

A. Llombart-Bosch,
A. Ruiz Saurí

Carcinoma *in situ* de mama: Tipos histológicos y propuesta de clasificación*

In situ carcinoma of the breast: Histologic types and proposed classification

SUMMARY

A study was made of current problems with ductal carcinoma in situ (DCIS) and lobular carcinoma in situ (LCIS) because the generalized use of high-definition mammography and prevention and screening campaigns for breast cancer have greatly increased the number of diagnoses of these lesions. Given the biological and histological heterogeneity of these two types of lesion and within each category (various microscopic subtypes of carcinoma in situ can be differentiated), an update in the classification of carcinoma in situ of the breast is proposed. The morphologic criteria used were changes in lobular or ductal architectural, presence of necrosis in the tumor focus, cytologic types and differentiation, and the rate of cell division. The proposed classification is:

- A. Ductal carcinoma *in situ*:
 1. Comedo type Ca. (comedocarcinoma).
 2. Non-comedo type Ca.
 - 2.1. Differentiated Ca.
 - 2.2. Moderately differentiated Ca.
 - 2.3. Poorly differentiated Ca.
 3. Atypical ductal hyperplasia. Carcinoma *in situ*.
- B. Lobular carcinoma *in situ*:
 1. Differentiated cell Ca.
 2. Anaplastic cell Ca.
 3. Mucosecretory cell Ca.
 4. Atypical lobular hyperplasia. Carcinoma *in situ*.

Other biological approaches to the study of noninvasive breast carcinoma are commented on, such as the study of peritumoral neovascularization, DNA content, and cytogenetic studies.

Palabras clave

Carcinoma ductal, Carcinoma lobulillar in situ.

Key words

Ductal carcinoma, Lobular in situ carcinoma.

Departamento de Patología.
Hospital Clínico Universitario.
Facultad de Medicina.
Universidad de Valencia.

* Con ayuda de la Junta Provincial
de la AECC y del Instituto
Valenciano de Oncología (IVO).
Valencia.

INTRODUCCION

En esta última década ha surgido un creciente interés por las lesiones incipientes de la glándula mamaria,

especialmente por el carcinoma ductal *in situ* (DCIS), así como por el carcinoma lobulillar *in situ* (LCIS). Ello ha sido debido fundamentalmente al uso generalizado de mamografías con alta definición, así como al

desarrollo de campañas de prevención y diagnóstico precoz del cáncer de mama en la mujer entre 45 y 65 años. De este modo en algunos centros esta forma de patología alcanza en el momento presente hasta un 15-20% de todos los cánceres de mama detectados (Holland et al., 1990, 1992). Si bien las microcalcificaciones aparecen también en procesos benignos, pueden, sin embargo, ofrecer bajo determinadas formas de agrupación una morfología suficientemente específica como para considerar la existencia de un cáncer *in situ* o una displasia avanzada. Obviamente ello ocurre sin la presencia de masa tumoral.

La atención que se dirige hacia el DCIS (carcinoma ductal *in situ*) y LCIS (carcinoma lobulillar *in situ*) nace de la heterogeneidad histológica, biológica y clínica de ambos procesos tanto en su origen (ductos y lobulillos) como en su agresividad biológica y/o asociación con procesos displásicos que pueden inducir a confusión diagnóstica. Ello, además, ha condicionado una terminología variada, de forma que se están utilizando diferentes términos para identificar análogas alteraciones microscópicas: así, la ADASP (Asociación de Chairman del Departamento de Patología en Estados Unidos) señala que si bien la mayoría de los casos de carcinoma *in situ* son reconocidos por los patólogos expertos en la materia, existen, sin embargo, lesiones frontera (*borderline*) de más difícil diagnóstico, donde varían los criterios para distinguir entre un LCIS o un DCIS. En consecuencia, hay que aceptar la existencia de un cierto grado de variabilidad diagnóstica dentro de unos límites, incluso entre los distintos grupos de patólogos expertos en este tema.

A este problema se suma la heterogeneidad biológica e histológica no sólo del LCIS frente al DCIS, sino también dentro de cada uno de ellos en donde cabe diferenciar varios subtipos microscópicos de carcinomas *in situ*. En consecuencia debemos reconocer que los métodos tradicionales de clasificación histológica no son totalmente satisfactorios y que por ello se impone la necesidad de nuevos criterios que permitan una aproximación más exacta a éstas, adecuándose mejor a la biología y clínica de la enfermedad (Arnesson, 1989; McCormick et al., 1991, y Solin et al., 1993).

El criterio morfológico más ampliamente utilizado se basa en las modificaciones arquitectónicas lobulillares o ductales, así como en la presencia de necrosis dentro del foco de malignización (unido o no a la presencia de microcalcificaciones). A ello se debe

añadir el grado de tipo citológico particularmente referido al análisis de su morfología, a la polarización de los núcleos y a su estructuración interna. Ello, junto con la actividad divisional (presencia de mitosis aberrantes junto con otras típicas), ofrecen la base morfológica más objetiva para poder diferenciar entre benignidad (displasia) y malignidad (carcinoma) (Silverstein et al., 1992, y Bellamy et al., 1993).

