, progression and related problems. *Acta Pathol Microbiol Scand (Suppl)* 1980;272:1-233.
- 110.: Anderson TJ, Battersby S. Radial scars of benign and malignant breast: Comparative features and significance. *J Pathol* 1985;147:23-32.
- 111.: Mokbel K, Price RK, Carpenter R. Radial scars and breast cancer. *N Engl J Med* 1999; 15:210.
- 112.: Jacobs TW, Byrne C, Colditz G, Connolly JL, Schnitt SJ. Radial scars in benign breast biopsy specimens and the risk of breast cancer. *N Engl J Med* 1999;340:430-6.
- 113.: Murad TM, Contesso G, Mouriesse H. Papillary tumors of large lactiferous ducts. *Cancer* 1981;48:122-33.
- 114.: Buhl-Jorgensen SE, Fischermann K, Johansen H, Petersen B. Cancer risk in intraductal papilloma and papillomatosis. *Surg Gynecol Obstet* 1968;127:1307-12.

- 115.: Papotti M, Gugliotta P, Ghiringhello B, Bussolati G. Association of breast carcinoma and multiple intraductal papillomas: an histological and immunohistochemical investigation. *Hystopathology* 1984;8:963-75.
- 116.: Haagensen CD. Diseases of the breast. 3<sup>rd</sup>. ed. Philadelphia: WB. Saunders Company, 1986; p. 136.
- 117.: Haagensen CD, Stout AP, Phillips JS. The papillary lesion of the breast: benign intraductal papilloma. *Ann Surg* 1951;133:18-36.
- 118.: Mitnick JS, Vazquez MF, Harris MN, Schechter S, Roses DF. Invasive papillary carcinoma of the breast: Mammographic appearance. *Radiology* 1990;177:803.806.
- 119.: Page DL, Salhan KE, Jensen RA, Dupont WD. Subsequent breast carcinoma risk after biopsy with atypia in a breast papiloma. *Cancer* 1996;78:258-66
- 120.: Ciatto S, Andreoli C, Cirillo A, Bonardi R, Bianchi S, Santoro G, Farante G, Magni A, Campa T, Costa A, et al. The risk of breast cancer subsequent to histologic diagnosis of benign intraductal papilloma follow-up study of 339 cases. *Tumori* 1991;77:41-3.
- 121.: London SJ, Connolly JL, Schnitt SJ, Colditz Ga. A prospective study of benign breast disease and risk of breast cancer. *JAMA* 1992;267:941-4.
- 122.: Arihiro K. Trends in benign breast tumors in Japanese women, 1973-1995: experience of Hiroshima tumor tissue registry. *Jpn J Cancer Res* 2002;93:610-5.
- 123.: Palli D, Del Turco MR, Simoncini R, Bianchi S. Benign breast disease and breast cancer: A case-control study in a cohort in Italy. *Int J Cancer* 1991;47:703-6.
- 124.: Ma L, Boyd NF. Atypical hyperplasia and breast cancer risk: a critique. *Cancer Causes Control*. 1992;3:517-25.
- 125.: Bodian CA, Perzin KH, Lattes R. Lobular neoplasia. Long term risk of breast cancer and relation to others factors. *Cancer* 1996;78:1024-1034.
- 126.: Page DL, Kidd TE Jr, Dupont WD, Simpson JF, Rogers LW. Lobular neoplasia of the breast: Higher risk for subsequent invasive cancer predicted by more extensive disease. *Hum Pathol* 1991;22:1232-9.
- 127.: Page DL, Kidd TE Jr, Dupont WD, Simpson JF, Rogers LW. Lobular neoplasia of the breast: a higher risk for subsequent invasive cancer predicted by more extensive disease. *Human Pathology* 1991;22:1232-9.
- 128.: Bratthauer GL, Tavassoli FA. Lobular intraepithelial neoplasia: previously unexplored aspects assessed in 775 cases and their clinical implications. *Virchows Arch* 2002;440:134-

8.

129.: Marshall LM, Hunter DJ, Connolly JL, Schnitt SJ, Byrne C, London SJ, Colditz GA. Risk of breast cancer associated with atypical hyperplasia of lobular and ductal types. *Cancer Epidemiol Biomarkers Prev* 1997;6:297-301.

