Artículo original
Ginecol Obstet Mex 2023; 91 (8): 549-561.

https://doi.org/10.24245/gom.v91i8.8622

Incidencia de cáncer de mama a 5 años en mujeres con lesiones premalignas

Incidence of breast cancer at 5 years in women with premalignant lesions.

Leopoldo Santiago Sanabria,[1] Enrique Martínez Villafaña,[1] Julieta Garza Arrieta,[2] Marcela Islas López,[3] Cynthia Alejandra Ruiz Carranza,[3] Luz del Carmen Sanabria Villegas[1]

Resumen

OBJETIVO: Determinar la incidencia acumulada de cáncer de mama a cinco años de seguimiento en pacientes con lesiones preinvasoras o premalignas de la glándula mamaria en un centro de referencia y establecer los factores de riesgo asociados.

MATERIALES Y MÉTODOS: Estudio de cohorte retrospectiva efectuado en pacientes atendidas en el Hospital Ángeles Lomas entre los años 2012 a 2016 con diagnóstico, durante su tamizaje mastográfico, de alguna lesión precursora o preinvasora de cáncer de mama. El seguimiento fue a cinco años para determinar la incidencia. Las variables categóricas se expresan en frecuencias y porcentajes. Se utilizó la prueba de χ^2 para diferencia de proporciones entre grupos.

RESULTADOS: Se obtuvieron 3360 pacientes que acudieron al servicio de Mastología durante el tiempo establecido. Se obtuvieron 245 pacientes con lesiones premalignas pero 30 de ellas no cumplieron con el seguimiento a cinco años y se perdieron en ese tiempo estipulado de vigilancia. Al final quedaron 215 pacientes que cumplieron todos los criterios de inclusión establecidos. La incidencia acumulada global de cáncer de mama invasivo fue que a 5 años el 14.9% de las pacientes con lesiones premalignas tendrá cáncer de mama. El carcinoma lobulillar in situ fue el de mayor incidencia o progresión de cáncer invasor, con un 32.1% a los cinco años, seguido de las lesiones mucocele-*like*, carcinoma ductal in situ y papiloma intraductal con un 23.1, 21.1 y 17.1%, respectivamente.

CONCLUSIONES: El cáncer de mama sigue siendo un problema de salud pública en México y en todo el mundo. Si bien cada vez se dispone de más y mejores programas de tamizaje, ello ha traído consigo otras problemáticas, como las lesiones premalignas o de alto riesgo de carcinogénesis, que han aumentado su incidencia.

PALABRAS CLAVE: Cáncer; mama; premaligno; quimioprevención; lesiones; preinvasivas.

Abstract

OBJECTIVE: To determine the cumulative incidence of breast cancer at five years of follow-up in patients with preinvasive or premalignant lesions of the mammary gland in a referral canter and to establish the associated risk factors.

MATERIALS AND METHODS: Retrospective cohort study carried out in patients seen at Hospital Ángeles Lomas between 2012 and 2016 with a diagnosis, during their mastographic screening, of a precursor or pre-invasive lesion of breast cancer. Categorical variables are expressed in frequencies and percentages. The χ^2 test was used for difference of proportions between groups.

RESULTS: We obtained 3360 patients who attended the mastology service during the established time. We obtained 245 patients with premalignant lesions but 30 of them did not comply with the five-year follow-up and were lost within the stipulated surveillance period. This left 215 patients who met all the inclusion criteria. The overall cumulative incidence of invasive breast cancer was that at 5 years 14.9% of patients

[1] Ginecoobstetra.
[2] Ginecoobstetra, Médico adscrito al servicio de Imagen e intervención mamaria.
[3] Residente de Ginecología y Obstetricia.
Hospital Ángeles Lomas, Ciudad de México.

Recibido: febrero 2023
Aceptado: mayo 2023

Correspondencia
Leopoldo Santiago Sanabria
leopoldosantiagosanabria@gmail.com

Este artículo debe citarse como:
Santiago-Sanabria L, Martínez-Villafaña E, Garza-Arrieta J, Islas-López M, Ruiz-Carranza CA, Sanabria-Villegas LC. Incidencia de cáncer de mama a 5 años en mujeres con lesiones premalignas. Ginecol Obstet Mex 2023; 91 (8): 549-561.

with premalignant lesions will have breast cancer. Lobular carcinoma in situ had the highest incidence or progression of invasive cancer, with 32.1% at 5 years, followed by mucocele-like lesions, ductal carcinoma in situ and intraductal papilloma with 23.1, 21.1 and 17.1%, respectively.

CONCLUSIONS: Breast cancer remains a public health problem in Mexico and worldwide. Although more and better screening programmes are becoming available, this has brought with it other problems, such as premalignant or high-risk carcinogenic lesions, which have increased in incidence.

KEYWORDS: Cancer; Breast; Premalignant; Chemoprevention; Lesions; Preinvasive.

ANTECEDENTES

El cáncer de mama sigue siendo un problema de salud latente en todo el mundo, y el más prevalente y de mayor mortalidad en mujeres.[1,2] En el 2018, el Proyecto de Estimación de Incidencia y Mortalidad en Cáncer del Observatorio Global de Cáncer (GLOBOCAN) reportó una incidencia mayor a 45 casos por cada 100, 000 habitantes, lo que representa el 25% de los cánceres en mujeres mexicanas.[3] Puesto que el cáncer de mama es potencialmente curable en estadios tempranos es relevante prestar especial atención a las lesiones de alto riesgo de malignidad.[4] Por desgracia, posterior a la pandemia de la COVID-19 se registró una desaceleración en los programas de tamizaje, lo que representa un punto de vulnerabilidad que se traduce en retraso de los diagnósticos.[5,6]

Existen lesiones premalignas y preinvasoras de la glándula mamaria consideradas de alto riesgo, que conforman un grupo heterogéneo de lesiones con cierto potencial de degeneración maligna. Conforme a la clasificación histológica de Ellis son lesiones B3a y B3b.[7] **(Cuadro 1)** Dupont y Page propusieron otra forma de agruparlas, además de ser los primeros en efectuar una revisión extensa. Dividieron a estas lesiones en tres grupos según su potencial maligno en: *1)* no proliferativas sin riesgo, *2)* proliferativas sin atipia con un riesgo relativo para malignidad de 1.9 y *3)* proliferativas con atipias y riesgo relativo de 5.3.[8]

Con los avances de las técnicas de imagen y la disponibilidad de programas de tamizaje orientados a la detección de cánceres, con potencial letal o lesiones precursoras tempranas que permitan su tratamiento, debe tenerse especial cuidado de no caer en un sobrediagnóstico y sobretratamiento.[9,10] Gracias al diagnóstico temprano en cáncer de mama se ha logrado reducir la mortalidad en pacientes con edad promedio de riesgo hasta en un 40%.[11,12,13]

Su incidencia constituye entre el 3 y el 17% de las cirugías de las lesiones benignas de mama, lesiones sintomáticas o detectadas mediante programas de tamizaje; sin embargo, su incidencia real podría estar infraestimada porque no todas las imágenes radiológicas cumplen con criterios sospechosos de malignidad **(Figura 1)** y, por ende, no se confirman histológicamente.[14,15]

https://doi.org/10.24245/gom.v91i8.8622

Cuadro 1. Clasificación de Ellis

Lesiones B3a	Lesiones B3b
Lesiones papilares sin atipia (papiloma intraductal)	Proliferaciones intraductales epiteliales atípicas: hiperplasia ductal atípica y atipia de epitelio plano
Lesión esclerosante compleja: cicatriz radial	Neoplasia lobulillar: hiperplasia lobulillar atípica y carcinoma lobulillar in situ (variante clásica)
Lesiones mucinosas tipo mucocele	Carcinoma ductal in situ
Lesiones fibroepiteliales con estroma celular (tumor filodes benigno y *borderline*)	

Las lesiones de potencial maligno incierto suelen subdividirse en dos grupos: lesiones B3a (esencialmente benignas sin atipia epitelial) y B3b (con atipia epitelial asociadas con mayor riesgo de cáncer).