La división del DCIS en 2 grandes grupos: DCIS comedón y DCIS no comedón, ha ganado progresiva generalización, si bien no parece estar suficientemente adecuada a la biología tumoral (Lagios, 1990). Recientemente se ha propuesto una nueva clasificación del DCIS en 3 grandes grupos (Holland et al., 1994): bien diferenciado, moderadamente diferenciado y pobremente diferenciado. En este último grupo se incluirían los carcinomas en comedón y con necrosis abundantes, mientras que en el grupo bien y moderadamente diferenciado quedarían el resto de carcinomas *in situ*. Posiblemente las displasias ductales floridas atípicas (hiperplasia ductal atípica) entrarían también dentro del grupo de carcinomas bien diferenciados, lo cual justificaría el concepto de «neoplasia ductal» como extensión del ya conocido de «neoplasia lobulillar» (Schnitt et al., 1992).

Existe un acuerdo generalizado de que la clasificación del carcinoma *in situ* se debe basar tanto en criterios arquitectónicos como también en base a los trastornos celulares con expresión a nivel del núcleo y de los marcadores citoplásmicos. La presencia de necrosis extensa o focal, así como de microcalcificaciones laminares o groseras, deben ser elementos complementarios para el diagnóstico histológico (Holland et al., 1994).

Basándonos en estos 2 criterios (arquitectura y citología) proponemos establecer los siguientes tipos histológicos de Ca. *in situ*.

Carcinoma ductal in situ

1. Ca. tipo comedón (comedocarcinoma).
2. Ca. tipo no comedón:
 - 2.1. Ca. bien diferenciado.
 - 2.2. Ca. moderadamente diferenciado.
 - 2.3. Ca. pobremente diferenciado.
3. Hiperplasia ductal atípica. Carcinoma *in situ*.

Carcinoma lobulillar in situ

1. Ca. de células bien diferenciadas.
2. Ca. de células anaplásicas.

3. Ca. de células mucosecretoras.
4. Hiperplasia lobulillar atípica. Carcinoma *in situ*.

Quedarían de esta forma diferenciados varios grupos con una personalidad propia como es no sólo el DCIS y LCIS, sino también dentro del primero, el comedocarcinoma, separándolo del resto de tumores. También el concepto de «hiperplasia ductal atípica Ca. *in situ*» se podría incluir como una entidad clinicopatológica con personalidad propia al igual que se haría con la «Hiperplasia lobulillar atípica. Ca. *in situ*». En estos últimos casos, en tanto en cuanto no podamos diferenciar con criterios seguros la situación límite benigna-maligna, más vale utilizar el viejo aserto de Halban: «Nicht krebs aber besser heraus» (no es cáncer, pero mejor quitarlo). También parece evidente que este límite o frontera ha de ser clarificado con una tecnología complementaria a la histología convencional como es la detección de alteraciones del contenido en DNA, fracción proliferativa, marcadores de ciclo celular, expresión de receptores de estrógenos y progesterona, así como desenmascaramiento de receptores proliferativos o expresión génica alterada (Van der Vijver et al., 1990; Barnes et al., 1992, y D'Malley et al., 1994).

Seguidamente vamos a analizar los criterios microscópicos más significativos que acompañan a cada uno de estos tipos tumorales.

CARCINOMA DUCTAL *IN SITU*

1. Carcinoma en comedón (Page et al., 1982)

La neoplasia aparece aislada formando pequeño tumor de bordes imprecisos o en pequeña agrupación, con microcalcificaciones lineales, granulares o ramificadas groseras dentro de una glándula fibrosa anacarada-blanquecina. Estas microcalcificaciones son detectables por su carácter rugoso y granujiento en la sección utilizando material no fijado.

Microscópicamente las microcalcificaciones ocupan el interior de los conductos galactofóricos que aparecen distendidos y con contornos redondeados o elongados, pero variando su diámetro. Llama la atención cómo el material que ocupa el centro del conducto está necrosado y con microcalcificaciones groseras, tanto por su forma como por su tamaño.

Elas no tienen un carácter laminar y sus límites son imprecisos, sin entrar en contacto con las células neoplásicas de las que quedan separadas por una franja ópticamente vacía de células necrosadas.

Bordeando el ducto, irregularmente distendido, se agrupan varios estratos de células neoplásicas sin polarización y sin orientación alguna. Los estratos son artificiales, pudiendo tener disposición compacta o formar pseudoalvéolos de luces irregulares. La extensión de la lesión debe afectar a 2 o más ductos vecinos, pudiendo ser de un diámetro variable entre 2-4 mm.

Los núcleos carentes de orientación tienen tamaños heterogéneos, asociándose con células grandes y polinucleación. Hay frecuentes mitosis con disposición tri/multipolar o con carácter abortivo y con pérdidas cromosómicas. La muerte celular se produce por apoptosis y hay fagocitosis de restos celulares por las propias células neoplásicas en forma de empiripolesis.

En algunos ductos el componente celular es muy abundante, llegando a dar una apariencia sólida; sin embargo, ello contrasta con otros conductos que aparecen desnudos ocupando su centro debries celulares calcificados o no. Es llamativo el que estos conductos malignizados presentan duplicación de la membrana basal con signos de hialinosis (depósitos de proteínas), así como con una respuesta inflamatoria por infiltración periductal de células redondas; sin embargo, falta la invasión estrómic y la ruptura completa o focal de las basales (figs. 1 A y B).