130.: Webb PM, Byrne C, Schnitt SJ, Connolly JL, Jacobs T, Peiro G, Willet W, Colditz GA. Family history of breast cancer, age and benign breast disease. *Int J Cancer* 2002;20:375-8.

131.: Gisvold JJ, Goellner JR, Grant CS, Donohue JH, Sykes MW, Karsell PR, Coffey SL, Jung SH. Breast biopsy: a comparative study of stereotaxically guided core and excisional techniques. *Am J Roentgenol* 1994;16:815-20.

132.: Symmans WF, Weg N, Gross J, Cangiarella JF, Tata M, Mazzo JA, Waisman J. A prospective comparison of stereotaxic fine-needle aspiration versus stereotaxic core needle biopsy for the diagnosis of mammographic abnormalities. *Cancer* 1999;85:1119-32.

133.: Meunier M, Le Gal M, Klijanienko J, Vielh P, Neuenschwander S, Durand JC, Asselain B. Diagnosis of non-palpable breast lesions: contribution of cytological punctures after stereotaxic localization. *J Radiol* 1995;76:259-62.

134.: Warner JK, Kumar D, Berg WA. Apocrine metaplasia: mammographic and sonographic appearances. *Am J Roentgenol* 1998;170:1375-9.

135.: Urbanowicz JK, Poreba R, Sirko I, Noras K, Ulman I. Comparison of mammography and sonography in diagnosis of breast cysts. *Ginekol Pol* 1992;63:82-3.

136.: Mansel RE, Gravelle IH, Hughes LE. The interpretation of mammographic ductal enlargement in cancerous breast. *Br J Surg* 1979;66:701-2.

137.: Park JM, Choi HK, Bae SJ, Lee MS, Ahn SH, Gong G. Clustering of breast microcalcifications: revisited. *Clin Radiol* 2000;55:114-8.

138.: Jorge A, Vargas B, Rodriguez R, Martinez E. Phyllodes tumors of the breast. *Eur Radiol* 1999;9:356-60.

139.: Hessler C, Schnyder P, Ozzello L. Hamartoma of the breast: diagnostic observation of 16 cases. *Radiology* 1978;126:95-8.

140.: Soo MS, Kornguth PJ, Hertberg BS. Fat necrosis in the breast:sonographic features. *Radiology* 1998;206:261-9.

141.: Venta LA, Wiley El, Gabriel H, Adler YT. Imaging features of focal breast fibrosis: mammographic-pathologic correlation of noncalcified breast lesions. *AM J Roentgenol*

1999; 173:309-16.

142.: Rosen EL, Soo MS, Bentley RC. Focal fibrosis: a common breast lesion diagnosed at imaging-guided corebiopsy. *Am J Roentgenol* 1999;173:1657-62.

143.: Nielsen NS, Nielsen BB. Mammographic features of sclerosing adenosis presenting as a tumor. *Clin Radiol* 1986;37:371-3.

144.: Preese PE. Sclerosing adenosis. *World J Surg* 1989;13:721-5.

145.: Gardellin G, Perin B, Natales F, Pierazzoli F, Adamo R. Sclerosing adenosis and infiltrating epitheliosis of the breast. *Radiol Med* 1989;78:335-8.

146.: Tabar L, Dean PB. Teaching atlas of mammography. Stuttgart, Germany: Thieme-Verlag, 2001; 3<sup>rd</sup>ed.

147.: Frouge C, Tristant H, Guinebretière JM, Meunier M, Contesso G, Di Paola R, Bléry M. Mammographic lesions suggestive of radial scars: Microscopic findings in 40 cases. *Radiology* 1995;195:623-5.

148.: Ung OA, Lee WB, Greenberg ML, Bilous M. Complex sclerosing lesion: the lesion is complex, the management straightforward. *Aust N Z J Surg* 2001;71:35-40.

149.: Orel SG, Evers K, Ye IT, Troupin RH. Radial scar with microcalcification: radiologic-pathologic correlation. *Radiology* 1992;183:479-82.

150.: Adler DD, Helvie MA, Oberman HA, Ikeda Dm, Bhan AO. Radial sclerosing lesion of the breast: mammographic features. *Radiology* 1990;176:737-40.