El *Sistema Breast Imaging Reporting and Data System* (BI-RADS) establece adecuadamente la conducta a seguir ante categorías "extremas" benignas y malignas, pero no ante lesiones "intermedias", como las lesiones *B3*. No existe un consenso en cuanto a la periodicidad y tipo de pruebas de imagen o seguimiento que deben practicarse ante estas lesiones.[15,16]

Desde el punto de vista histológico, las lesiones *B3* son un reto para el patólogo porque puede haber una variación intra e interobservador.[17,18] **(Figura 2)** Estas lesiones representan un espectro bastante heterogéneo, en donde pueden existir características aparentemente benignas o tratarse de una trasformación epitelial atípica que implique un riesgo incrementado de malignidad. Debido a la compleja naturaleza de estas lesiones es importante estudiar las alteraciones genéticas a fin de entender su proceso que, potencialmente, desemboca en una lesión maligna y así poder establecer una decisión terapéutica correcta.[19]

Ante lesiones limítrofes, o con alto potencial de malignidad, no debe dudarse en la toma de biopsia porque el *triple test* (examen clínico, por imagen e histopatológico) ha demostrado una sensibilidad del 99.6% y especificidad del 93% para integrar un diagnóstico certero.[20]

El tratamiento de estas lesiones, mediante escisión quirúrgica, radioterapia, hormonoterapia o quimioterapia profiláctica o, simplemente, seguimiento imagenológico, sigue siendo motivo de controversia. El tratamiento quirúrgico debe considerarse una opción viable en lesiones con una discordancia entre el reporte imagenológico con el histopatológico, atipia o evolución hacia un cáncer invasor.[17,21,22]

El objetivo del estudio fue: determinar la incidencia acumulada de cáncer de mama a cinco años de seguimiento en pacientes con lesiones preinvasoras o premalignas de la glándula mamaria en un centro de referencia y establecer los factores de riesgo asociados.

MATERIALES Y MÉTODOS

Estudio de cohorte retrospectiva efectuado en pacientes atendidas en el Hospital Ángeles Lomas entre los años 2012 a 2016 con diagnóstico, durante su tamizaje mastográfico, de alguna lesión precursora o preinvasora de cáncer de mama. El seguimiento fue de cinco años para determinar la incidencia. *Variables de estudio:* edad, antecedente personal y familiar de cáncer de mama, tratamientos con hormonales, edad a la menarquia menor de 12 años, edad al primer parto mayor a 30 años, lactancia y densidad

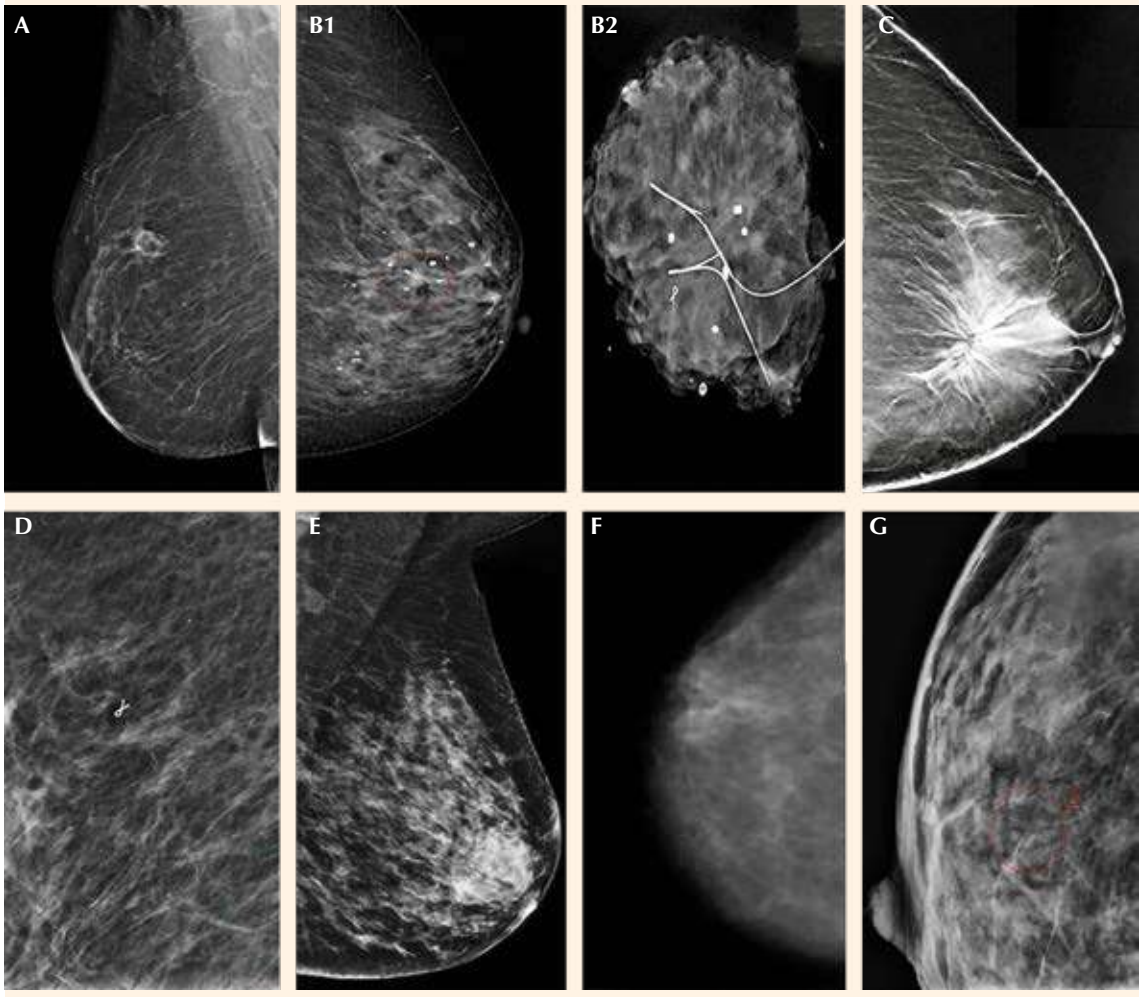


Figura 1. Patrón mastográfico de las lesiones premalignas de mama.