La citología por aspiración con aguja fina en estos tumores es equiparable a la vista en las formas invasoras y se caracteriza por ser frotis muy suicios con restos nucleares y polimorfismo marcado de los núcleos desnudos. Hay agrupaciones groseras de nidos celulares con disposición tridimensional. Es elevada la presencia de macrófagos y células espumosas.

La extensión lobulillar en las zonas vecinas al tumor es relativamente frecuente. También puede haber extensión por los conductos galactoforos principales y producirse focos de enfermedad de Paget del pezón.

2. Carcinoma no comedón (Betwill et al., 1978)

Este epígrafe agrupa un variado número de patrones microscópicos que alcanzan individualidad pro-

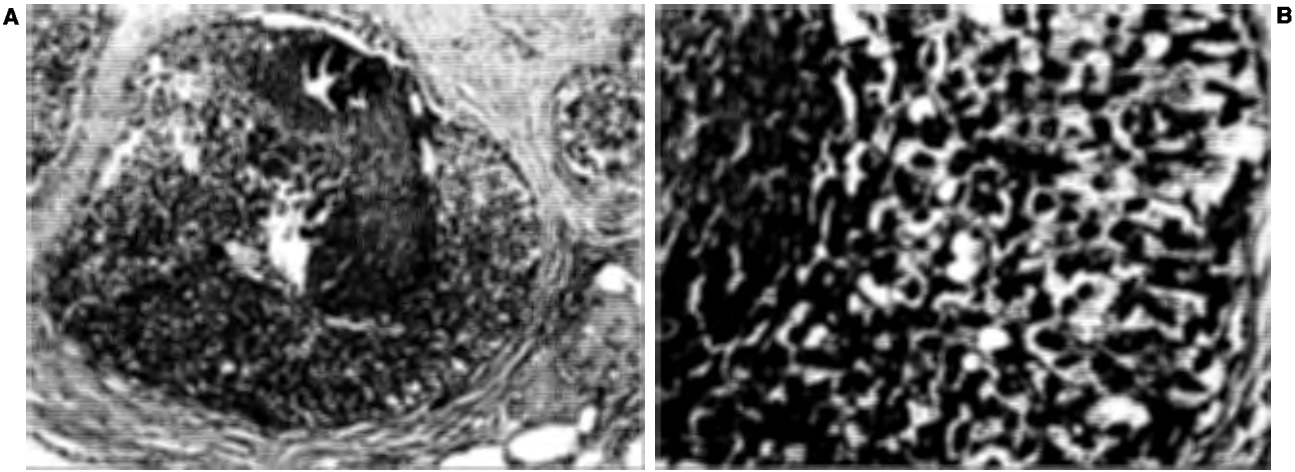


Fig. 1. A: Carcinoma ductal tipo comedón, con patrón sólido. Obsérvese la necrosis central y un pequeño grupo de calcificación (HE, 2,5x.). B: Carcinoma intraductal tipo comedón. Detalle de la anterior donde se observa el patrón sólido, pobremente diferenciado y anaplásico, con una banda central eosinófila de necrosis (HE, 40x.).

pia o se asocian a una displasia proliferativa florida de los mismos conductos. También es posible verlos acompañando a papilomas intraductales o a una papilomatosis múltiple.

Consideramos aquí exclusivamente el grupo de neoplasias que no se inician sobre un foco de displasia proliferativa, ya que este otro grupo de tumores los consideramos independientemente. El tamaño de la lesión debe considerar la afectación de 2 o más conductos galactofónicos o una extensión semejante de 2-4 mm.

2.1. *Carcinoma no comedón pobremente diferenciado*

La lesión ductal proliferativa atípica causa una distensión irregular y variable de los ductos galactofóricos cuya superficie interna aparece ocupada por células distribuidas en pseudopapilas o con apariencia cribiforme (pseudorosetas) incluso asociadas entre sí (figs. 6 A y B). Cuando forman papilas éstas son numerosas, cortas, aisladas o confluentes con apariencia mamelonada y sobre todo irregular, variando en

