

III CURSO DE CONTROVERSIAS EN MASTOLOGÍA

HIPERPLASIAS ATÍPICAS DE LA MAMA Y LESIONES COLUMNARES

José Dávalos Michel

RESUMEN

Las estrategias de detección precoz del cáncer de mama permiten un mayor diagnóstico de sus lesiones precursoras (lesión premaligna o lesión de mayor riesgo).

Los factores de mayor riesgo comprobado son la predisposición genética y la enfermedad benigna proliferativa determinada por biopsia.

Las lesiones premalignas constituyen un grupo de enfermedades proliferativas del epitelio mamario que pueden desarrollar cáncer de mama en mayor proporción que la población general. Pueden comportarse como marcadores de riesgo o lesiones precursoras o preinvasoras.

Las hiperplasias atípicas, ductales o lobulillares, son dentro de las enfermedades proliferativas benignas, unas de las que mayor riesgo presentan.

Representan el 5% de las biopsias por lesiones benignas y el 10% de las lesiones mamográficas. Se ven con más frecuencia en la quinta y sexta década de la vida. Se diagnostican generalmente por hallazgos mamográficos.

El riesgo relativo de desarrollar cáncer de mama es cinco veces mayor que el de la población general. Su riesgo absoluto es de 10-12% a 10 años.

Hay un mayor aumento de riesgo en premenopausia y cuando se asocia a historia familiar de cáncer de mama.

El tratamiento es la resección con margen libre y control. En casos seleccionados puede efectuarse terapéutica de reducción de riesgo con tamoxifeno o raloxifeno.

Las lesiones columnares se observan con frecuencia creciente en las biopsias mamarias. Los cambios columnares y la hiperplasia columnar no presentan mayor riesgo que el habitual. La presencia de atipia epitelial en las lesiones columnares constituye la denominada atipia epitelial plana, que se asocia con frecuencia a carcinoma ductal in situ, carcinoma lobulillar in situ o carcinoma tubular, por lo que debe ser tratada con resección quirúrgica con márgenes libres.

Palabras clave

Hiperplasias atípicas de la mama. Lesiones columnares.

SUMMARY

Strategies for early detection of breast cancer allow for a largest diagnostic of its precursors lesions (pre-malignant lesions or higher risk lesions).

It has been proved that higher risks factors are a genetic predisposition and benign proliferative diseases determined by biopsy.

Premalignant lesions constitute a group of proliferative diseases of the mammary epithelium that may develop into breast cancer in a higher proportion than for the general population. They may behave as risk markers as well as precursors or pre-invasive lesions.

Atypical hyperplasia of the breast, ductal or lobulillar, among benign proliferative diseases, poses one of the higher threat. They represent 5% of the biopsies for benign breast biopsies and 10% of the no palpable lesions. Appearing with more frequency during the fifth and sixth decades and they are usually diagnosed by mammography findings.

The relative risk of developing breast cancer is five times higher than in general population. Absolute risk is 10-12% in 10 years. The risk is higher during pre-menopause and when associated with a family history of breast cancer.

Treatment consists in clear margin resection and control. In selected cases, tamoxifen o raloxifen therapy may be used to further reduce the risk.

Columnar changes and columnar hyperplasia do not represent an element of risk higher than usual.

The presence of atypical epithelium in columnar lesions constitute the flat epithelial atypia, frequently associated with ductal carcinoma in situ or tubular carcinoma and must be treated with surgical resection with clear margins.

Key words

Atypical hyperplasia of the breast. Columnar lesions or columnar changes.

Hiperplasias ductal y lobulillar atípicas

A los avances efectuados en el diagnóstico precoz y tratamiento del cáncer de mama, se agregaron en los últimos años investigaciones para definir y categorizar las lesiones benignas con mayor riesgo de desarrollar cáncer mamario y establecer las estrategias de prevención y tratamientos adecuados (Cuadro 1).

