

## **EDITORIAL**

---

### **LA HIPERPLASIA LOBULILLAR ATÍPICA Y LA DECISIÓN DEL MASTÓLOGO**

Muchos de los procesos lesivos de la glándula mamaria se originan en la llamada unidad terminal ducto lobulillar (UTDL). Algunos de ellos son los no proliferantes como los quistes o microquistes, otros proliferantes no neoplásicos como la adenosis esclerosante y la hiperplasia ductal sin atipias, entre otros, y por último los proliferantes neoplásicos (por sus características genéticas monoclonales) no invasores como son la atipia epitelial plana (neoplasia ductal intraepitelial 1A) la hiperplasia ductal atípica (neoplasia ductal intraepitelial 1B), los carcinomas ductales no invasores (neoplasia ductal intraepitelial tipos 1B, 2 y 3), la entidad que nos ocupa; la hiperplasia lobulillar atípica (neoplasia lobulillar intraepitelial 1) y el carcinoma lobulillar in situ (neoplasia lobulillar intraepitelial con sus variantes 2 y 3).

Como vemos la diferencia entre las entidades denominadas ductales y las denominadas lobulillares, no está en su lugar de origen (ductal / lobulillar) sino en el perfil morfológico celular y su histoarquitectura, ambas características determinadas por rasgos genéticos distintos que las determinan.

Las lesiones neoplásicas no invasoras de estirpe lobulillar de la mama conforman un espectro de lesiones que culmina con los carcinomas lobulillares no invasores y los invasores. Estos constituyeron históricamente una forma histológica de baja frecuencia: 7,7% (124/1.615) de todos los carcinomas de la mama de nuestra serie. Para los carcinomas lobulillares in situ el 10,9% (18/164) entre las lesiones no infiltrantes y para los carcinomas lobulillares infiltrantes el 7,3% (106/1.451) entre todos los cánceres infiltrantes. Entre los tumores palpables, su incidencia fue de 7,3% (99/1.359), mientras que para los no palpables de 9,7% (25/256).

Dentro de las neoplasias lobulillares intraepiteliales (LIN de las siglas en inglés), las cuales se caracterizan por una proliferación de células de pequeño tamaño, discohesivas, con luces intracitoplasmáticas y que no manifiestan la proteína E-cadherin a diferencia de su contraparte ductal, se describe a la hiperplasia lobulillar atípica y al carcinoma lobulillar in situ. Ambas entidades presentan el mismo tipo celular neoplásico con cambios genéticos similares entre ellas y a los observados en las neoplasias lobulillares invasoras. La dife-

rencia morfológica entre la hiperplasia lobulillar atípica y el carcinoma lobulillar in situ es básicamente de magnitud de la lesión, existiendo sutiles diferencias para distintos autores a los efectos de establecer la diferencia entre ambas. La clasificación propuesta por Tavassoli de dividir a las neoplasias lobulillares (LN) en tres categorías coloca, en cuanto a los criterios morfológicos utilizados, a la mayoría de las hiperplasias lobulillares atípicas como grado 1, y a su vez separa a los carcinomas lobulillares in situ de acuerdo a la "expansión" lobulillar y a su celulado en neoplasias lobulillares grado 2 y grado 3.

Existen datos de interés de su mayor incidencia tanto propios como en la bibliografía. En nuestra casuística el aumento de frecuencia de los carcinomas lobulillares en el grupo etario de 50 a 59 años de edad ha sido notable si se comparan las décadas 1980 y 1990, donde del 26% (7/27) pasa al 41% (28/68), aunque sin diferencia estadística ( $p=0,16$ ).

En la década del 70 la edad más afectada por el carcinoma lobulillar in situ se situaba en los 40 años, mientras que en la década del 90 en los 50 años de edad [*Breast Diseases* 2002; 13(2): 123-27], lo que puede estar relacionado con la terapia hormonal de reemplazo con estrógenos y progestágenos [*Cancer* 2002; 95(12): 2455-64].