A1) carcinoma lobulillar in situ: Se considera una lesión que pasa inadvertida, no hay un patrón imagenológico específico, pero las microcalcificaciones son el hallazgo más frecuente, suelen estar agrupadas, puntiformes y de alta densidad.
B1) carcinoma ductal in situ: Se pueden apreciar microcalcificaciones dispersas, lo cual es lo más común. Pueden ser pleomórficas y lineales finas ramificadas.
B2) carcinoma ductal in situ: Biopsia escisional, con previo marcaje. Se observan microcalcificaciones que hacen sospechar de malignidad.
C) Cicatriz radial: La lesión clásica suele mostrar un área de distorsión de la arquitectura con centro radiolúcido, espículas delgadas y "estrella negra" en la mastografía.
D) Hiperplasia ductal atípica: Los hallazgos más característicos son las microcalcificaciones, que suelen ser pleomórficas finas y también lineales finas o ramificadas. Suele coexistir con adenosis esclerosante. Menos del 50% forman espacios necróticos.
E) Adenosis esclerosante: No existe un patrón mastográfico característico. Las anormalidades más comunes son microcalcificaciones, nódulos, asimetría focal y distorsión de la arquitectura.
F) Papiloma intraductal: Se observan calcificaciones puntiformes y brillantes dispersas. Realmente, los hallazgos son inespecíficos, el hallazgo más frecuente son los nódulos únicos o múltiples.
G) Lesión mucocele-*like:* las lesiones que hacen sospechar de malignidad o que sugieren un estudio más a fondo son las que muestran microcalcificaciones pleomórficas, masas redondas, ovaladas o irregulares, márgenes indistintos, espiculados, microlobulados, oscurecidos o alta densidad mamaria.

https://doi.org/10.24245/gom.v91i8.8622

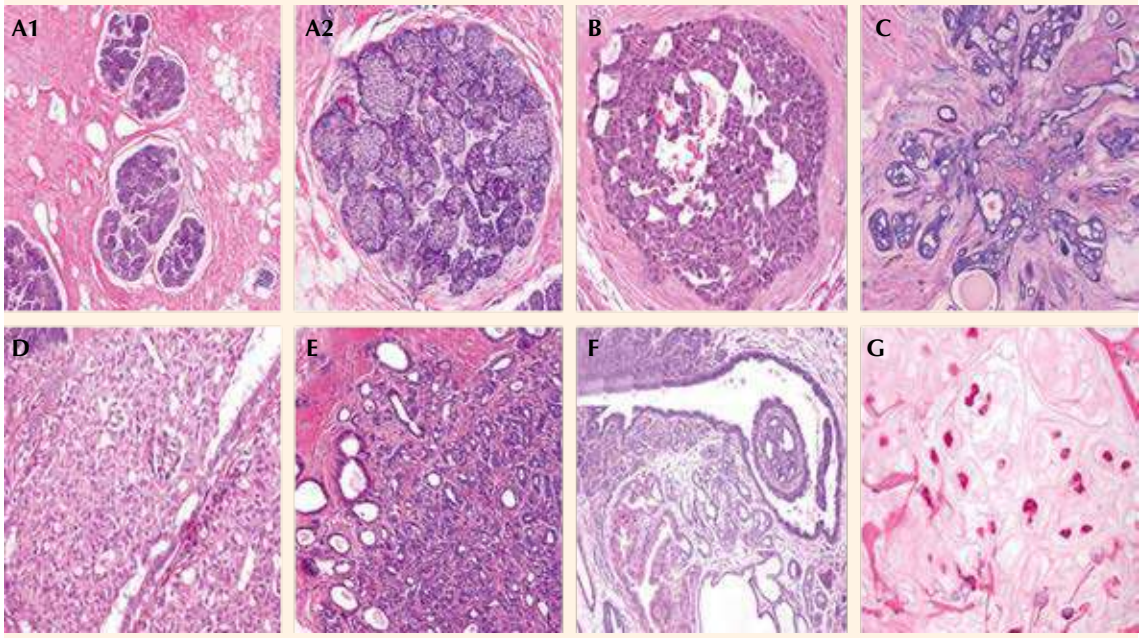


Figura 2. Patrón histopatológico de las lesiones premalignas de mama.
A1) carcinoma lobulillar in situ: Se aprecian los lóbulos distendidos de manera uniforme, redondos u ovales. Los núcleos son uniformes y normocrómicos. Existe ausencia de atipia, pleomorfismo nuclear, actividad mitótica aumentada o necrosis.
A2) Existe proliferación celular que da como resultado formación de nidos sólidos que se expanden en todo el lóbulo.
B) carcinoma ductal in situ: Se muestran frondas epiteliales alargadas y delgadas que se proyectan hacia la luz glandular. Son proyecciones sólidas y carecen de verdaderos núcleos fibrovasculares. El grado nuclear es intermedio.
C) Cicatriz radial: La porción central de la cicatriz radial es densamente fibrótica, contiene abundante elastina. Los túbulos cerca del centro tienen luces ocluidas o comprimidas, mientras que en la periferia, los radios tienen luces abiertas o incluso dilatadas.
D) Hiperplasia ductal atípica: las características citológicas suelen ser indistinguibles de un carcinoma ductal in situ de bajo grado. Se puede observar células monomórficas con núcleos redondos u ovalados, estructuras micropapilares, penachos, áreas cribosas. Suelen afectar la unidad terminal ductal-lobulillar.
E) Adenosis esclerosante: en los túbulos se puede ver proliferación, alargada con lúmenes atenuados. Hay preservación preferencial de células mioepiteliales. Se puede asociar con algún grado de fibrosis lobulillar.
F) Papiloma intraductal: se aprecian ductos dilatados rodeados de cambios fibroquísticos; el estroma se observa bien desarrollado con pliegues papilares, no se observan patrones cribiformes o trabeculares.
G) Lesión mucocele-*like:* se pueden observar agrupaciones de abundante mucina extracelular. La proporción mucina-componente epitelial varía de caso a caso. Los depósitos de mucina están separados por delicados tabiques fibrosos.

mamaria. Toda la información se recabó en una base de datos de Excel.

Criterios de inclusión: pacientes que acudieron a tamizaje a partir de los 40 años, conforme a lo estipulado en las normas, con diagnóstico imagenológico de alguna lesión precursora o preinvasora de cáncer de mama. En caso de haberse tomado una biopsia, el reporte histopatológico debe ser del servicio de Patología del hospital donde se efectuó el estudio. *Criterios de exclusión:* pacientes con al menos uno de los siguientes elementos: mastografía fuera de tamizaje, edad igual o menor a 39 años, con diagnóstico de cáncer de mama al momento del primer estudio. *Criterios de eliminación:* pacientes con expediente clínico incompleto, con seguimiento fuera de la unidad de estudio, que

no hayan cumplido un seguimiento a cinco años, o que no dieron su consentimiento informado para la utilización de los datos.

Lesiones estudiadas: hiperplasia ductal atípica, papiloma intraductal, adenosis esclerosante, carcinoma lobulillar in situ, carcinoma ductal in situ, cicatriz radial y lesiones mucocele-*like*.

Para el análisis estadístico se utilizó el programa SPSS de IBM, versión 21. Todas las variables categóricas se expresan en frecuencias y porcentajes. Se utilizó la prueba de χ^2 para diferencia de proporciones entre grupos. Se consideró significativo un valor de alfa menor de 0.05. Para cada variable independiente se estimó el riesgo de cáncer y se consideró significativo el índice de confiabilidad del 95% (IC95%).