Los métodos de detección precoz del cáncer mamario, si bien detectan un mayor número de estadios iniciales, llevan también a un mayor diagnóstico de las lesiones precursoras. Éstas constituyen un amplio grupo de lesiones proliferativas de la mama, que actúan como marcadores de mayor riesgo de desarrollo de cáncer de mama o como lesiones preinvasoras.^{19,20,22,25}

Los factores de mayor riesgo comprobado son la predisposición genética y el antecedente

de enfermedad benigna previa determinada por biopsia.²⁵

Los estudios histológicos revelaron cambios benignos proliferativos que fueron identificados como lesiones con mayor potencial para una progresión directa a cáncer mamario invasor. Debido a la asociación de estos cambios proliferativos con el desarrollo de carcinoma, es razonable especular que ambas condiciones puedan tener factores de predisposición comunes.²⁵

La frecuencia de carcinoma de mama en mujeres con biopsia mamaria previa, con cambios proliferativos, excede a la población normal sin biopsia, pero solamente una pequeña proporción de pacientes con lesiones proliferativas desarrollará carcinoma. Los carcinomas de mama en mujeres con antecedentes de biopsia por enfermedad benigna constituyen un pequeño porcentaje de todos los carcinomas mamarios,

GRUPOS DE MAYOR RIESGO DE DESARROLLAR CÁNCER DE MAMA
Dada la incidencia y prevalencia del cáncer de mama y ante la evidencia que el diagnóstico precoz mejora la sobrevida, es necesario definir grupos de mayor riesgo para desarrollar cáncer de mama, con el objeto de implementar adecuadamente los métodos de prevención primaria y secundaria.

Cuadro 1

LESIONES DE ALTO RIESGO DE DESARROLLAR CÁNCER DE MAMA LESIONES PREMALIGNAS
Las lesiones premalignas de la mama indican en forma genérica cualquier predicción de malignidad futura en la mama, que es de suficiente magnitud para ser reconocida como enfermedad.
Rosen PP.

Cuadro 2

por lo que las intervenciones para prevenir el cáncer dirigidas a mujeres con estos "cambios precancerosos proliferativos", tienen pequeño impacto en la frecuencia total y en la mortalidad debido al carcinoma mamario, hasta que alguna terapéutica de prevención efectiva y de baja to-

xicidad, pueda estar disponible para indicarla en algún grupo selecto de pacientes.²⁵

Page define como enfermedad proliferativa de la mama a lesiones en que está presente un riesgo elevado de desarrollar cáncer de mama debido a estados proliferativos detectados por histología.^{19,20}

Para Rosen²⁵ las lesiones premalignas constituyen un grupo de enfermedades proliferativas del epitelio mamario que pueden desarrollar cáncer de mama en mayor proporción que la población general (Cuadro 2).

Las categorías de riesgo de las enfermedades benignas pueden clasificarse en riesgo leve, moderado o marcado; determinando el primero un riesgo equivalente al doble de la población general, el moderado cuatro a cinco veces y el marcado correspondiendo a un riesgo diez veces aumentado. Estas categorías de riesgos relativos de enfermedades benignas fueron aceptadas por el American College of Pathologists y el American College of Surgeons (Cuadro 3).³⁰

Las hiperplasias atípicas son, entre los factores morfológicos de riesgo, uno de los que más riesgo presenta.

Las hiperplasias atípicas pueden ser ducta-

RIESGO DE CÁNCER EN PATOLOGÍA MAMARIA BENIGNA
Riesgo no aumentado (enfermedad proliferativa ausente) (RR: 1,0). Fibroadenoma. Ectasia ductal. Hiperplasia epitelial leve de tipo usual.
Riesgo levemente aumentado (RR: 1,5-2,0) Hiperplasia epitelial sin atipia moderada o florida. Adenosis esclerosante. Papiloma con eje conjuntivo vascular.
Riesgo moderadamente aumentado (RR: 4,0-5,0). Hiperplasia atípica, ductal o lobulillar.
Riesgo fuertemente aumentado (RR: 8,0-10,0). Carcinoma lobulillar in situ. Carcinoma ductal in situ de bajo grado.
Winchester D. <i>Bulletin of the American College of Surgeons</i> 1986; 71:29.

