

## ATIPIA DE EPITELIO PLANO

Dr. F. Ignacio Aranda López

Hospital General Universitario de Alicante

Las lesiones de células columnares (LCC) constituyen un espectro de lesiones caracterizadas por la presencia de células epiteliales columnares que revisten unidades ductolobulillares terminales (UDLTs). 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 mujeres de 35-50 años con microcalcificaciones que se identifican por mamografía, generalmente multifocales.<sup>1-4</sup> La nomenclatura aplicada a estas lesiones ha sido muy variable, lo que ha contribuido a limitar el conocimiento de su significado biológico. Estudios recientes basados en técnicas moleculares apoyan que algunos subtipos de LCC, especialmente aquellos casos con atipia, representan precursores de carcinoma *in situ* de grado bajo<sup>5</sup>. La nueva clasificación de la OMS ha propuesto el término de “Atipia de Epitelio Plano” (AEP) (*flat epithelial atypia*) para el cambio de células columnares con atipia y la engloba dentro del concepto de neoplasia ductal intraepitelial<sup>6</sup>.

El **cambio de células columnares (CCC)** constituye la categoría más simple y se caracteriza por UDLTs que presentan grados variables de dilatación, revestidas por una o dos capas de células epiteliales columnares con núcleos uniformes, ovoides, regularmente orientados, perpendiculares a la membrana basal, con cromatina dispersa y nucleolo poco prominente. 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. En la **atipia de epitelio plano (AEP)** los núcleos tienden a ser redondos más que alargados, aunque pueden ser ovoides, con leve aumento de la relación N/C y no se disponen perpendiculares a la membrana basal. En ocasiones, los núcleos se estratifican y se disponen de forma perpendicular a la membrana basal recordando al patrón de los adenomas de colon. Los nucleolos pueden ser levemente prominentes y las figuras de mitosis ocasionales. También pueden presentar signos de secreción apical y luminal, y calcificaciones que pueden ser de psammoma<sup>3,5</sup>. La AEP incluiría algunas lesiones previamente definidas como carcinoma *clinging* tipo monomorfo<sup>7</sup>. Por otra parte, las lesiones con micropapilas bien desarrolladas, puentes celulares con barras y arcos, y hendiduras que presentan atipia

celular leve, deben ser clasificadas como HDA o CDIS dependiendo de la importancia de las alteraciones. Por definición, las características nucleares de "alto grado" excluyen el diagnóstico de AEP. Cuando se aplican estos criterios, el nivel de concordancia diagnóstica interobservador en las lesiones de células columnares es excelente<sup>8</sup>.

Algunos trabajos han puesto de manifiesto la frecuente presencia de LCC en biopsias con hiperplasia lobulillar atípica y carcinoma lobulillar "in situ" (26-60%).<sup>1,9,10</sup> 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.<sup>11</sup>

En relación con la inmunohistoquímica, las LCC presentan expresión marcada de receptores de estradiol y de progesterona, y positividad citoplasmática para bcl-2. Con Ki67 la actividad proliferativa es baja, en general menor del 10%<sup>2</sup>, con una media de 8,2% para la AEP frente a menos del 1% para las LCC sin atipia<sup>12</sup>.

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. La aplicación de los criterios previamente señalados permite diferenciar la AEP de la HDA y del CDIS.

### **Significado clínico de la AEP**

Numerosos trabajos han resaltado la asociación entre AEP y CDIS o infiltrante. Los estudios moleculares apoyan el papel precursor de la AEP<sup>5,13</sup>, en especial de carcinomas de bajo grado como el tipo tubular<sup>9</sup>. En relación con el riesgo relativo de desarrollo de cáncer, las pacientes con AEP se clasificarían en el mismo grupo de riesgo que las pacientes con otras lesiones precursoras mamarias con atipia como la HDA, con un riesgo estimado de 4<sup>14</sup>. Una reciente publicación sugiere que la ausencia de expresión de receptores de estradiol en LCC aumentaría el riesgo relativo de carcinoma.<sup>15</sup>

Aproximadamente un 20% de las pacientes con AEP en material obtenido mediante biopsia con aguja gruesa presentan lesiones más avanzadas en la biopsia escisional.<sup>16</sup>, por lo que siempre debe recomendarse la escisión. Los datos disponibles indican que la AEP, 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. 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
4. Aranda F, Peiró G, Alenda C: Lesión de células columnares y atipia epitelial plana de la mama. *Rev Esp Patol* 2006, 39:81-85
5. Dabbs DJ, Carter G, Fudge M, Peng Y, Swalsky P, Finkelstein S: Molecular alterations in columnar cell lesions of the breast. *Mod Pathol* 2006, 19:344-349
6. Tavassoli F, Hoeffler H, Rosai J, Holland R, Ellis I, Schnitt S, Boecker W, Heywang-Köbrunner S, Moinfar F, Lakhani S: Intraductal proliferative lesions. *World Health Organization Classification of Tumours Pathology of the Breast and Female Genital Organs*. Edited by Tavassoli F, Devilee P. Lyon, IARC Press., 2003, pp 63-73
7. 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
8. O'Malley FP, Mohsin SK, Badve S, Bose S, Collins LC, Ennis M, Kleer CG, Pinder SE, Schnitt SJ: Interobserver reproducibility in the diagnosis of flat epithelial atypia of the breast. *Mod Pathol* 2006, 19:172-179
9. Rosen PP: Columnar cell hyperplasia is associated with lobular carcinoma in situ and tubular carcinoma. *Am J Surg Pathol* 1999, 23:1561
10. Brogi E, Oyama T, Koerner FC: Atypical cystic lobules in patients with lobular neoplasia. *Int J Surg Pathol* 2001, 9:201-206
11. Saqi A, Mazziotta R, Hamele-Bena D: Columnar cell lesions: fine-needle aspiration biopsy features. *Diagn Cytopathol* 2004, 31:370-375
12. Noel JC, Fayt I, Fernandez-Aguilar S, Buxant F, Boutemy R: Proliferating activity in columnar cell lesions of the breast. *Virchows Arch* 2006, 449:617-621
13. Simpson PT, Gale T, Reis-Filho JS, Jones C, Parry S, Sloane JP, Hanby A, Pinder SE, Lee AH, Humphreys S, Ellis IO, Lakhani SR: Columnar cell lesions of the breast: the missing link in breast cancer progression? A morphological and molecular analysis. *Am J Surg Pathol* 2005, 29:734-746
14. Hartmann LC, Sellers TA, Frost MH, Lingle WL, Degnim AC, Ghosh K, Vierkant RA, Maloney SD, Pankratz VS, Hillman DW, Suman VJ, Johnson J, Blake C, Tlsty T, Vachon CM, Melton LJ, 3rd, Visscher DW: Benign breast disease and the risk of breast cancer. *N Engl J Med* 2005, 353:229-237
15. 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
16. 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