RESULTADOS

Se obtuvieron 3360 pacientes que acudieron al servicio de Mastología durante el tiempo establecido. Se obtuvieron 245 pacientes con lesiones premalignas pero 30 de ellas no cumplieron con el seguimiento a cinco años y se perdieron en ese tiempo estipulado de vigilancia. Al final quedaron 215 pacientes que cumplieron todos los criterios de inclusión establecidos. En el **Cuadro 2** se describen los casos y porcentajes por cada lesión premaligna de la glándula mamaria. La hiperplasia ductal atípica fue el diagnóstico más común con un 26%, seguido del papiloma intraductal y adenosis esclerosante, que registraron un 19% y 17.2%, respectivamente.

En la **Figura 3** se aprecia la incidencia acumulada global de cáncer de mama invasivo, en donde a cinco años el 14.9% de las pacientes con lesiones premalignas tendrá cáncer de mama.

Conforme a la estimación de la incidencia acumulada por cada lesión premaligna de manera individual, en el **Cuadro 3** y en la **Figura 4** puede

Cuadro 2. Cantidad de casos de cada lesión premaligna para cáncer de mama

Lesión	Casos	Porcentaje
Hiperplasia ductal atípica	56	26.0
Papiloma intraductal	41	19.1
Adenosis esclerosante	37	17.2
Carcinoma lobulillar in situ	28	13.0
Cicatriz radial	21	9.8
Carcinoma ductal in situ	19	8.8
Lesión mucocele-*like*	13	6.0

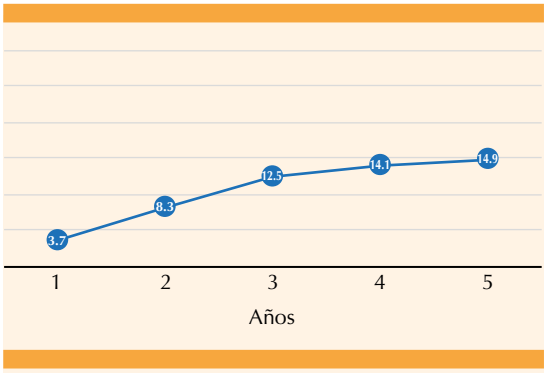


Figura 3. Incidencia general acumulada de cáncer de mama invasivo a 5 años con lesiones premalignas.

Cuadro 3. Incidencia acumulada a los 5 años por cada lesión premaligna de cáncer de mama

Lesión	Casos	Cáncer en 5 años
Carcinoma lobulillar in situ	28	9 (32.1%)
Lesión mucocele-*like*	13	3 (23.1%)
Carcinoma ductal in situ	19	4 (21.1%)
Papiloma intraductal	41	7 (17.1%)
Cicatriz radial	21	3 (14.3%)
Adenosis esclerosante	37	3 (8.1%)
Hiperplasia ductal atípica	56	3 (5.4%)

observarse que el carcinoma lobulillar in situ fue el de mayor incidencia o progresión de cáncer invasor, con un 32.1% a los cinco años, seguido de las lesiones mucocele-*like*, carcinoma ductal

https://doi.org/10.24245/gom.v91i8.8622

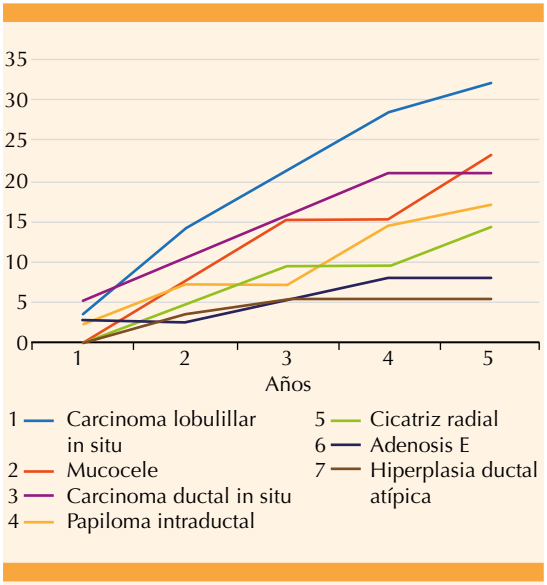


Figura 4. Incidencia acumulada a 5 años por cada lesión premaligna de cáncer de mama.

in situ y papiloma intraductal con un 23.1, 21.1 y 17.1%, respectivamente.

Si bien se estimó el riesgo de padecer cáncer de mama por cada variable independiente es imprescindible tener en cuenta que las pacientes incluidas en el estudio ya tenían una lesión con alto potencial de malignidad, por lo que no es posible extrapolar esa variable a la población general. De la información del **Cuadro 4** se desprende que el antecedente personal es el factor de mayor riesgo con una razón de momios de 5.6 (IC95%: 1.7-17.8). El grupo con cáncer tuvo mayor cantidad de pacientes con densidad mamaria tipo C, con un 56% comparado con un 27% en el grupo sin cáncer; estos dos factores tuvieron un resultado estadísticamente significativo.

DISCUSIÓN

Las lesiones de alto riesgo, o limítrofes, son un grupo heterogéneo de lesiones no precursoras obligadas de cáncer de mama; sin embargo, sí tienen un riesgo incrementado para desencadenarlo.[23] Representan un riesgo global de malignidad entre el 9.9 y el 35.1%.[22,24] En el estudio aquí publicado se obtuvo un riesgo global del 14.9% a cinco años, donde el carcinoma lobulillar in situ fue el de más riesgo de degeneración maligna.

Existen lesiones de la glándula mamaria con alto riesgo de cáncer, como los carcinomas lobulillar y ductal in situ. Ambos son lesiones precursoras no obligadas de carcinoma mamario invasivo porque uno y otro pueden, o no, evolucionar a una neoplasia más agresiva que se extienda por la glándula mamaria.[25] En relación con el tamizaje, la mastografía sigue siendo la modalidad de elección porque detecta lesiones asintomáticas y ha demostrado reducir la mortalidad.[26] En este estudio el riesgo acumulado de carcinoma invasivo de mama para el carcinoma lobulillar in situ fue de 32.1%, que es la lesión con más riesgo, mientras que el carcinoma ductal in situ regitró un 21.1% de avance.