Cuadro 3

HIPERPLASIAS EPITELIALES ATÍPICAS	
La hiperplasia atípica es una lesión que muestra algunas, pero no todas las características morfológicas de los carcinomas in situ.	D. Page
Las hiperplasias atípicas se diferencian de las hiperplasias ductales usuales porque tienen características citológicas, parciales o completas, de un carcinoma in situ de bajo grado.	
Las hiperplasias ductales atípicas se diferencian del carcinoma ductal in situ de bajo grado, porque mantienen la arquitectura de la hiperplasia ductal usual. Es cualitativamente similar a un carcinoma ductal in situ de bajo grado, pero cuantitativamente limitado al conducto o menor de 2 mm.	Tavasoli y Norris

Cuadro 4

HIPERPLASIAS ATÍPICAS	
Incidencia	%
Kodlin	2,0
Carter	5,6
Dupont-Page	4,4
Uriburu	4,8
Stomper	4,0
Nuestra serie	4,5

Cuadro 5

HIPERPLASIAS ATÍPICAS	
Incidencia en lesiones mamográficas	%
Tavasoli	9,8
Uriburu	8,0
Stomper	24,0
Nuestra serie	9,5

Cuadro 6

HIPERPLASIAS ATÍPICAS	
Frecuencia	
5% de biopsias por lesiones benignas.	
10% de lesiones benignas mamográficas.	
7% de todas las biopsias radioquirúrgicas.	
9% de los carcinomas.	

Cuadro 7

les, lobulillares o mixtas. La diferencia entre hiperplasias atípicas ductales y lobulillares se basa más en su patrón proliferativo que en su origen ductal o lobulillar, ya que la mayoría de las hiperplasias atípicas, como así también los carcinomas in situ, asientan en la unidad terminal ducto lobulillar.^{16,20,22,25,27}

Las hiperplasias atípicas representan un riesgo intermedio entre las hiperplasias típicas y los carcinomas in situ. No reúnen las condiciones histológicas suficientes para ser carcinomas in situ, pero exhiben atipias en sus células.^{7,15,22} Tienen algunos de los caracteres citológicos o arquitecturales de los carcinomas in situ, como monomorfismo celular y pérdida de la polaridad (Cuadro 4).^{16,22,25}

Representan el 5% de las biopsias por lesiones benignas, el 10% de las lesiones mamarias mamográficas y el 7% de las biopsias radioquirúrgicas.^{7,15,27}

Ocurren con mayor frecuencia en la quinta y sexta década de la vida.

Su riesgo absoluto de desarrollar cáncer de mama es del 8% al 10% a los 10-15 años y su riesgo relativo es cinco veces mayor que el de la población general (Cuadros 5 al 8).^{7,15,22,27} Este riesgo bajaría al 3% después de los primeros 10 años.^{15,27} Algunos investigadores encontraron un mayor aumento de riesgo en la premenopausia y cuando se asocian a historia familiar de cáncer de mama.⁵ La asociación de hiperplasia atípica con historia familiar aumentaría el riesgo entre siete y veintidós veces, llegando a equiparar el riesgo relativo del carcinoma lobulillar in situ (Cuadros 9 y 10).^{5,7,15,27} Las hiperplasias lobulillares atípicas con propagación pagetoide a los conductos tienen un riesgo aumentado similar al del carcinoma lobulillar in situ.^{7,15}

El diagnóstico clínico de las hiperplasias atípicas es poco frecuente (nódulos y derrames mamilares). Es más común el diagnóstico por imágenes mamográficas sospechosas, como microcalcificaciones o densidades nodulares.

El desarrollo de carcinoma invasor en la ex-

HIPERPLASIAS ATÍPICAS				
Riesgo relativo y absoluto de desarrollo de cáncer de mama en pacientes con hiperplasias epiteliales atípicas				
Autor	n	Seguim. (años)	Riesgo absoluto	Riesgo relativo
Tavasoli, 1990	82	12	9,8	
Page, 1985	150	17	12,0	4,3
Dupont, 1993	24	5-10		4,3
Bodian, 1993	70	21	11,4	3,0
Carter, 1988	1.305	8	5,1	3,0
Dupont-Page, 1985	232	17	12,9	4,4
London, 1992	74	27		3,7

Modificado de Pollner y Tavasoli²³

Cuadro 8

HIPERPLASIAS ATÍPICAS		
Efecto del estatus menopáusico y riesgo relativo de cáncer de mama en mujeres con hiperplasia atípica		
	NHS	BCDDP
Premenopausia	5,9	12,0
Posmenopausia	2,3	3,3

NHS: Nurse Health Study.
BCDDP: Breast Cancer Detection Demonstration Project.