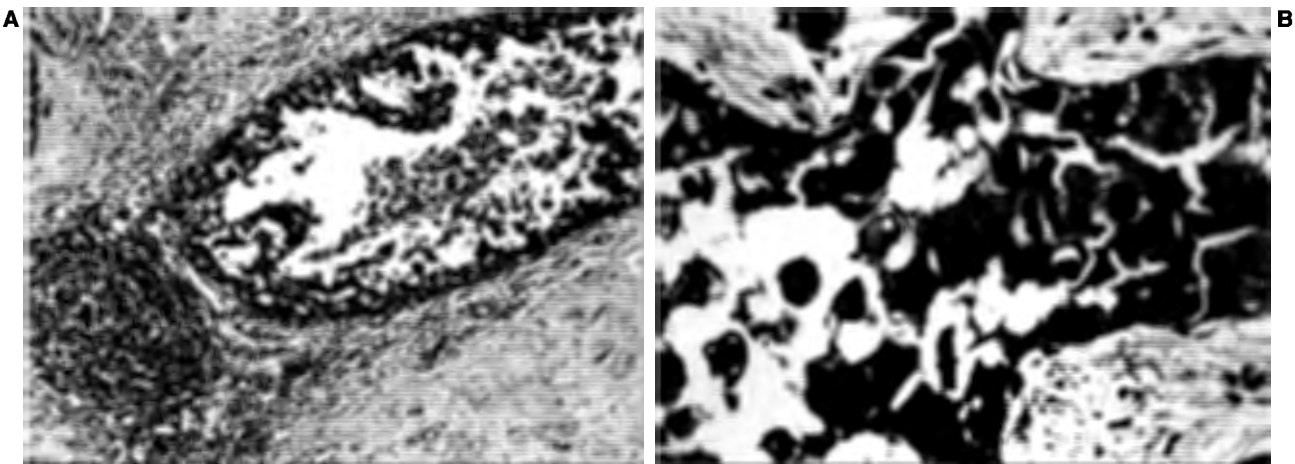


Fig. 2. A: Carcinoma intraductal, no comedón, pobremente diferenciado, mostrando patrón papilar y pequeña zona de necrosis central (HE, 2,5x.). B: Carcinoma intraductal, no comedón. Detalle de la anterior donde se observa una papila formada por células indiferenciadas y anaplásicas. (HE, 40x.).

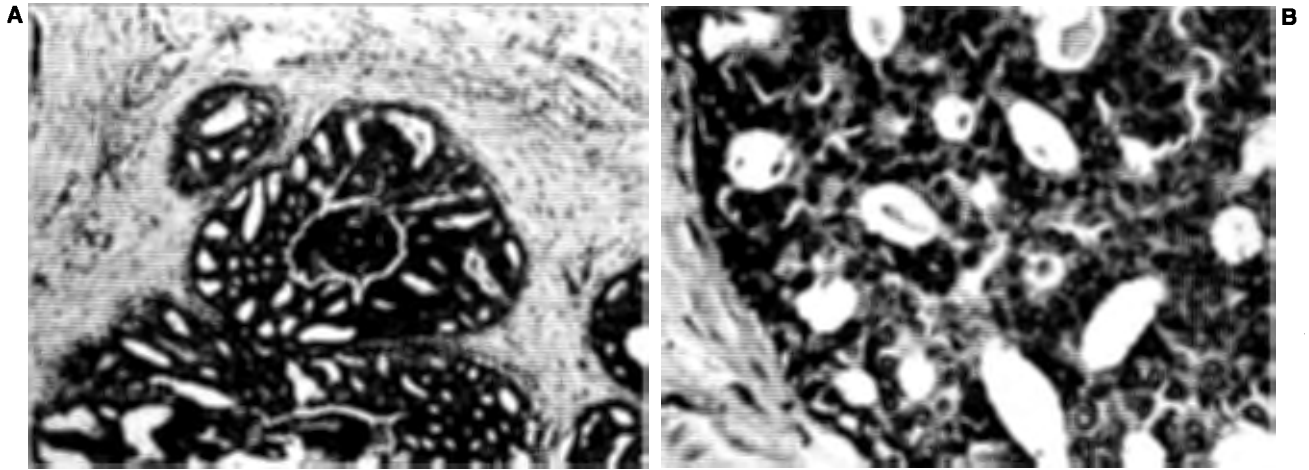


Fig. 3. A: Carcinoma intraductal, no comedón, moderadamente diferenciado, mostrando una pequeña zona central de necrosis (HE, 2,5x.). B: Carcinoma intraductal, no comedón, moderadamente diferenciado. Detalle de la anterior, en el que las células se ordenan formando un patrón acinar con menor atipia (HE, 40x.).

tre una proyección a la otra (figs. 5 A y B). Pueden unirse y formar arcos o adquirir carácter sólido (figs. 7 A y B). También el interior de estas grandes luces pueden estar atravesadas por bandas celulares aisladas que carecen de soporte conectivo de sostén.

La citología es tan atípica como la del comedocarcinoma. Hay ausencia de polaridad nuclear. Existen marcados pleomorfismos y las mitosis son abundantes. Hay numerosos signos de apoptosis. También estas células necrosadas y picnóticas se desprenden en el interior de la luz y ocupan su centro, formando un

magma necrosado y con participación macrofágica. Aquí también pueden aparecer microcalcificaciones irregulares y groseras. Finalmente la lesión puede extenderse a lobulillos, incluso alcanzar varios lobulillos y ductos. Tampoco es descartable la posible multicentricidad de esta variante tumoral (figs. 2 A y B).

La FNAC es muy semejante a la descrita en el comedocarcinoma *in situ*. De hecho no existen criterios citológicos diferenciables, atendido que en muchos casos el grado de polimorfismo y atipia nuclear es muy elevado.