Hasta hace poco tiempo el carcinoma ductal in situ pocas veces se diagnosticaba antes del inicio de los programas de tamizaje; sin embargo, ahora representa el 25% de los cánceres de la glándula mamaria.[27] Estas lesiones son una entidad local y no sistémica porque son proliferaciones de células luminales neoplásicas confinadas en el sistema ducto-lobular. Deben considerarse un verdadero precursor o lesión con potencial de transformación hacia un carcinoma invasivo porque pueden penetrar la membrana basal e invadir el parénquima que lo rodea.[27,28]

El carcinoma ductal in situ no suele tener manifestaciones clínicas especiales, sino que es un hallazgo luego de la toma de una biopsia en una lesión nodular palpable.[29] La mayoría de las pacientes del estudio tuvo como principal manifestación clínica un nódulo palpable. Anteriormente era una lesión que pocas veces se reportaba en el tamizaje de la mastografía (1 a 2%); sin embargo, con la implementación de

Cuadro 4. Factores de riesgo para cáncer de mama teniendo una lesión premaligna

Factor de riesgo	Con cáncer N= 32	Sin cáncer N= 183	*P*
Edad – Media (±SD)	57 (±9.8)	56 (±9.2)	0.511
Antecedente personal – n (%)	6 (18.8)	7 (3.8)	0.001
Antecedente familiar – n (%)	7 (21.9)	23 (12.6)	0.161
Uso de hormonales – n (%)	5 (15.6)	24 (13.1)	0.701
Edad menarca ≤12 años – n (%)	10 (31.3)	34 (18.6)	0.101
Edad 1er parto >30 años – n (%)	1 (3.1)	30 (16.4)	0.049
Lactancia – N. (%)	29 (90.6)	175 (95.6)	0.236
Densidad de la mama – n (%) • A • B • C • D	 0 14 (43.8) 18 (56.3) 0	 9 (4.9) 122 (66.7) 52 (28.4) 0	0.006

programas más consolidados, las cifras llegaron a 15%; en cambio en este estudio se reportaron en el 6.3% de las mastografías de tamizaje.[30]

Existe una gran controversia en cuanto a que si este tipo de lesiones deben tratarse o no. En la actualidad se recomienda adoptar una actitud conservadora y mantener estas lesiones en vigilancia.[27] Thompson y su grupo reportaron que las tasas de recurrencia a cinco años, tanto para carcinoma ductal in situ como para carcinoma invasor fueron de 0.8% posterior a mastectomía, 4.1% poscirugía conservadora de mama y de 7.2% luego de la radioterapia.[31]

El carcinoma lobulillar in situ constituye entre el 0.5 al 5% de los carcinomas de mama. No suele cursar con manifestaciones clínicas francas, es más bien un hallazgo fortuito. Por lo general aparecen en la quinta década de la vida, aunque en la actualidad se ha visto una incidencia aumentada en la posmenopausia.[23,28]

El carcinoma lobulillar in situ es un gran simulador de carcinoma invasor por dos razones: carece de síntomas clínicos característicos y no tiene una representación mastográfica específica: suele ser una lesión silenciosa.[28] Al no tener una representación mastográfica específica, casi siempre se observan microcalcificaciones escasas, pleomórficas, en acumulaciones. Estas lesiones suelen tener alteraciones genéticas, en donde se ha observado pérdida de material genético del brazo corto de los cromosomas 16 y 17.[32,33]

El carcinoma lobulillar in situ suele ser multifocal en 60 a 85% de los casos y en 30 a 70% pueden ser bilaterales; en ambas situaciones el tratamiento quirúrgico no es la primera opción de tratamiento. En cambio, si se decide la toma de una biopsia excisional, esta no requerirá de un acceso quirúrgico complementario. En caso de mutaciones genéticas de los genes *BRCA* se sugiere la mastectomía profiláctica. El seguimiento de estas lesiones debe ser estricto porque se ha demostrado el avance hacia la malignidad en el 7 al 30% de las pacientes, similar a las cifras que se reportan en este estudio. La quimioprevención con tamoxifeno sigue siendo motivo de controversia.[25,34,35]

La hiperplasia ductal atípica es una lesión proliferativa intraductal con características morfológicas idénticas a un carcinoma ductal de bajo grado in situ, pero de menor extensión, que

https://doi.org/10.24245/gom.v91i8.8622

se diferencia en criterios cualitativos y cuantitativos. [34] Por lo general suele aparecer como una lesión asintomática. En las últimas décadas su incidencia ha aumentado debido al aumento de las mastografías de cribado. La hiperplasia ductal atípica suele reportarse en el 10% de las biopsias percutáneas tomadas de lesiones mastográficas sospechosas no palpables; la acumulación de microcalcificaciones es la lesión mastográfica más representativa.[36] Es imprescindible diferenciarlas del carcinoma ductal in situ; por ello la toma de la biopsia debe practicarse con agujas de mayor calibre y aumento de la cantidad de cilindros obtenidos.[37]

La prevalencia de hiperplasia ductal atípica en este estudio fue del 26% y la lesión premaligna la más reportada. Puede inferirse que debido a que es difícil diferenciar estas lesiones de los carcinoma ductal in situ, algunas no se hayan correctamente diferenciado, porque el carcinoma ductal in situ fue menos reportado en comparación con la bibliografía y realmente representa un reto diagnóstico.

Menes y colaboradores reportaron un incremento en el riesgo de cáncer de mama invasor de 2.6 veces mayor qu en la población en general. Se reportó que 5.7% de las pacientes con diagnóstico de hiperplasia ductal atípica resultaron con cáncer invasor a los 10 años.[38] Otro estudio comunicado por Mazzola y su grupo reportó una evolución hacia cáncer invasor a cinco años del 7.1%, similar a lo obtenido en este estudio, donde se obtuvo un avance de esta lesión a cáncer invasor del 5.4% a cinco años.[39] En relación con la conducta a seguir se sugiere la toma de una biopsia escisional para examinar por completa el área anormal y evitar pasar por alto una lesión de más alto riesgo que requiera un tratamiento más intensivo, cuidando de no caer en un sobretratamiento de la lesión.[37,40,41]

Las lesiones papilares de la glándula mamaria se caracterizan por una proliferación epitelial arborescente centrada en ejes fibrovasculares, adheridos a la pared del conducto mamario por un núcleo fibrovascular cubierto por tejido ductal y mioepitelial.[42,43,44] Constituyen el 10% de las lesiones benignas de la mama y menos del 1% de las neoplasias malignas de esta glándula.[45,46] Su forma más común de manifestarse clínicamente es la telorrea uniorificial espontánea o masa palpable, que pueden cursar asintomáticas.[46,47] Por lo general, suelen recibir categoría BI-RADS mayor de 4 por estudios de imagen, sobre todo si su tamaño es mayor de 0.5 cm con calcificaciones.[47,48]

Su riesgo de degeneración maligna es 1.5 a 2 veces superior al de la población en general cuando no se encuentran atipias y, en caso de haberla, el riesgo se incrementa hasta cinco veces. En nuestro seguimiento a cinco años se obtuvo una incidencia acumulada de 17.1%, más elevado a lo reportado en la bibliografía internacional. Su tratamiento siempre es motivo de discusión porque puede recurrirse a la cuadrantectomía con márgenes negativos o a la mastectomía total en caso de no conseguir márgenes negativos. Ante un tratamiento adecuado, el riesgo de recidiva es bajo: 4.9%.[45] Ante este grupo de lesiones existe la posibilidad de indicar quimioprevención; se ha visto que la administración de tamoxifeno reduce incluso hasta en 80% el riesgo de cáncer subsecuente a cinco años.[48]

Las cicatrices radiales son lesiones esclerosantes complejas, mamarias, de causa y comportamiento inciertos. Suelen ser un hallazgo luego de escisiones quirúrgicas o tomas de biopsia previas.[49,50] Representan un reto para los radiólogos, patólogos, cirujanos y ginecólogos oncólogos. Su incidencia es baja, de 0.1-0.9 por cada mil pacientes evaluadas por mastografía de tamizaje.