151.: Alleva DQ, Smetherman DH, Farr GH, Cederbom GJ. Radial scar. Radiopathological correlation. 22 cases. *Radiographics* 1999;19:27-35.

152.: Sloane JP, Mayers MM. Carcinoma and atypical hyperplasia in radial scars and complex sclerosing lesions: importance of lesion size and patient age. *Histopathology* 1993;23:225-31.

153.: Dessole S, Meloni GB, Capobianco G, Becchere M, Soro D, Canalis GC. Radial scar of the breast: mammographic enigma in pre- and postmenopausal women. *Maturitas* 2000; 34:227-31.

154.: Bonzanini M, Gilioli E, Brancato B, Pellegrini M, Mauri MF, Dalla Palma P. Cytologic features of 22 radial scar/complex sclerosing lesions of the breast, three of which associated with carcinoma: clinical, mammographic, and histologic correlation. *Diagn Cytopathol* 1997; 17:353-62.

155.: Orell SR. Radial scar/complex sclerosin lesion -a problem in the diagnostic work-up of

screen-detected breast lesions. *Cytopathology* 1999;10:250-8.

156.: Cardenosa G, Eklund GW. Benign papillary neoplasms of the breast: mammographic findings. *Radiology* 1991;181:751-5.

157.: Woods ER, Helvie MA, Ikeda DM, Mandell SH, Chapel KL, Adler DD. Solitary breast papilloma: Comparison of mammographic, galactographic, and pathologic findings. *Am J Roentgenol* 1992;159:487-91.

158.: Stomper PC, Cholewinski SP, Penetrance RB, Harlos JP, Tsangaris TN. Atypical hyperplasia: frequency and mammographic and pathologic relationships in excisional biopsies guided with mammography and clinical examination. *Radiology* 1993;189:667-71.

159.: Bazzocchi M, Facecchia I, Zuiani C, di Loreto C, Puglisi F, Vasciaveo A. Atypical ductal hyperplasia of the breast. Its diagnostic imaging and the role of percutaneous needle biopsy with a 14-gauge needle. *Radiol Med* 1999;98:133-7.

160.: Renshaw AA, Cartagena N, Schenkman RH, Derhagopian RP, Gould EW. Atypical ductal hyperplasia in breast needle biopsies. Correlation of size of the lesion, complete removal of the lesion, and the incidence of carcinoma in follow-up biopsies. *Am J Clin Pathol* 2001; 116:92-6.

161.: Irfan K, Brem RF. Surgical and mammographic follow-up of papillary lesions and atypical lobular hyperplasia diagnosed with stereotactic vacuum-assisted biopsy. *Breast J* 2002;8:230-3

162.: Bodian CA, Perzin KH, Lattes R, Hoffmann P. Reproducibility and validity of pathologic classifications of benign breast disease and implications for clinical applications. *Cancer* 1993; 71:3908-13.

## IX. CASUÍSTICA

Descripción de las historias clínicas de las pacientes afectas de cáncer de mama, en el seguimiento evolutivo tras intervención de patología mamaria benigna:

### **Paciente 1:**

Fecha de nacimiento: 30-05-56

Edad al diagnóstico de la lesión benigna: 40 años

Epidemiología: Menarquia:13 , Menopausia: No, Paridad: 2002. No realizó lactancia mamaria. No presenta antecedente de cáncer de mama. No se realizó biopsia mamaria previa al periodo de estudio.

Clínica: Acude por proceso infeccioso en mama izquierda

Exploraciones complementarias: Mamografía: Es negativa

Se decide realizar exéresis quirúrgica del trayecto fistuloso.

Fecha exéresis quirúrgica por lesión benigna: 1-7-97 en U.C.I. de mama izquierda

Resultado histológico de la exéresis quirúrgica: Fibrosis. Ectasia ductal. Quiste paraqueratósico

Tamaño: 15 mm.

Los controles posteriores son normales. Presenta menopausia en diciembre del 2000 a la edad de 42 años. Se inicia T.H.S. en abril del 2001. En octubre del 2001 acude por notar tumoración de 2 meses de evolución.

Se realiza mamografía , fecha diagnóstico de cáncer de mama el 5-10-01: Imagen nodular mal delimitada de 11 mm. en U.C.S. de mama derecha.

