

CASO 2

Dr. F. Ignacio Aranda López

Hospital General Universitario de Alicante

Historia clínica. Mujer de 60 a. procedente del programa de diagnóstico precoz, con nódulo polilobulado de 16 mm en línea intercuadrántica inferior de mama derecha. Con el diagnóstico en biopsia con aguja gruesa de carcinoma ductal infiltrante es tratada con tumorectomía y linfadenectomía axilar. Se remite preparación teñida con H&E.

Diagnóstico:

LESIÓN DE CÉLULAS COLUMNARES ASOCIADA A CARCINOMA DUCTAL INFILTRANTE E IN SITU.

Comentario.

El presente caso constituye un ejemplo de lesión de células columnares asociada a carcinoma ductal infiltrante e in situ.

Las lesiones de células columnares (LCC) constituyen un espectro de lesiones que tienen en común la presencia de células epiteliales columnares que revisten unidades ductolobulillares terminales (TDLUs), y que pueden presentar grados variables de proliferación y atipia, aunque no suficientes para el diagnóstico de hiperplasia ductal atípica (HDA) o de carcinoma ductal in situ (CDIS). La presentación clínica más habitual es en forma de microcalcificaciones identificadas por mamografía, habitualmente multifocales preferentemente en mujeres de 35-50 años.¹ La nomenclatura aplicada a estas lesiones ha sido muy variable, lo que ha contribuido a limitar el conocimiento de su significado biológico. La subclasificación más pormenorizadamente descrita es la aplicada por Schnitt² (ver tabla 1).

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

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

cuerpos de psammoma. Las lesiones con atipia muestran células con núcleos que tienden a ser redondos más que alargados, que no se disponen perpendiculares a la membrana basal, con leve aumento de la relación NC. Los nucleolos pueden ser levemente prominentes y las figuras de mitosis ocasionales. Las características nucleares de “alto grado” excluyen el diagnóstico de LCC. Dependiendo del número de capas la lesión puede denominarse **cambio de células columnares con atipia** o **hiperplasia de células columnares con atipia**. En estas categorías se incluirían algunas lesiones previamente definidas como carcinoma “clinging” tipo monomorfo³ o “atipia epitelial plana”⁴. Por otra parte, las lesiones con micropapilas bien desarrolladas, puentes celulares con barras y arcos, y hendiduras que presentan atipia celular deberían categorizarse como hiperplasia ductal atípica o carcinoma ductal “in situ” dependiendo de la importancia de las alteraciones.

Algunos trabajos han puesto de manifiesto la frecuente presencia de LCC en biopsias con hiperplasia lobulillar atípica y carcinoma lobulillar “in situ” (26-60%).^{1,5,6} En general, las lesiones afectan unidades lobulillares diferentes, aunque en algunos casos se ha visto la coexistencia en el mismo lobulillo.

En punción aspiración con aguja fina, la LCC presenta algunas características como grupos tridimensionales cohesivos con células mioepiteliales, células epiteliales en empalizada, calcificaciones y “snouts” que permiten la sospecha diagnóstica.⁷

En relación con la inmunohistoquímica, las LCC presentan expresión fuerte de receptores de estradiol y progesterona, con positividad citoplasmática para bcl-2. Con Ki67 la actividad proliferativa es baja, en general por debajo del 10%.² También puede observarse hasta en un 38% de las biopsias con diagnóstico de CDIS y en un 10% de carcinoma infiltrante.¹

El diagnóstico diferencial debe establecerse con lesiones apocrinas (metaplasia, hiperplasia) que presentan rasgos apocrinos en todo el citoplasma, con núcleos redondos de nucleolo prominente. En general, las lesiones apocrinas no presentan el material de secreción ni las calcificaciones características de las LCC y suelen ser negativas para receptores de estradiol y proteína bcl-2. A bajo aumento, la LCC puede simular microquistes simples, por lo que es importante el examen de las características celulares a mayor aumento.² Las LCC con atipia deberán diferenciarse de la HDA y del CDIS, con los criterios previamente señalados.