Existe discusión en torno a si las cicatrices radiales son precursores o marcadores de riesgo de cáncer de mama o, bien, una lesión no asociada; es imprescindible descartar un carci-

noma tubular ante su existencia. Se estima que el riesgo global de malignidad es del 8.6%, en el estudio aquí publicado se obtuvo un riesgo similar de malignidad a cinco años de 14.3%.[51] Su tratamiento no está estandarizado, la toma de la biopsia sigue suscitando controversia, por lo que se sugiere la vigilancia de estas lesiones a través del tamizaje. La opción quirúrgica se reserva solo si se asocia con otras lesiones o indicaciones.[51,52]

La adenosis esclerosante es una lesión proliferativa que suele encontrarse en biopsias de patologías benignas de mama. En los estudios de imagen es posible no observar una lesión característica, aunque se han reportado anormalidades como microcalcificaciones, nódulos, asimetría focal y distorsión de la arquitectura.[53]

El riesgo de degeneración maligna de estas lesiones se ha reportado con un riesgo relativo de 2.10; sin embargo, la adenosis esclerosante no debe considerarse un riesgo independiente, sino asociado con otros: edad o antecedente familiar. El riesgo de cáncer de mama en estas lesiones es mayor debido a las alteraciones tumorales asociadas con la patogénesis de la lesión. La lesión maligna más vinculada con la adenosis esclerosante es el carcinoma ductal invasor. Desde el punto de vista histológico es una neoplasia compleja consistente en lóbulos alargados y distorsionados que contienen acinos duplicados y agrupados, así como mioepitelio prominente y fibrosis estromal, lo que es difícil de apreciar debido a la distorsión de la arquitectura. La conducta terapéutica adecuada recomienda la toma de biopsia con aguja de corte para descartar una neoplasia maligna y en dado caso, mantener en seguimiento estrecho.[54,55]

Las lesiones mucocele-*like* se caracterizan por atipia y alteraciones en su arquitectura estromal, con abundantes quistes llenos de mucina. Al estudio mastográfico es común que se acompañen de calcificaciones o de nódulos palpables. De la misma manera se relacionan con otras lesiones de alto riesgo, como el carcinoma ductal in situ y la hiperplasia ductal atípica.[56,57] En verdad existe mayor riesgo de padecer cáncer de mama, estimado en 1.28 veces más (OR 2.28) en comparación con la población general. Aquí debe contemplarse que este tipo de lesión suele coexistir con hiperplasia ductal atípica, que es una lesión con un mayor potencial de degeneración maligna.[57]

El tratamiento de las pacientes con estas lesiones no se encuentra estandarizado. Wang y su grupo reportaron una de las mayores cohortes con este tipo de lesiones en donde concluyen que en caso de obtener una biopsia de corte que reporte lesiones mucocele-*like* con atipia, como puede ser que coexista con hiperplasia ductal atípica, éstas deben removerse debido al riesgo latente de cáncer de mama. En caso de no reportarse atipia, no se recomienda la intervención quirúrgica, sino adoptar una conducta conservadora (vigilancia). Sin duda, es necesario un mayor seguimiento de estas lesiones para establecer una conducta terapéutica adecuada.[58]

En cuanto a la densidad mamaria debe considerarse que ésta experimenta una constante transformación a través de la vida, npor lo general decrece al tener más edad, sobre todo después de la menopausia.[59] Esto es paradójico porque la incidencia del cáncer de mama se incrementa y la densidad mamaria decrece con la edad. Una posible explicación es que la densidad mamaria refleja la exposición acumulada a diversos factores de riesgo y, por ende, el riesgo de cáncer de mama es mayor.[60] En relación con la densidad mamaria y riesgo de cáncer de mama es necesario destacar que la primera es que pueden enmascarar lesiones en la mastografía porque la sensibilidad se reduce significativamente. En mujeres con densidad mamaria categoría A y B, la sensibilidad se reporta entre 80 a 98%, mientras que en mastografías con alta densidad mamaria se reporta una sen-

https://doi.org/10.24245/gom.v91i8.8622

sibilidad del 30 al 65%.[61,62] La segunda cuestión que refuerza esta asociación es que se ha visto que en pacientes con una reacción adecuada a los tratamientos con tamoxifeno muestran una reducción en la densidad mamaria y por tanto del riesgo.[61]

En un metanálisis reportado por Bell y coautores que incluyó nueve estudios se encontró significancia estadística entre la alta densidad mamaria reportada en la mastografía en relación con cáncer de mama. Una posible explicación es que la acumulación de mutaciones genéticas responsables de la transición hacia células malignas aunada al tiempo de exposición durante la vida hace que la incidencia de carcinogénesis se asocie con incremento de edad.[61] En el estudio aquí publicado se encontró una significancia estadística ($p = 0.001$) entre alta densidad mamaria y cáncer de mama, en donde el 56.4% de las pacientes con lesiones premalignas que resultaron con cáncer tenían una mastografía con densidad mamaria categoría C.[61]

CONCLUSIONES

El cáncer de mama sigue siendo un problema de salud pública en México y en todo el mundo. Si bien cada vez se dispone de más y mejores programas de tamizaje, ello ha traído consigo otras problemáticas, como las lesiones premalignas o de alto riesgo de carcinogénesis, que han aumentado su incidencia. Estas últimas representan un gran reto para el equipo de mastología porque no existe un consenso en cuanto a su tratamiento y vigilancia.

Para poder establecer una vigilancia adecuada es imprescindible conocer el potencial de carcinogénesis de cada lesión, que se describe con detalle en este estudio. El carcinoma lobulillar in situ tiene un potencial intrínseco alto para malignidad porque del ensayo se desprendió que cerca de un tercio (32.1%) de las pacientes tendrá cáncer invasor a cinco años. También se logró establecer, por medio de la cohorte analizada, que existe una incidencia acumulada para cáncer de mama invasor del 14.9% a cinco años. Es un porcentaje que debe tomarse en cuenta para dar un seguimiento estrecho y, a la vez, ser discreto en cuanto a las intervenciones invasivas.

Es pertinente, también, destacar que existen otros factores de riesgo, como los observados en este estudio, derivados de la densidad mamaria, que puede ser un cofactor que incremente el riesgo de carcinogénesis.

El éxito de la curación del cáncer de mama está centrado en el diagnóstico temprano; por ende, si se tiene conciencia de la existencia de lesiones premalignas o preinvasivas, y de su potencial de carcinogénesis, podrán llevarse a cabo intervenciones tempranas y generar una repercusión positiva en la calidad de vida de las pacientes.