Se realiza corebiopsia con resultado de C.D.I., GII, RE(+++),RP(+++)

Tipo de intervención del cáncer de mama: Dada la relación tumor palpable de 25 mm y la mama se decide realizar mastectomía radical modificada derecha el 22-10-01

Resultado histológico de la lesión maligna: C.D.I., GII, de 11 mm más C.D.I.S. micropapilar, papilar y cibiforme, de grado alto. Componente intraductal extenso, medidas de más de 50 mm.

Estatus de los ganglios: 2/17, 0/4, 0/5

Estadio: IIa (T1c, N1a, Mo)

Tratamiento complementario: FAC X 6 (hasta el 4-4-02). Tamoxifeno desde el 3-5-02.

Se coloca reservorio subcutaneo de silicona el 23-1-02.

Fecha del último control: 13-12-02. Libre de enfermedad.

**Paciente 2:**

Fecha de nacimiento: 13-3-1930

Edad al diagnóstico de la lesión benigna: 65 años

Epidemiología: Menarquia: 13 . Menopausia: 45 años . Paridad: 2122. Presentó mastitis bilateral puerperal en uno de los partos (1970). El primer hijo lo tuvo a los 29 años. Presenta antecedente de cáncer de mama: una hermana intevenida de neoplasia de mama en 1994. Presenta biopsia mamaria previa, al periodo considerado en estudio. En 1976 a la edad de 46 años, se realizó mamografía con resultado de tumoraciones en ambas mamas de crecimiento expansivo sugestivas de fibroadenomas. A la exploración era un tumor de 10 mm. En CSI de mama izquierda. Se realizó exéresis quirúrgica el 21-10-1976 con resultado de displasia mamaria quística benigna.

Posteriormente se realizaron controles mamográficos anuales que fueron normales

En control mamográfico de 23-5-1995, a la edad de 65 años, presentó grupo de microcalcificaciones (5-6) de 8 mm puntiformes en CSI de mama derecha que precisan descartar neoformación. Se realizó corebiopsia de las mismas: imagen sospechosa de atipia celular.

Por lo que se realizó exéresis quirúrgica el 18-7-1995.

Resultado histológico de la exéresis quirúrgica: hiperplasia lobulillar atípica en zona marginal de fibroadenoma colagenizado.

Controles posteriores son normales hasta mamografía, fecha diagnóstico de cáncer de mama 2-6-1999, a la edad de 69 años: Microcalcificaciones agrupadas de 8 mm de diámetro en CII de mama izquierda. Corebiopsia: C.D.I.S. patrón cribiforme, GIII. Microcalcificaciones tipo laminar.

Exéresis quirúrgica: 20-6-1999 de mama derecha con resultado histológico de ectasia ductal. Mastitis periductal. Focos de hiperplasia ductal y quistes con metaplasia apocrina. Microcalcificaciones no agrupadas en acinos pequeños. En el mismo acto quirúrgico se realiza ampliación del margen posterior con resultado de C.D.I.S. de 2 mm tocando margen posterior. Grado intermedio-bajo de Van Nuys. Patrón cribiforme. Microcalcificaciones. Ectasia ductal. Mastitis periductal. Exéresis quirúrgica de ampliación: 2-8-99. Resultado histológico: Fibrosis, metaplasia apocrina, microcalcificaciones, adenosis esclerosante. No evidencia de restos tumorales.

Estadio: O (Tis, Nx, Mx) Tratamiento complementario: Radioterapia: 46 Gy Co 60.

Fecha del último control: 4-9-02. Libre de enfermedad.

### **Paciente 3:**

Fecha de nacimiento: 4-6-1940

Edad al diagnóstico de la lesión benigna: 54 años

Epidemiología: Menarquia:15 , Menopausia:50, Paridad: 2012, el primero a los 32 años.

Exploraciones complementarias: mamografía el 29-11-1994: Tumor de 15 mm en CSI de mama izquierda mal delimitado y ligero aumento de densidad.

Fecha exéresis quirúrgica por lesión benigna: 9-2-1995

Resultado histológico de la exéresis quirúrgica: Cambios quísticos macroscópicos

Se realiza legrado biopsia el 4-4-1995 por episodio de metrorragia postmenopausica, sin evidencia de lesión maligna.