Modificado de Connolly J⁵

Cuadro 9

perencia de Tavasoli y Norris,^{23,27} ocurre en un tiempo promedio de 8,3 años para las hiperplasias atípicas y de 14,3 años para las hiperplasias epiteliales sin atipia.

La mayoría de las hiperplasias atípicas son tratadas adecuadamente con biopsia por escisión. La presencia de hiperplasia ductal o lobulillar atípica en la biopsia por punción requiere biopsia quirúrgica, ya que se observa una subestimación (presencia de carcinoma in situ o invasor) de un 15% al 40%.^{3,12,14}

La presencia de hiperplasia atípica en el margen quirúrgico a menos de 2 mm, no tiene demasiada importancia para Tavasoli y Norris,²⁷ si bien la mayoría de los autores sugieren márgenes libres en las hiperplasias ductales atípi-

cas,¹⁶ que se comportarían en algunos casos como precursores directos o están asociados sincrónicamente con carcinoma ductal in situ. No es necesario obtener márgenes libres en las hiperplasias lobulillares atípicas.

La inmunohistoquímica y los estudios moleculares no tienen hoy indicación para el tratamiento y el manejo de las hiperplasias atípicas.¹

Debido al aumento de riesgo de cáncer invasor subsiguiente asociado a las hiperplasias atípicas y al relativo corto intervalo del desarrollo del mismo, estas pacientes deben ser estrictamente controladas. El seguimiento recomendado incluye dos controles clínicos por año y una mamografía anual, con ultrasonido en las mamas de densidad radiológica aumentada.

Los resultados del estudio de prevención de cáncer de mama en mujeres de alto riesgo del NSABP, con tamoxifeno primero y con raloxifeno posteriormente, que demostraron en las hiperplasias atípicas una disminución de riesgo relativo de 80% de contraer cáncer de mama en las mujeres tratadas *versus* placebo,^{9,29} sugerirían que la quimioprevención con tamoxifeno en la premenopausia y con raloxifeno o tamoxifeno en la posmenopausia, estaría indicado en un grupo seleccionado de pacientes, sobre todo en aquellas asociadas a historia familiar de cáncer de mama (Cuadro 11).

Otro problema de aplicación clínica es el uso

HIPERPLASIAS ATÍPICAS			
Interacción de historia familiar (HF) y subtipo histológico de enfermedad benigna, y riesgo relativo de cáncer de mama			
	Nashville	NHS	BCDDP
No proliferativa	1,0	1,0	1,0
Proliferación sin atipia + HF	2,7	4,5	2,6
Hiperplasia atípica + HF	8,9	7,3	22,0
Nashville: Page y col. NHS: Nurse Health Study. BCDDP: Breast Cancer Detection Demonstration Project.			
Modificado de Connolly J ⁵			

Cuadro 10

HIPERPLASIAS EPITELIALES ATÍPICAS
Manejo
En <i>core biopsy</i> → Cirugía (15-50% de subestimación). En biopsia quirúrgica → Márgenes libres en hiperplasia ductal atípica. Control habitual (clínico, mamográfico, ultrasonido). Terapia de reducción de riesgo (en casos seleccionados). En premenopausia → Tamoxifeno. En posmenopausia → Raloxifeno o tamoxifeno.

Cuadro 11

de terapia hormonal de reemplazo en pacientes con hiperplasias atípicas. Page y Dupont,⁸ no encontraron diferencias en el desarrollo de cáncer de mama en pacientes con hiperplasias atípicas y sin ellas, tratadas con estrógenos conjugados equinos. Creemos que por ahora no es aconsejable el uso rutinario de estrógenos en estas pacientes, salvo en casos excepcionales con síntomas climatéricos muy acentuados, donde un minucioso análisis riesgo/beneficio determinará la conveniencia del tratamiento.

Lesiones columnares Atipia epitelial plana

Las lesiones caracterizadas por la presencia de células epiteliales columnares en la unidad terminal ducto lobulillar han sido descritas por los patólogos desde 1980,^{19,24,28} pero recién aho-

LESIONES COLUMNARES	
Cambios columnares. Hiperplasia de células columnares.	
Cambios columnares con atipia Hiperplasia de células columnares con atipia.	Atipia epitelial plana (flat epithelial atypia)

Cuadro 12

ra ha aumentado el interés por su estudio debido al hallazgo más frecuente de estos cambios en las biopsias por lesiones mamarias no palpables,^{10,17,21,26,28} si bien se desconoce su verdadera frecuencia.