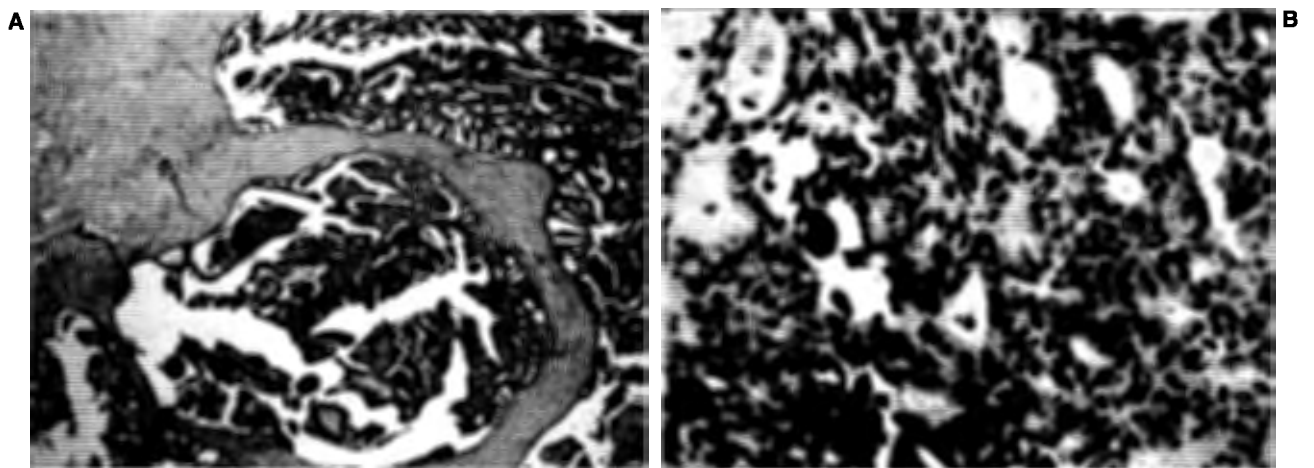


Fig. 4. A: Carcinoma intraductal, no comedón, en transición de moderado a bien diferenciado, mostrando un patrón cribiforme (HE, 2,5x.). B: Carcinoma intraductal, no comedón. Detalle de la anterior. Obsérvese el patrón cribiforme y una microcalcificación (HE, 40x.).

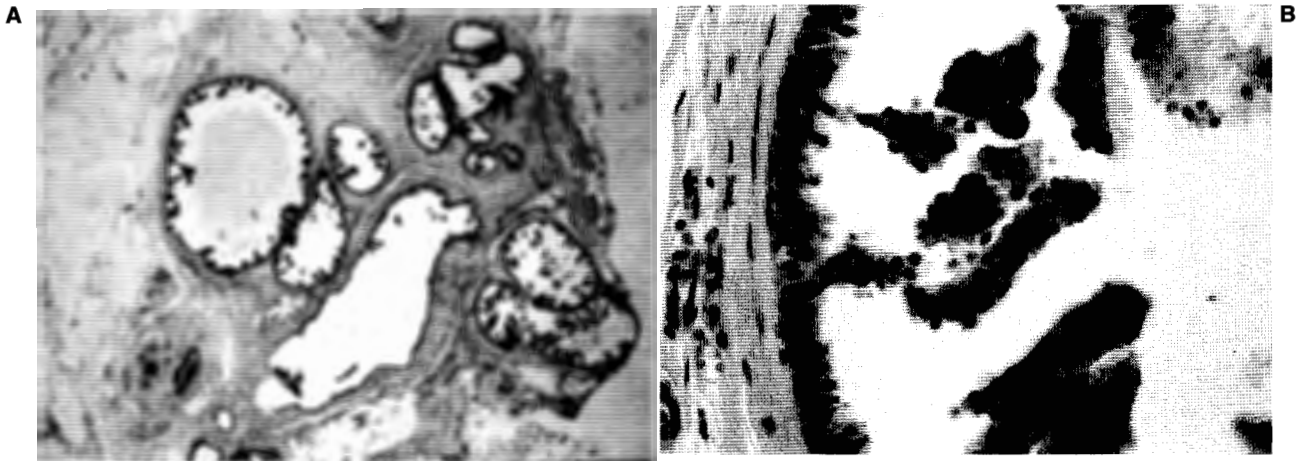


Fig. 5. A: Carcinoma intraductal, no comedón, de tipo micropapilar. Obsérvese gran cantidad de ductos dilatados y tapizados por pequeñas proyecciones micropapilares (HE, 2,5x.). B: Carcinoma intraductal, no comedón, de tipo micropapilar. Detalle de la anterior, donde se observan las proyecciones micropapilares con células poco atípicas y una microcalcificación (HE, 40x.).

Desgraciadamente carecemos de criterios citológicos objetivos para poder distinguir una neoplasia *in situ* de otra inicialmente invasora.

2.2. Carcinoma no comedón moderadamente diferenciado

Como ocurre en otros tipos de lesiones neoforativas el grado intermedio corresponde a un patrón mixto entre las formas pobremente diferenciadas y las mejor diferenciadas. Este patrón exclusivamente

microscópico se soporta esencialmente en el criterio citológico de variaciones nucleares en la forma, el tamaño y las irregularidades de su superficie. También la organización cromatínica es grosera y el número y tamaño de nucléolos está aumentado.

La apoptosis está limitada a aisladas células, mientras que la necrosis está ausente o se presenta en forma de grumos y detritus celulares intraluminales raramente calcificados. Puede existir reacción inflamatoria y las membranas basales también tienen condensación hialina.