Control mamografía, fecha diagnóstico de cáncer de mama, el 22-11-1996: Imagen aumento de densidad en CSE de mama izquierda.. Se realiza nuevo control mamográfico a los 6 meses el 12-6-1997: Aumento de densidad en UCS de mama izquierda

Corebiopsia: C.D.I., GII más C.D.I.S., grado intermedio RE(-), RP(++)

Tipo de intervención del cáncer de mama: el 18-7-1997 a la edad de 57 años. Tumorectomía con marcaje en UCS más linfadenectomía axilar izquierda

Tipo histológico de la lesión maligna: C.D.I. GII de 6 mm.

Estatus de los ganglios: 0/18, 0/15, 0/6

Estadio: I ( Tib, No, Mo)

Tratamiento complementario: Radioterapia:46 Gy Co60(del 28-10-1997 a 28-11-1998). Se realiza sobreimpresión sobre región de la tumoración con RT superficial: 10 Gy (2 a 9-12-1998). Inicia tamoxifeno.

El 23-6-1998 se realiza tumorectomía en UCS de mama izquierda por tumor de 10 mm sospecha de recidiva versus fibrosis con resultado histológico de tejido fibroadiposo. Fibrosis cicatricial.

El 28-1-02 se realiza laparoscopia: ooforectomía simple, con resultado de quiste seroso simple.

Fecha del último control: enero de 2001. Libre de enfermedad.

**Paciente 4:**

Fecha de nacimiento: 7-10-1939

Edad al diagnóstico de la lesión benigna: 54 años

Epidemiología: Menarquia: 13 , Menopausia: 53 , Paridad: 2002, el primero a los 28 años. Se realiza legrado por metrorragia perimenopausica a los 49 años.

Exploraciones complementarias: Mamografía el 11-11-1993: nódulo denso de 15 mm.en CIE de mama derecha. Ecografía mamaria: líquido pero con ecos internos

P.A.A.F. previo: Presencia de núcleos sueltos de aspecto atípico

Fecha exéresis quirúrgica por lesión benigna: 1-2-1994

Resultado histológico de la exéresis quirúrgica: Quistificación xantomatosa secundaria a ectasia ductal. Cambios quísticos con adenosis esclerosante microscópica multifocal. Hiperplasia ductal epitelial moderada y un lobulillo con hiperplasia lobulillar atípica.

Controles mamográficos anuales normales.

En julio de 2001 a la edad de 61 años acude por telorragia de mama derecha. Mamografía, diagnóstico de cáncer de mama: Zona densa con microcalcificaciones retroareolares de 10 mm en mama derecha.

Corebiopsia: Carcinoma microinvasor, GII. CDIS tipo comedo. Alto grado de atipia. Extenso. Microcalcificaciones de tipo grosero.

Tipo de intervención del cáncer de mama:14-8-2001. Mastectomía radical modificada derecha

Tipo histológico de la lesión maligna: Carcinoma microinvasivo, G II más CDIS alto grado, patrón comedo de 16 mm, necrosis y microcalcificaciones. RE (-) , RP(-).

Estatus de los ganglios: 0/13, 0/12, 0/1

Estadio: I (T1mic, No, Mo)

Tratamiento complementario: No

Fecha del último control: 25-6-02. Libre de enfermedad.

**Paciente 5:**

Fecha de nacimiento: 6-3-1941

Edad al diagnóstico de la lesión benigna: 53 años

Epidemiología: Menarquia: 13 , Menopausia:No, Paridad: 2002, el primero a los 24 años ,

Exploraciones complementarias: Mamografía el 10-11-1994: tumor de 30 mm. en CSE de mama izquierda de características benignas.

Fecha exéresis quirúrgica por lesión benigna: 16-2-1995.

Resultado histológico de la exéresis quirúrgica: Hiperplasia ductal, metaplasia apocrina, macroquistes.

Controles sucesivos son normales. Presenta menopausia a los 54 años en 1996. Se realiza histeroscopia diagnóstica más biopsia de endometrio por episodio de metrorragia el 16-2-1996 con resultado de atrofia endometrial.