Las variantes histológicas que pueden observarse son: cambios columnares, hiperplasia de células columnares, cambios columnares con atipia e hiperplasia de células columnares con atipia;⁴ estas dos últimas entidades, cambios columnares con atipia y la hiperplasia de células columnares con atipia, constituyen la que actualmente se denomina atipia epitelial plana (flat epithelial atypia) (Cuadro 12).⁴

La presencia de cambios columnares o de hiperplasia de células columnares, no conlleva un mayor riesgo de desarrollo de cáncer de mama. Su presencia en las biopsias percutáneas no requiere biopsia quirúrgica, y cuando estas lesiones son encontradas en biopsias quirúrgicas, no requieren tratamiento adicional ni controles di-

LESIONES COLUMNARES MANEJO
CAMBIOS COLUMNARES HIPEPLASIA DE CÉLULAS COLUMNARES En <i>core biopsy</i> → No es necesaria cirugía. En biopsia quirúrgica →Control habitual.

Cuadro 13

ATIPIA EPITELIAL PLANA MANEJO
ATIPIA EPITELIAL PLANA En <i>core biopsy</i> → Cirugía. En biopsia quirúrgica →Control. Se recomiendan márgenes suficientes.

Cuadro 14

ferentes a los habituales (Cuadro 13).^{2,4,11}

La atipia epitelial plana, en cambio, parece ser un precursor o la manifestación más temprana de un carcinoma ductal in situ de bajo grado. La atipia epitelial plana se asocia, con frecuencia, a hiperplasia ductal atípica, hiperplasia lobulillar atípica, carcinoma lobulillar in situ, carcinoma ductal in situ o carcinoma tubular.^{4,10,21,24}

La presencia de atipia epitelial plana en la biopsia por punción, es indicación de biopsia quirúrgica.^{2,11,12,18} La presencia de esta lesión en la biopsia quirúrgica requiere márgenes libres. No es necesario ningún tratamiento adicional (Cuadro 14). La progresión a carcinoma in situ, como así también su probabilidad de recidiva, son bajas.^{6,28}

La atipia epitelial plana es una luz roja que puede indicar la presencia de lesiones mayores, debe ser prolijamente estudiada para no subestimar la existencia de lesiones malignas de bajo grado y fundamentalmente para evitar sobretamientos.

REFERENCIAS

- Boecker W, Mall R, Bervan P, et al. Usual ductal hyperplasia of the breast is a committed stem (progenitor) cell lesion distinct from atypical ductal hyperplasia and ductal carcinoma in situ. *J Pathol* 2002; 198: 458-67.
- Brogí E, Tan LK. Findings at excisional biopsy performed after identification of columnar cell change of ductal epithelium in breast core biopsy (Meeting abstract). *Mod Pathol* 2002; 15(1): 29A-30A.
- Burak WE, Owens KE, Tigher MB, et al. Vacuum assisted stereotactic breast biopsy: histologic understimation of malignant lesions. *Arch Surgery* 2000; 135: 700-703.
- Collins LC. Breast Pathology. Current concepts and controversies. Boston, Mass., June 4-5, 2007.
- Connolly J. Proliferative and non proliferative breast diseases. In: Ductal Carcinoma In Situ of the Breast. Silverstein M, edit. Williams y Wilkins. Baltimore, Maryland, 1997; pp.223-225.
- De Mascarel I, Mac Grogan G, Picot V, Gougaz A, Mathoulin-Pelissier S. Results of a long term follow up study of 115 patients with flat epithelial atypia. *Lab Invest* 2006; 86(suppl 1):25A.
- Dupont W, Parl F, Hartman W, Brinton N, et al. Breast cancer risk associated with proliferative breast disease and atypical hyperplasia. *Cancer* 1993; 71: 1258-1265.
- Dupont W, Page DL, Parl F, et al. Estrogen replacement therapy in women with history of proliferative breast disease. *Cancer* 1999; 85(6): 1277-1283.
- Fisher B, Constantino JP, Wickerham L, et al. Tamoxifen from prevention of breast cancer: report of the National Surgical Adjuvant Breast and Bowel Project P1 Study. *J Nat Cancer Inst* 1998; 90: 1371-88.
- Fraser JL, Raza S, Chorny K, Connolly JL, Schnitt SJ. Columnar alteration with prominent apical snouts and secretion: a spectrum of changes frequently present in breast biopsies performed for microcalcifications. *Am J Surg Pathol* 1998; 22 (12): 1521-7.
- Harigopal M, Hoda S, De Lellis RA, Vazquez MF. Columnar cell alteration diagnosed on mammotome core biopsy for indeterminate microcalcifications: Results of subsequent mammograms and surgical excision. *Mod Pathol* 2002; 15: 36A.
- Jackman RJ, Nowells KW, Shepard MJ, et al. Stereotactic large core needle biopsy of 450 nonpalpable breast lesions with surgical correlation in lesions with cancer or atypical hyperplasia. *Radiology* 1994; 193: 91-95.
- Kunju LP, Kleer CG. Significance of flat epithelial atypia on mammotome core needle biopsy: Should it be excised? *Hum Pathol* 2007; 38(1): 35-41.