Esta tendencia ascendente [*Breast Cancer Res Treat* 2002; 75(3): 259-68], en especial en pacientes posmenopáusicas, genera además de la necesidad de urgentes estudios epidemiológicos que la expliquen, un reacomodamiento del mastólogo, no sólo ante la lesión ya definida, sino también ante las muestras patológicas que puedan llamarse precursoras, como las hiperplasias lobulillares atípicas (el ahora), y lo que pueda pasar en el futuro (el después), tanto de la mama afectada como de la contralateral, según la franja etaria comprometida.

Para explicar su aumento se mencionan el mayor uso de la terapia hormonal de reemplazo, la capacidad de las imágenes de detectar lesiones mamarias no palpables mínimas y la interpretación final de cada patólogo de acuerdo a su formación.

Pero sea cual fuere la causa o las causas, el mastólogo tiene la responsabilidad final de la conducta y, frente a la franja de las hiperplasias lobulillares atípicas diagnosticadas con aguja gruesa, debe contraponer su experiencia a los resultados de los estudios que aportan los centros imaginológicos que realizan punciones mamarias y las avalan con seguimientos respetables.

Aquí se entabla una lucha desigual. Por un lado, un gran número de estudios de pacientes que pasan por una unidad de diagnóstico imaginológico y patológico a través de intervencionismo (el conjunto), y por el otro una paciente y su mastólogo (la unidad), con un informe histológico, escrito por medio, en el que en su resumen se lee "hiperplasia lobulillar atípica". Recientes publicaciones con seguimientos mayores a 10 años, establecen una incidencia

acumulativa de cáncer de mama si existe hiperplasia atípica, tanto lobulillar como ductal, de 35% a 30 años [*J Clin Oncol* 2007; 25(19): 2671-7], como así también mayor riesgo si la hiperplasia atípica es lobulillar más que ductal [*Cancer* 2007; 109(2): 180-7].

En ese momento el mastólogo debe rever desde los datos epidemiológicos de su paciente (el pasado), la imagen responsable del hallazgo antes y después del intervencionismo (el presente), y una proyección indefinida en el tiempo para interpretar el imposible, ¿qué pasará? (el futuro). Este mastólogo será para la paciente y su familia, el responsable de un futuro cáncer si el mismo se desarrolla en la zona del intervencionismo mamario, sobre el que no actuó a cielo abierto en su momento.

En una biopsia radioquirúrgica, la hiperplasia lobulillar atípica se presenta tanto en forma aislada como acompañando a un cáncer [*JAMA* 2007; 297(21): 2360-72]. Si su diagnóstico fue a través de la toma de una aguja gruesa, el patólogo está limitado para calificarla de focal o difusa [*Breast J* 2007; 13(1): 55-61], aunque haya desaparecido la imagen responsable del pedido de biopsia. Prejuzar a priori cómo se encuentra, decidir expectación o cirugía, se transforma en una apuesta. Ya hemos publicado: "... no se debe olvidar que el diagnóstico por intervencionismo se hace a través de numerosas muestras que han perdido su ordenamiento primario, mientras que por biopsia radioquirúrgica se hace en un 'bloque'. No tiene el mismo significado certificar un diagnóstico patológico de lesión altamente proliferante sobre las tomas dispersas obtenidas por una aguja, que sobre el espécimen marcado de una biopsia radioquirúrgica" [*Rev Arg Mastol* 1994; 13(41): 153-5].

El hecho de que en algunas series se encuentre hasta un 16% de carcinomas en biopsias radioquirúrgicas de pacientes con hiperplasia lobulillar atípica en el intervencionismo [*Am J Surg* 2006; 192(4): 534-7], no justifica a nuestro criterio la conducta expectante, aunque el patólogo la considere focal en alguna de las muestras y/o haya desaparecido la imagen responsable de la biopsia. Sólo el futuro de la biología molecular de esas lesiones obtenidas por agujas podrá inclinarnos por la resección o el control. Mientras tanto, si bien hoy el lema es "medicina basada en la evidencia", evidencia es también estar al acecho del carcinoma de mama.

**Prof. Dr. Edgardo T. L. Bernardello**  
**Dr. Julián Mosto**