Fecha diagnóstica de lesión maligna: mamografía de 20-12-1996: aumento de densidad de 9 mm. en UCInt. de mama izquierda. Corebiopsia: CDI

Tipo de intervención del cáncer de mama: Tumorectomía más linfadenectomía axilar izquierda

Tipo histológico de la lesión maligna: CDI de 25 mm GII. CDIS escaso de grado moderado, cribiforme y comedo. RE (-), RP(++)

Estatus de los ganglios: 0/20, 0/14, 0/14

Estadio: IIa (T2, No, Mo)

Tratamiento complementario: 6 ciclos de CMF hasta mayo-1997. Radioterapia: 46 Gy Co60. Inicia tamoxifeno.

Presenta episodio de metrorragia postmenopausica, realizándose biopsia de endometrio el 25-1-1998, con resultado de atrofia.

Fecha del último control: mamografía del 17-4-2002: Nódulo de 15 mm. subcutaneo en CII de mama izquierda, ya visible en 1996, compatible con hamartoma. Control el 18-11-2002. Libre de enfermedad.

**Paciente 6:**

Fecha de nacimiento: 26-10-1946

Edad al diagnóstico de la lesión benigna: 46 años

Epidemiología: Menarquia:13. Menopausia: No. Paridad: 3003, el primero a los 27 años,

Exploraciones complementarias: Mamografía de control el 3-7-1993: Tumor de 10 mm. mal delimitado, en CSE de mama derecha.

Fecha exéresis quirúrgica por lesión benigna, con marcaje: 10-9-1993

Resultado histológico de la exéresis quirúrgica: hiperplasia ductal severa, adenosis esclerosante.

Controles mamográficos: son normales

Fecha diagnóstica de lesión maligna: En mamografía de control el 16-6-1997: Nódulo espiculado de 5 mm. en proyección axilar CSE de mama derecha. Corebiopsia CLI, G II, con focos de carcinoma in situ.

Tipo de intervención del cáncer de mama: Tumorectomía más linfadenectomía axilar derecha

Tipo histológico de la lesión maligna: CLI de 6 mm. GII con focos de carcinoma lobulillar in situ. RE (+++), RP (-).

Estatus de los ganglios: 0/18, 0/11, 0/2

Estadio: I (T1b, No, Mo)

Tratamiento complementario: Radioterapia: 46 Gy Co60 (del 31-12-1997 a 2-2-1998). Inicia tamoxifeno.

Fecha del último control: 16-10-2002. Libre de enfermedad

**Paciente 7:**

Fecha de nacimiento: 9-5-1993

Edad al diagnóstico de la lesión benigna:40 años

Epidemiología: Menarquia: 11 . Menopausia: No. Paridad:0000. Se había realizado con anterioridad al periodo en estudio 2 biopsias mamarias con resultado de microquistes.

Acude por hallazgo en revisión ginecológica de tumor de mama izquierda.

Exploraciones complementarias: Mamografía: tumor bien delimitado de 1 cm. en CSE de mama izquierda. Ecografía mamaria:Tumor sólido, aconseja biopsia.

Fecha exéresis quirúrgica por lesión benigna:18-6-1993

Resultado histológico de la exéresis quirúrgica: cambios de mastopatía fibroquística y dos focos de adenosis.

Se realizan controles mamográficos anuales, dentro de la normalidad.

Fecha diagnóstica de lesión maligna: mamografía realizada el 3-1-1997: imagen espiculada de 10 mm. en UCInt de mama izquierda. La ecografía es negativa.

Corebiopsia: CDI. GI. RE (-), RP(+) . Presencia de microcalcificaciones. Invasión perineural.

Tipo de intervención del cáncer de mama: Dado el tamaño de las mamas que son pequeñas, se realiza mastectomía radical modificada izquierda el 4-2-1997.

Tipo histológico de la lesión maligna: CDI de 8 mm. Invasión perineural. Adenosis esclerosante.

Estatus de los ganglios: 0/16, 0/8, 0/2

Estadio: I (T1b, No, Mo )

Tratamiento complementario: No

En 1999 se realizan 2 punchs cutaneos por nódulos cicatriciales que son negativos.

Fecha del último control: 3-4-2002. Libre de enfermedad.

**Paciente 8:**

Fecha de nacimiento: 18-7-1955

Edad al diagnóstico de la lesión benigna: 39 años

Epidemiología: Menarquia: 12. Menopausia: No. Paridad: 4014 .