Un criterio frecuente en estas células malignas es la

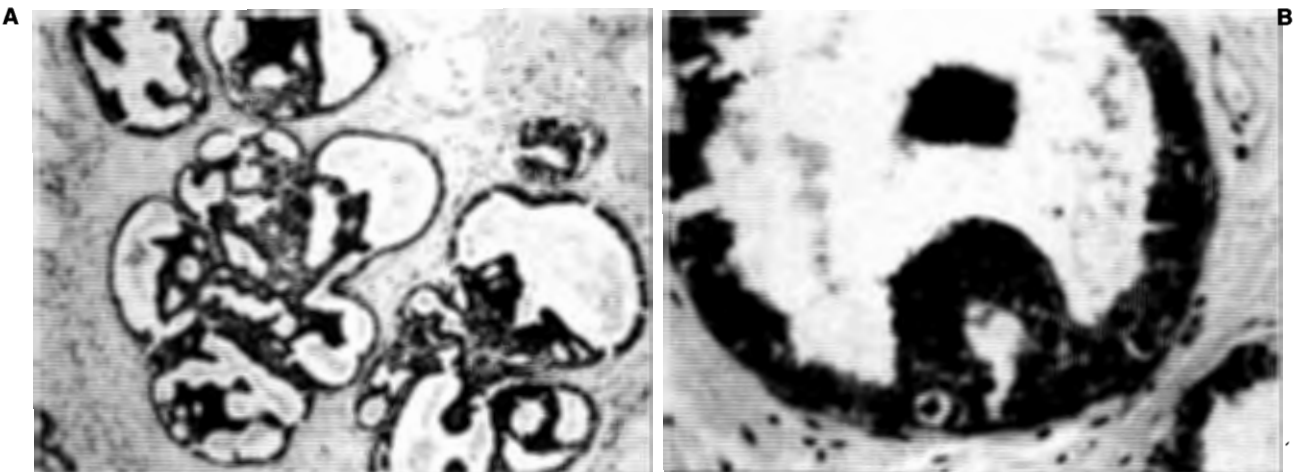


Fig. 6. A: Carcinoma intraductal, no comedón, tipo clinging-carcinoma (HE, 2,5x.). B: Carcinoma intraductal, no comedón, tipo clinging-carcinoma. Detalle de la anterior, en el que se observa la presencia de un arco romano (HE, 40x.).

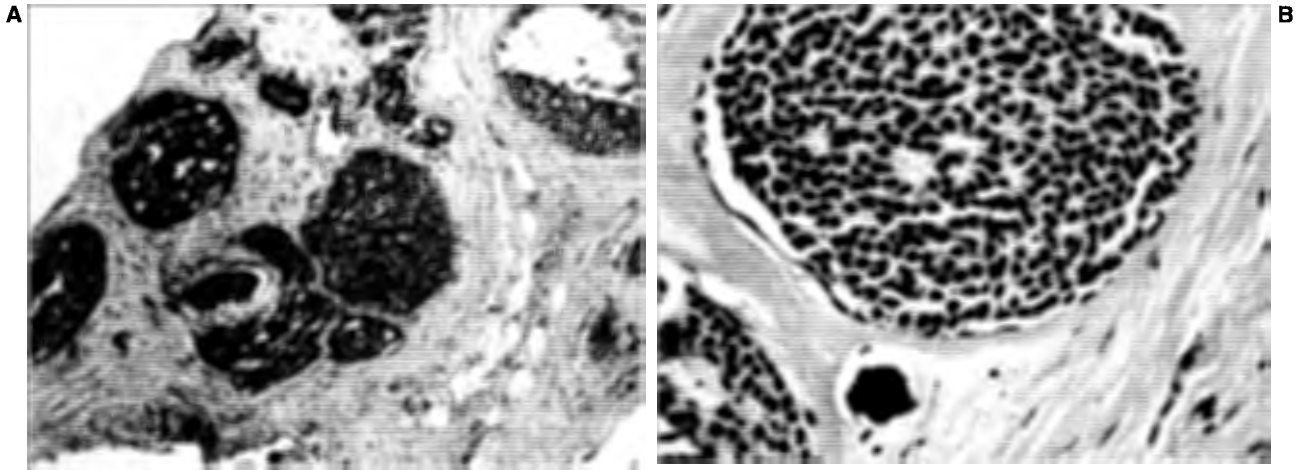


Fig. 7. A: Carcinoma intraductal, no comedón, de tipo sólido, bien diferenciado (HE, 2,5x.). B: Carcinoma intraductal, no comedón, de tipo sólido, bien diferenciado. Detalle de la anterior en la que se observa un ducto dilatado y relleno de células bien diferenciadas con muy escasas atipias (HE, 40x.).

pérdida de la polaridad nuclear, con orientación caprichosa bien configurando pseudoluces o papilas con un grosor y unos bordes imprecisos.

La arquitectura del tumor puede semejar a la ya descrita en la variante pobremente diferenciada, pero también a la forma bien diferenciada: los ductos distendidos se rellenan parcialmente por nidos o bloques de células neoplásicas. Las microcalcificaciones incluidas en la luz de los conductos adoptan un aspecto más elaborado con figuras laminares y estratiformes tipo cuerpos de psamoma (figs. 3 A y B).