Significado clínico

Numerosos trabajos han resaltado la asociación entre LCC y CDIS o infiltrante, como ocurre en el presente caso, y que han sugerido a algunos autores que la LCC podría ser una lesión precursora de carcinoma, especialmente de tipo tubular,⁵ o una forma

morfológica precoz de CDIS de grado bajo. En relación con el riesgo relativo, las pacientes con LCC presentarían el doble de riesgo de desarrollo de carcinoma mamario, sin que se observen diferencias en los subtipos,⁸ si bien estos resultados deberían ser confirmados con estudios que incluyan un mayor número de casos. Una reciente publicación sugiere que la ausencia de expresión de receptores de estradiol en LCCs aumentaría el riesgo relativo de carcinoma.⁹

LCC en la biopsia con aguja gruesa y escisional

Aproximadamente un 20% de las pacientes con BAG en que aparecen LCC con atipia, presentan lesiones más avanzadas en la biopsia escisional.¹⁰ Sin embargo en la lesión de células columnares sin atipia la escisión no se recomienda, salvo que existan discordancias radiológicas.¹¹ En caso de biopsia escisional, se realizará un estudio cuidadoso para descartar la presencia de HDA o CDIS, incluyendo más tejido y con secciones adicionales. Los datos disponibles indican que la LCC, una vez descartada su asociación con carcinoma, es una lesión de riesgo y no debe ser tratada como un CDIS.

Referencias.

1. Fraser JL, Raza S, Chorny K, Connolly JL, Schnitt SJ: Columnar alteration with prominent apical snouts and secretions: a spectrum of changes frequently present in breast biopsies performed for microcalcifications. *Am J Surg Pathol* 1998, 22:1521-1527
2. Schnitt SJ, Vincent-Salomon A: Columnar cell lesions of the breast. *Adv Anat Pathol* 2003, 10:113-124
3. Eusebi V, Feudale E, Foschini MP, Micheli A, Conti A, Riva C, Di Palma S, Rilke F: Long-term follow-up of in situ carcinoma of the breast. *Semin Diagn Pathol* 1994, 11:223-235
4. Schnitt SJ: The diagnosis and management of pre-invasive breast disease: flat epithelial atypia--classification, pathologic features and clinical significance. *Breast Cancer Res* 2003, 5:263-268
5. Rosen PP: Columnar cell hyperplasia is associated with lobular carcinoma in situ and tubular carcinoma. *Am J Surg Pathol* 1999, 23:1561
6. Brogi E, Oyama T, Koerner FC: Atypical cystic lobules in patients with lobular neoplasia. *Int J Surg Pathol* 2001, 9:201-206
7. Saqi A, Mazziotta R, Hamele-Bena D: Columnar cell lesions: fine-needle aspiration biopsy features. *Diagn Cytopathol* 2004, 31:370-375
8. 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, 26:421-430
9. McLaren BK, Gobbi H, Schuyler PA, Olson SJ, Parl FF, Dupont WD, Page DL: Immunohistochemical expression of estrogen receptor in enlarged lobular units with columnar alteration in benign breast biopsies: a nested case-control study. *Am J Surg Pathol* 2005, 29:105-108
10. Guerra-Wallace MM, Christensen WN, White RL, Jr.: A retrospective study of columnar alteration with prominent apical snouts and secretions and the association with cancer. *Am J Surg* 2004, 188:395-398
11. Jacobs TW, Connolly JL, Schnitt SJ: Nonmalignant lesions in breast core needle biopsies: to excise or not to excise? *Am J Surg Pathol* 2002, 26:1095-1110

Tabla 1. Aspectos morfológicos de las lesiones de células columnares (según Schnitt et al. ², modificado)

	Citología	“Apical snouts”	Secreción luminal	Otras denominaciones
Cambio de células columnares	1-2 capas Núcleos uniformes	+ /+++	+ calcio	Alteración columnar de lobulillos Metaplasia cilíndrica Adenosis de conductos “romos” Unidades lobulillares aumentadas con alteración columnar
Hiperplasia de células columnares	>2 capas Núcleos uniformes	++ /+++	+ /++ calcio (psammoma)	Alteración columnar con secreciones y “apical snouts” (CAPSS) sin atipia Hiperplasia pretubular
Cambio de células columnares con atipia	1-2 capas Atipia celular (bajo grado)	++ /+++	+ /++ calcio (psammoma)	Lobulillos atípicos Hiperplasia pretubular Lobulillos quísticos atípicos Conductos quísticos atípicos
Hiperplasia de células columnares con atipia	>2 capas Atipia celular (bajo grado)	++ /+++	+ /++ calcio (psammoma)	Conductos estáticos pequeños revestidos por células ductales atípicas con “snouts” apocrinos Hiperplasia hipersecretora con atipia CAPSS con atipia Atipia epitelial plana Neoplasia ductal intraepitelial plana Carcinoma “clinging”