Exploraciones complementarias: Mamografía: Alteración de galactografía de 10 mm. en UCE de mama izquierda

Fecha exéresis quirúrgica por lesión benigna: 3-3-1994

Resultado histológico de la exéresis quirúrgica: papilomatosis múltiple.

Presenta menopausia quirúrgica al realizarse histerectomía más anexectomía derecha el 17-12-1995, a la edad de 39 años.

Fecha diagnóstica de lesión maligna: En mamografía de control realizada el 6-2-1997: Extensa área de asimetría de densidad en UCInf. de mama izquierda con multiples pequeños nódulos mal definidos pudiendo corresponder a mastopatía fibroquística versus otras probabilidades. En mama derecha en UCS, agrupación de microcalcificaciones de dudosos criterios de benignidad. La exploración es de tumor mal delimitado de 35 mm UCInf. de mama izquierda.

Corebiopsia derecha: Hiperplasia ductal epitelial versus hiperplasia ductal atípica. Microcalcificaciones. Microquistes.

Corebiopsia izquierda: Hiperplasia ductal con patrón micropapilar. Ausencia de microcalcificaciones.

El 23-2-1997 se realiza laparoscopia por sospecha de quiste de ovario, realizándose adheiolisis.

Exéresis quirúrgica bilateral: el 3-4-1997. La derecha con marcaje.

Mama derecha. Hiperplasia ductal, cicatriz radial, adenosis esclerosante con microcalcificaciones. Un conducto con cambios borderline con hiperplasia ductal atípica.

Mama izquierda: CDIS de bajo grado, patrón micropapilar de 30 por 25 mm. En fragmentos pequeños también CDIS del mismo tipo.

Tipo de intervención del cáncer de mama: el 6-5-1997. Mastectomía simple izquierda con exéresis de ganglios palpables.

Tipo histológico de la lesión maligna: CDIS con patrón micropapilar y grado intermedio de atipia. Estatus de los ganglios: Negativos.

Estadio:0 (Tis, No, Mo)

Tratamiento complementario: No

Fecha del último control: El 22-9-1997. Se va a vivir a Australia y se pierde el control.

**Paciente 9:**

Fecha de nacimiento: 26-10-1950.

Edad al diagnóstico de la lesión benigna: 47 años

Epidemiología: Menarquia: 12. Menopausia: No. Paridad: 3012. Presentó mastitis en 2 lactancias. Presenta como antecedente de cáncer de mama una tía paterna. Presenta 2 biopsias mamarias previas en mama derecha con resultado de microcalcificaciones.

Clínica: Acude por notarse tumor en mama derecha.

Exploraciones complementarias: Mamografía: Negativa. Ecografía mamaria: Nódulo hipoecoico de 6 mm. en CSE de mama derecha que no se puede descartar malignidad.

Fecha exéresis quirúrgica por lesión benigna: 9-11-1998.

Resultado histológico de la exéresis quirúrgica: nódulo lipomatoso de 6 mm. Focos de hiperplasia ductal.

Se realizan controles mamografía que son negativos. Eco de 4-2-2000 nódulo de 7 mm en CSE de mama derecha. Menopausia en el 2000.

Fecha diagnóstica de lesión maligna: Ante el crecimiento clínico de nódulo en CSE de mama derecha, se decide exéresis quirúrgica el 17-4-2001 con resultado de CDI de 18 mm. GII . RE (++) , RP (+) más CDIS alto grado, cibiforme de distribución focal de 20 mm. Micocalcificaciones.

Tipo de intervención del cáncer de mama: el 22-5-2001 se realiza mastectomía radical modificada derecha más reconstrucción inmediata. El 7-6-2001 se realiza recambio de expansor.

Tipo histológico de la lesión maligna: el resultado de la mastectomía es de CDIS de alto grado, patrón sólido que afecta a varios conductos milimétricos en zona adyacente a cicatriz y cavidad de tumorectomía previa.

Estatus de los ganglios: 0/12, 0/7, 0/0.

Estadio: I (T1c, No, Mo)

Tratamiento complementario: 4 ciclos de quimioterapia (AC) hasta agosto de 2001. Se inicia tamoxifeno.

Fecha del último control: 28-6-2002. Libre de enfermedad.