REFERENCIAS

1. Kashyap D, Pal D, Sharma R, et al. Global increase in breast cancer incidence: risk factors and preventive measures. Biomed Res Int. 2022; 2022. doi:10.1155/2022/9605439
2. Rojas K, Stuckey A. Breast cancer epidemiology and risk factors. Clin Obstet Gynecol. 2016; 59 (4): 651-72. doi:10.1097/GRF.0000000000000239
3. Arceo-Martínez MT, López-Meza JE, Ochoa-Zarzosa A, Palomera-Sanchez Z. Estado actual del cáncer de mama en México: principales tipos y factores de riesgo. Gac Mex Oncol 2021; 20 (3): 101-10. doi:10.24875/j.gamo.21000134
4. Harbeck N, Gnant M. Breast cancer. Lancet 2017; 389 (10074): 1134-50. doi:10.1016/S0140-6736(16)31891-8
5. Santiago-Sanabria L. Carta al editor respecto a Retraso diagnóstico y tratamiento del cáncer de Letter to editor regarding delayed disgnosis and treatment of breast carncer in Medellín. Ginecol Obstet Mex 2023; 91 (1): 71-73. doi:10.24245/gom.v91i1.8450
6. Sollozo-Dupont I, Villaseñor-Navarro Y. Crisis de casos de cáncer de mama detectados en tamizaje durante el segundo año de la pandemia en el INCAN. Salud Pública de México 2022; 64 (3): 2-3. doi:10.21149/13552
7. Ellis IO, Humphreys S, Michell M, Pinder SE, Wells CA, Zakhour HD. Guidelines for breast needle core biopsy handling and reporting in breast screening assessment. J Clin Pathol 2004; 57 (9): 897-902. doi:10.1136/jcp.2003.010983

8. Dupont W, Page D. Risk factors for breast cancer in women with proliferative breast disease. N Engl J Med 1985; 312 (3): 146-51. doi:10.1056/NEJM198501173120303
9. Srivastava S, Koay EJ, Borowsky AD, et al. Cancer overdiagnosis: a biological challenge and clinical dilemma. Nat Rev Cancer 2019; 19 (6): 349-58. doi:10.1038/s41568-019-0142-8
10. Migowski A. Estimation of Breast Cancer Overdiagnosis in a U.S. Breast Screening Cohort. Ann Intern Med 2022; 175 (10): W114. doi:10.7326/L22-0273
11. Lee C, Chen LE, Elmore JG. Risk-Based Breast Cancer Screening: Implications of Breast Density. Med Clin North Am 2018; 101 (4): 725-41. doi:10.1016/j.mcna.2017.03.005. Risk-Based
12. Monticciolo DL, Malak SF, Friedewald SM, et al. Breast Cancer Screening Recommendations Inclusive of All Women at Average Risk: Update from the ACR and Society of Breast Imaging. J Am Coll Radiol 2021; 18 (9): 1280-88. doi:10.1016/j.jacr.2021.04.021
13. Kolak A, Kamińska M, Sygit K, et al. Primary and secondary prevention of breast cancer. Ann Agric Environ Med 2017; 24 (4): 549-53. doi:10.26444/aaem/75943
14. de León Carrillo J, Sousa Vaquero J, Alfaro Galán L, Fernández Venegas M. Lesiones premalignas o precursoras de cáncer de mama: aspectos diagnósticos y terapéuticos. Cirugía Andaluza 2012; 23 (1): 13-17. https://www.asacirujanos.com/admin/upfiles/revista/2012/2012-vol23-n1-2-act3.pdf
15. Valerdiz N, Frutos-Arenas FJ, López-García MÁ, de León Carrillo JM, Vieites B. Lesiones mamarias borderline: categorización diagnóstica y manejo. Rev Senol y Patol Mamar 2022; 35 (1): 16-22. doi:10.1016/j.senol.2020.09.010
16. Sapino A, Marchiò C, Kulka J. "Borderline" epithelial lesions of the breast: What have we learned in the past three decades? Pathologica 2021; 113 (5): 354-59. doi:10.32074/1591-951X-374
17. Shaaban AM, Sharma N. Management of B3 Lesions—Practical Issues. Curr Breast Cancer Rep 2019; 11 (2): 83-88. doi:10.1007/s12609-019-0310-6
18. Sheikh S El, Rathbone M, Chaudhary K, et al. Rates and Outcomes of Breast Lesions of Uncertain Malignant Potential (B3) benchmarked against the National Breast Screening Pathology Audit; Improving Performance in a High Volume Screening Unit. Clin Breast Cancer 2022; 22 (4): 381-90. doi:10.1016/j.clbc.2022.02.004
19. Chapa J, An G, Kulkarni SA. Examining the relationship between premalignant breast lesions, carcinogenesis and tumor evolution in the mammary epithelium using an agent-based model. PLoS One 2016; 11 (3): 1-24. doi:10.1371/journal.pone.0152298
20. Flegg KM, Flaherty JJ, Bicknell AM, Jain S. Surgical outcomes of borderline breast lesions detected by needle biopsy in a breast screening program. World J Surg Oncol 2010; 8: 1-6. doi:10.1186/1477-7819-8-78
21. Catanzariti F, Avendano D, Cicero G, et al. High-risk lesions of the breast: concurrent diagnostic tools and management recommendations. Insights Imaging 2021; 12 (1). doi:10.1186/s13244-021-01005-6
22. Rageth CJ, O'Flynn EAM, Pinker K, et al. Second International Consensus Conference on lesions of uncertain malignant potential in the breast (B3 lesions). Breast Cancer Res Treat 2019; 174 (2): 279-96. doi:10.1007/s10549-018-05071-1
23. Lewin AA, Mercado CL. Atypical ductal hyperplasia and lobular neoplasia: Update and easing of guidelines. Am J Roentgenol 2020; 214 (2): 265-75. doi:10.2214/AJR.19.21991
24. Tan E, Arachchi A, Cheng M, Lockie D. Indeterminate (B3) Breast Lesions and the Ongoing Role of Diagnostic Open Biopsy 2021; 2021: 10-14.
25. Obeng-Gyasi S, Ong C, Hwang ES. Contemporary management of ductal carcinoma in situ and lobular carcinoma in situ. Chinese Clin Oncol 2016; 5 (3): 1-14. doi:10.21037/cco.2016.04.02
26. Rusu-Moldovan AO, Radu MG, Gruia MI, Pătroi DN, Mîrza CM, Mihu DAN. The impact of imagistic evaluation of premalignant and malignant lesions of the breast confirmed in histopathological terms. Rom J Morphol Embryol 2019; 60 (4): 1275-83.
27. van Seijen M, Lips EH, Thompson AM, et al. Ductal carcinoma in situ: to treat or not to treat, that is the question. Br J Cancer 2019; 121 (4): 285-92. doi:10.1038/s41416-019-0478-6
28. Wen HY, Brogi E. Lobular Carcinoma In Situ. Surg Pathol Clin 2018; 11 (1): 123-45. doi:10.1016/j.path.2017.09.009
29. Badve S, Gokmen-Polar Y. Ductal carcinoma in situ of breast: Update 2019. Pathology 2019; 52 (6): 563-69. doi:10.1016/j.pathol.2019.07.005.
30. Neal CH, Coletti MC, Joe A, Jeffries DO, Helvie MA. Does digital mammography increase detection of high-risk breast lesions presenting as calcifications? Am J Roentgenol. 2013;201(5):1148-1154. doi:10.2214/AJR.12.10195
31. Thompson AM, Clements K, Cheung S, et al. A prospective, national cohort study of treatment and outcomes for screen-detected ductal carcinoma in situ (DCIS) of the breast. Eur J Cancer. 2018;101(1):210-219. doi:10.1016/j.ejca.2018.06.027
32. McCart Reed AE, Kalinowski L, Simpson PT, Lakhani SR. Invasive lobular carcinoma of the breast: the increasing importance of this special subtype. Breast Cancer Res. 2021;23(1):1-16. doi:10.1186/s13058-020-01384-6
33. Sokolova A, Lakhani SR. Lobular carcinoma in situ: diagnostic criteria and molecular correlates. Mod Pathol. 2021;34:8-14. doi:10.1038/s41379-020-00689-3
34. Clauser P, Marino MA, Baltzer PAT, Bazzocchi M, Zuiani C. Management of atypical lobular hyperplasia, atypical ductal hyperplasia, and lobular carcinoma in situ. Expert Rev Anticancer Ther. 2016;16(3):335-346. doi:10.1586/14737140.2016.1143362