En esencia, debemos considerar a esta variante tumoral en base a una citología menos agresiva que la anterior, así como con una arquitectura más organoide y mejor conservada.

2.3. Carcinoma no comedón bien diferenciado

La arquitectura varía considerablemente dentro de este grupo, pudiéndose iniciar sobre un papiloma intraductal o bien ser expresión de una micropapilomatosis difusa malignizada de los conductos galactofóricos.

Las formas intermedias son las cribiformes (en rosetas), micropapilares o bien el clinging carcinoma descrito por Azzopardi. Por tanto, la arquitectura varía desde pequeñas microproyecciones en ductos distendidos a formas de crecimiento en arco romano, disposición cribosa o incluso sólida y compacta, pero sin signos de necrosis. El tipo micropapilar debe tener

una atención especial atendida su tendencia a la multicentricidad afectando varios segmentos mamarrios.

Basados en esta variada histología cada uno de estos tipos puede recibir una denominación específica más acorde con su configuración microscópica: Ca. micropapilar, Ca. criboso, Ca. clinging, Ca. sólido, etc.

El segundo aspecto a considerar es la distribución celular y su grado de polarización dentro de los conductos galactofóricos.

La citología es homogénea y regular en cierto modo «blanda». Esto atañe al patrón nuclear y a su grado de polarización *versus* orientación en los nidos tumorales. La distribución celular es bastante regular y homogénea, con contactos netos. Los núcleos redondos u ovals poseen una gran semejanza con los presentes en las células ductales hiperplásicas, y de hecho son superponibles a una displasia proliferativa con atipias (figs. 4 A y B).

Esto entraña una dificultad añadida cuando el patrón arquitectónico corresponde a una displasia atípica, pero es más fácil si la transformación se produce dentro de una glándula aislada sin displasias asociadas.

Por ello en este subtipo de tumor es importante reconocer la arquitectura como elemento base del diagnóstico. En algunos casos la lesión maligna aparece como consecuencia de la transformación maligna de un papiloma intraductal único de los grandes ductos, viéndose focos aislados provistos de una

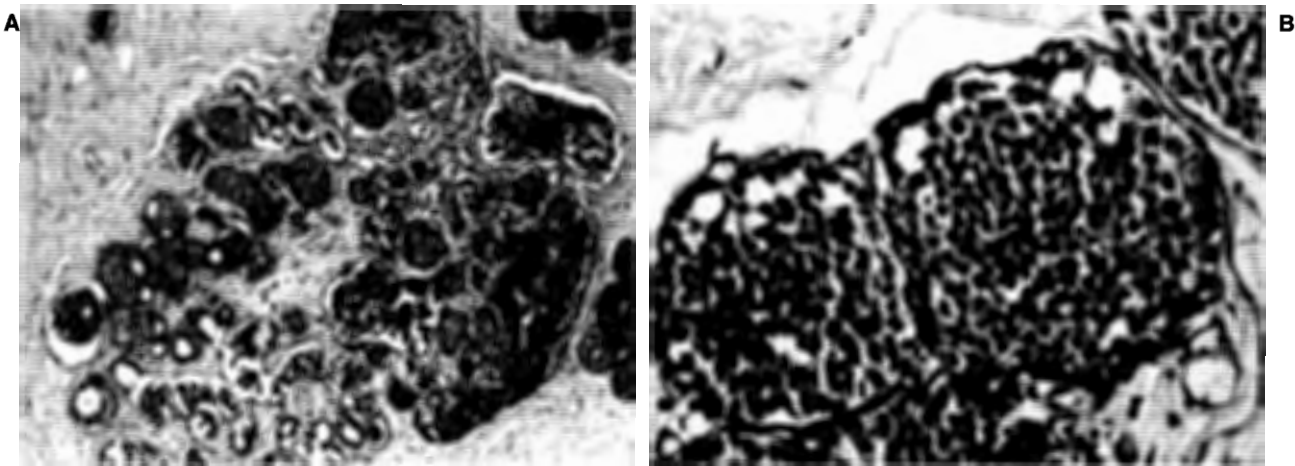


Fig. 8. A: Carcinoma lobulillar *in situ*. Obsérvese los acinos lobulillares distendidos y ocupados por células neoplásicas (HE, 2,5x.). B: Carcinoma lobulillar *in situ*. Detalle de la anterior. Obsérvese un acino lobulillar distendido y ocupado por células, mostrando una morfología en «saco de perdigones» (HE, 40x.).

mayor desdiferenciación y con pérdida de la polaridad nuclear. También las necrosis son muy limitadas, mientras que las microcalcificaciones adoptan un patrón microgranular confluyente pero ordenado.

Aunque aparecen focos aislados de apoptosis, ellos son extremadamente aislados y se desprenden dentro de la luz del conducto junto con los restos de microcalcificaciones y macrófagos acompañados de células espumosas. La citología aspirativa con aguja fina es problemática y puede producir falsos negativos, ya que se confunden con células displásicas con atipias leves o incluso con el fibroadenoma/papiloma intraductal rico en células.