**Paciente 10:**

Fecha de nacimiento: 7-5-1953.

Edad al diagnóstico de la lesión benigna: 45 años

Epidemiología: Menarquia: 13. Menopausia: No. Paridad: 2002. El primero a los 18 años. Se realiza transfusión postparto. El segundo a los 19 años. Presenta como antecedente madre con cáncer de mama. Padre con neo ósea con M1 pulmonares.

En control mamográfico: (mayo 1998): Imagen de microcalcificaciones en CSE de mama izquierda. Se sugiere repetir.

Mamografía: (Septiembre 1998) Persiste imagen. Estereotaxia: Hiperplasia epitelial sugestiva de atipias.

Fecha exéresis quirúrgica por lesión benigna: 15-10-1998. Tumorectomía bajo marcaje

Resultado histológico de la exéresis quirúrgica: Hiperplasia pseudoangiomatos. Macro y microquistes. Metaplasia apocrina. Fibroadenoma micro. Hiperplasia epitelial patrón pseudocribiforme. Microcalcificaciones.

Se realizan controles mamografía que son negativos.

Fecha diagnóstica de lesión maligna: en control mamográfico de 13-11-2002: Calcificaciones en una zona de 6 mm. en CII de mama izquierda. Corebiopsia: CDIS cribiforme, grado de atipia bajo, en 2 cilindros (1 mm. cada uno). Microcalcificaciones de tipo laminar agupadas en CDIS.

Tipo de intervención del cáncer de mama: el 10-12-2002 se realiza mastectomía simple izquierda más ganglio centinela izquierdo más reconstrucción inmediata. Se extirpa primer ganglio centinela en nivel I de Berg. Segundo ganglio centinela en espacio de mamaria interna. No trazados en grasa subpectoral. No se prosigue disección por riesgo-beneficio y complejidad de la localización. Posteriormente se realiza recambio de expansor.

Tipo histológico de la lesión maligna: el resultado de la mastectomía es de CDIS de bajo grado, con microcalcificaciones en zona de 17 mm., ganglio centinela negativo. Más CLIS de patrón disperso en varios cuadantes. Micros dispersa en tejido mamario. RE (+++). RP (+++)

Estadio: 0 (Tis, No, Mo)

Tratamiento complementario: No

Fecha del último control: 8-1-2003. Libre de enfermedad.

**Fuera del periodo de seguimiento comprendido en el estudio, se ha presentado cáncer de mama en otra mujer, intervenida previamente de patología benigna:**

Fecha de nacimiento: 13-6-1944.

Edad al diagnóstico de la lesión benigna: 47 años

Epidemiología: Menarquia: 13. Menopausia: No. Paridad: 3003. El primero a los 23 años. Presenta como antecedente biopsia de mama derecha por quiste.

En control mamográficos: (abril 1991): Lesión estrellada en CSInt de mama izquierda. Fecha

Exéresis quirúrgica por lesión benigna: 25-4-1991. Tumorectomía de CSI de mama izquierda más tumorectomía de CSE de mama derecha (por aumento de densidad)

Resultado histológico de la exéresis quirúrgica: Mama izquierda: displasia con zonas de adenosis e hiperplasia glandular papilar. Mama derecha: grasa y tejido mamario.

Se realizan controles mamografía que son negativos. Presenta múltiples quistes dispersos, el mayor de 22x17 mm. retroareolar de MI.

Fecha diagnóstica de lesión maligna: en control mamográfico de 6-3-03: Imagen irregular, heterogénea con calcificaciones gruesas en CII de mama izquierda. Corebiopsia: CDI grado II. Ausencia de microcalcificaciones.

Tipo de intervención del cáncer de mama: el 22-4-2003 se realiza mastectomía radical modificada izquierda.

Tipo histológico de la lesión maligna: el resultado de la mastectomía es de CDI grado II de 26x16 mm., invasión vascular más CDIS alto grado de comedonecrosis. RE (+++). RP (++)

Estatus de los ganglios: 2/16, 0/5, 0/3.

Estadio: 0 (T2, N1, Mo)

Tratamiento complementario: 6 ciclos de quimioterapia (FAC) hasta septiembre de 2003

Fecha del último control: 28-9-2003. Libre de enfermedad.