https://doi.org/10.24245/gom.v91i8.8622

35. Hussain M, Cunnick GH. Management of lobular carcinoma in-situ and atypical lobular hyperplasia of the breast - A review. Eur J Surg Oncol. 2011;37(4):279-289. doi:10.1016/j.ejso.2011.01.009
36. Lobato JL, Moreno J, Arriba T, Beiro E, Lopez-Valverde M. Hiperplasia ductal atípica de mama: Correlación de la biopsia percutánea y los resultados de la biopsia quirúrgica. Clin Invest Ginecol Obstet. 2013;40(2):58-61. doi:10.1016/j.gine.2012.02.003
37. Dion L, Racin A, Brousse S, et al. Atypical epithelial hyperplasia of the breast: state of the art. Expert Rev Anticancer Ther. 2016;16(9):943-953. doi:10.1080/14737140.2016.1204916
38. Menes TS, Kerlikowske K, Lange J, et al. Subsequent Breast Cancer Risk Following Diagnosis of Atypical Ductal Hyperplasia on Needle Biopsy. 2018;3(1):36-41. doi:10.1001/jamaoncol.2016.3022.Subsequent
39. Mazzola E, Coopey SB, Griffin M, et al. Reassessing risk models for atypical hyperplasia: age may not matter. Breast Cancer Res Treat. 2017;165(2):285-291. doi:10.1007/s10549-017-4320-7
40. Kader T, Hill P, Rakha EA, Campbell IG, Gorringe KL. Atypical ductal hyperplasia: Update on diagnosis, management, and molecular landscape. Breast Cancer Res. 2018;20(1):1-11. doi:10.1186/s13058-018-0967-1
41. Schiaffino S, Cozzi A, Sardanelli F. An update on the management of breast atypical ductal hyperplasia. Br J Radiol. 2020;93(1110):2-4. doi:10.1259/bjr.20200117
42. Kulka J, Madaras L, Floris G, Lax SF. Papillary lesions of the breast. Virchows Arch. 2022;480(1):65-84. doi:10.1007/s00428-021-03182-7
43. Bavastro M, Monrroy KT, Castiglioni T, Laura A, Levit C. Lesiones papilares malignas de la mama : nuestra experiencia. :9-18.
44. Wei S. Papillary lesions of the breast an update. Arch Pathol Lab Med. 2016;140(7):628-643. doi:10.5858/arpa.2015-0092-RA
45. Bonilla-Sepúlveda ÓA. Lesiones papilares de mama: estudio clínico-patológico y sobre el pronóstico en 144 casos de Medellín, Colombia. 2021;40(2):1-9. doi:doi.org/10.18566/medupb.v40n2.a02
46. Rella R, Romanucci G, Arciuolo D, et al. Multiple Papillomas of the Breast: A Review of Current Evidence and Challenges. J Imaging. 2022;8(7). doi:10.3390/jimaging8070198
47. Izquierdo Sanz M, Modolell Roig A. Lesiones Premalignas y Preinvasoras En Patología Mamaria. Generalidades y Clasificación.; 2015.
48. Nakhlis F. How Do We Approach Benign Proliferative Lesions? Curr Oncol Rep. 2018;20(4). doi:10.1007/s11912-018-0682-1
49. Sherwell-Cabello S, Maffuz-Aziz A, Domínguez-Reyes C, Peralta-Casillo G, Cavazos-García R, Rodríguez-Cuevas S. Cicatriz radial y su asociación con carcinomas mamarios: Experiencia en una institución privada de enfermedades de la mama. Ginecol Obstet Mex. 2016;84(10):621-629.
50. Beatrice A, Zanon B, Gabriela A, et al. Underestimation Rate in the Percutaneous Diagnosis of Radial Scar / Complex Sclerosing Lesion of the Breast : Systematic Review Taxa de subestimação no diagnóstico percutâneo de cicatriz radiada / lesão esclerosante complexa da mama : Revisão sistemática. Published online 2022:67-73.
51. Trombadori CML, D'Angelo A, Ferrara F, Santoro A, Belli P, Manfredi R. Radial Scar: a management dilemma. Radiol Medica 2021; 126 (6): 774-85. doi:10.1007/s11547-021-01344-w
52. Cohen MA, Newell MS. Radial scars of the breast encountered at core biopsy: Review of histologic, imaging, and management considerations. Am J Roentgenol 2017; 209 (5): 1168-1177. doi:10.2214/AJR.17.18156
53. Chen YAL, Chen JIAJ, Chang CAI, Gao YI. Sclerosing adenosis : Ultrasonographic and mammographic findings and correlation with histopathology. Published online 2017: 157-162. doi:10.3892/mco.2016.1108
54. Winham SJ, Mehner C, Heinzen EP, et al. NanoString-based breast cancer risk prediction for women with sclerosing adenosis. Breast Cancer Res Treat 2017; 166 (2): 641-50. doi:10.1007/s10549-017-4441-z
55. Gity M, Arabkheradmand A, Taheri E, Shakiba M, Khademi Y, Bijan B. Breast Cancer Magnetic Resonance Imaging Features of Adenosis in the Breast 2015; 18 (2): 187-94.
56. Towne WS, Michaels AY, Ginter PS. Mucocele-like Lesion of the Breast Diagnosed on Core Biopsy Histologic and Clinical Analysis of 78 Cases With Focus on Features Associated With Upgrade. Arch Pathol Lab Med 2022; 146 (2): 213-19. doi:10.5858/ARPA.2020-0497-OA
57. Meares AL, Frank R, Degnim A, Vierkant R, Frost M, Hartmann L. Mucocele-Like Lesions of the Breast: Clinical Outcome and Histological Analysis of 102 Cases. Hum Pathol Case Reports 2016; 49 (1): 33-38. doi:10.1016/j.humpath.2015.10.004.
58. Wang J, Simsir A, Mercado C, Cangiarella J. Can core biopsy reliably diagnose mucinous lesions of the breast? Am J Clin Pathol 2007; 127 (1): 124-27. doi:10.1309/DTDQM-4C7X8ENDQ0X
59. Kim G, Bahl M. Assessing Risk of Breast Cancer: A Review of Risk Prediction Models. J Breast Imaging 2021; 3 (2): 144-55. doi:10.1093/jbi/wbab001
60. Mokhtary A, Karakatsanis A, Valachis A. Mammographic Density Changes over Time and Breast Cancer Risk : A Systematic Review and Meta-Analysis. Cancers (Basel) 2021; 13 (4805). doi:10.3390/cancers13194805
61. Bell RJ. Mammographic density and breast cancer screening Mammographic density and breast cancer screening. Climacteric 2020; 0 (0): 1-6. doi:10.1080/13697137.2020.1785418
62. Shaghayeq S, Pinku N. An overview of mammographic density and its association with breast cancer. Breast Cancer 2018; 25 (3): 259-67. doi:10.1007/s12282-018-0857-5