14. Liberman L, Choen MR, Dershaw DD, et al. Atypical ductal hyperplasia diagnosed at estereotaxic core biopsy of breast lesions: and indication for surgical biopsy. *Am J Roetgenol* 1995; 164: 1111-1113.
15. Lininger RA, Tavasoli FA. Atypical intraductal hyperplasia of the breast. In: Ductal Carcinoma In Situ of the Breast. Silverstein M. edit. Williams y Wilkins, Baltimore, Maryland, 1997; pp.195-222.
16. Mosto A. Hiperplasias epiteliales endoluminales. En: La Mama, Uriburu J. V. López librerías editores, Buenos Aires, 1996; pp.905-916.
17. Nasser S, Fan MJ, Does atypical columnar cell hyperplasia on breast core biopsy warrant follow-up excision? *Mod Pathol* 2003; 16: 42A.
18. Nasser SM. Columnar cell lesions :current classification and controversies. *Semin Diagn Pathol* 2004; 21: 18-24.
19. Page DL, Anderson TJ. Dianostic histopatology of the breast. Churchill-Livingstone, Edinburgh, Scotland, 1987; p.104.
20. Page DL, Dupont W. Anatomic markers of human premalignancy and risk of breast cancer. *Cancer* 1990; 66: 1326-1335.
21. Page DL, Jensen RA. Hypersecretory hyperplasia with atypia on breast biopsy. What is the proper level of clinical concern? Case review. *Pathol* 1996; 1:36-40.
22. Page DL, Jensen RA, Simpson JF. Premalignant and malignant diseases of the breast. The Roles of the Pathologist. *Mod Pathol* 1998; 11(2): 120-128.
23. Pollner D, Tavasoli F. Atypical intraductal hyperplasia of the breast . In: Ductal Carcinoma In Situ Of The Breast. Silverstein M, edit. Baltimore, Maryland, 1997; p.217.
24. Rosen PP. Columnar cell hyperplasia asociated with lobular carcinoma in situ and tubular carcinoma (letter). *Am J Surg Pathol* 1999; 23(12):1561.
25. Rosen PP. Precancerous breast lesions: epidemiological, pathological and clinical considerations. In: Rosen's Breast Pathology. Lippincot, Williams y Wilkins. Philadelphia, USA, 2001; pp.195-208.
26. Schnitt SJ, Vincent-Salomon A. Columnar cell lesions of the breast. *Adv Anat Pathol* 2003; 10(3): 113-124.
27. Tavasoli 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: 518-529.
28. Tavasoli FA, Hoefler H, Rosai J, Holland R, et al. Intraductal proliferative lesions. In: Tavasoli FA, Devile P, edit. Pathology and Genetic: Tumours of the Breast and Genital Organ. Lion, IARC Pres, 2003; pp.63-73.
29. Vogel VG, Constantino JP, Wikerman DL, et al. National Surgical Adjuvant Breast and Bowell Project (NSABP). Effect of tamoxifen versus raloxifene on the risk of developing invasive breast cancer and other disease outcomes: The NSABP Study of Tamoxifen and Raloxifen (STAR) P-2 trial. *JAMA* 2006; 295: 2727-2741.
30. Winchester D. ACP consensus statement. The relationship of fibrocystic disease to breast cancer. *American College of Surgeons Bulletin* 1986; 71: 29- 31.