CARCINOMA LOBULILLAR *IN SITU*

(Rosen et al., 1993, y Eusebi et al., 1994)

Frente al posible diagnóstico mamográfico gracias a las microcalcificaciones del DCIS, el LCIS no tiene una morfología radiológica específica. En numerosas ocasiones el LCIS aparece como masa o fragmento tisular normal o bien asociándose a displasia mamaria o incluso a fibroadenomas. Las microcalcificaciones no son patognomónicas de este proceso, aunque pueden encontrarse en algunas ocasiones. Por tanto, la mamografía no es un método selectivo para el diagnóstico de este tipo de neoplasia.

Además su conocida tendencia por la bilateralidad (30-40%) condiciona la indicación de una biopsia en

la glándula mamaria contralateral en el supuesto diagnóstico de una tumoración en una de ellas. A ello se une la multicentricidad del proceso en la misma glándula, proceso que puede alcanzar hasta un 60% de las pacientes.

Por tanto, multicentricidad, bilateralidad y asociación con otros tipos de patología glandular hacen del LCIS un proceso muy distinto al antes estudiado DCIS.

La histología de esta neoplasia se expresa especialmente a nivel de los ductos terminales específicamente sobre las unidades terminales ducto-lobulillares. Las células neoplásicas reemplazan a las normales y causan dilatación de acinos, así como de los conductos intralobulillares, mientras que su interior aparece masivamente ocupado por células neoplásicas recordando pequeños sacos llenos de canicas sin dejar estructuras lumbales libres, careciendo de polaridad nuclear y mostrando actividad divisional. Hay signos aislados de necrosis, empiropolesis y apoptosis (figs. 8 A y B).

Se han introducido métodos cuantitativos para tratar de diferenciar el LCIS de la hiperplasia lobulillar atípica, indicándose un determinado número de lobulillos afectados como mínimo para aceptar la existencia de un LCIS. Se habla de la necesaria presencia de 2 unidades lobulillares afectas, como mínimo, para aceptar la malignización de la hiperplasia lobulillar atípica en un LCIS (Rosen y Oberman, 1993). Cuando esta extensión es menor, cabría aplicar el término

propuesto de «Hiperplasia lobulillar atípica. Carcinoma *in situ*».

Una característica importante es la clonalidad celular del LCIS no presente en la hiperplasia atípica. Esta clonalidad viene asociada a pérdida de adhesividad citoplásmica: las células se independizan unas de otras perdiendo su homogeneidad y cohesión. Ello produce falsas luces intralobulillares con contornos imprecisos y límites irregulares.

La citología puede ser variada, lo cual permite subagrupar el LCIS en 3 grupos:

- Células bien diferenciadas (A de Hagensen).
- Células anaplásicas (B de Hagensen).
- Secretoras de moco.

La diferencia depende del grado de irregularidad y pleomorfismo nuclear, distribución de la cromatina, tamaño nuclear, irregularidades de la superficie nuclear y nucléolos prominentes. Estos factores son relativamente homogéneos y ordenados en el patrón A, mientras que en el patrón B se caracterizan por su irregularidad y variable representatividad citológica, pudiendo semejar la citología de un carcinoma intraductal.

Además en algunos casos existen vacuolas citoplásmicas con relleno de moco que se tiñen por el azul Alcian-PAS, e incluso en casos extremos tienen contornos en anillo de sello.

Además el LCIS se puede extender hacia el árbol ductal extralobulillar dando imágenes aserradas y pagetoides. También ha sido descrito LCIS en asociación a displasias proliferativas de la mama, en cuyo caso es confundible una hiperplasia lobulillar atípica con un LCIS, pudiéndose asociar ambas lesiones.

Todas estas imágenes pueden aparecer con una menor expresividad citohistológica en la mujer menopáusica en la que ha establecido previamente una atrofia lobulillar y ductal.

Aunque no es técnicamente muy útil, la microscopía electrónica confirma la presencia de atipias nucleares, pérdida de polaridad citoplásmica, desaparición de células mioepiteliales, así como irregularidad en los contactos intercelulares. También hay frecuentes células en picnosis y apoptosis. Es típico de estos hallazgos la presencia de luces celulares intracitoplásmicas provistas de microvellosidades y con material de secreción. Estas luces también aparecen por confluencia de varios polos apicales o laterales de células vecinas.

OTRAS APROXIMACIONES BIOLÓGICAS AL ESTUDIO DEL CARCINOMA NO INVASOR DE MAMA

Un gran número de estudios se están llevando a cabo con objeto de aproximarse mejor al análisis de la biología de estas neoplasias y a su posible transformación maligna (Bobrow et al., 1994).

La *neovascularización* alrededor del tumor, medida en función del número de capilares neoformados en los focos de DCIS, varía considerablemente, siendo más abundante en el tipo de Ca. en comedón que en el resto de no comedocarcinomas. El DCIS produce VPF, factor de angiogénesis, que motiva el aumento de la neogénesis capilar visible en los tipos de comedocarcinoma (Recht et al., 1994). También se ha visto una mayor expresión de *C-erb B-2* en las células de los comedocarcinomas junto con un aumento de las mutaciones del gen *p-53*, tanto a nivel inmunohistoquímico como mediante PCR amplificación de los exones 5, 6 y 7 y secuenciación posterior por SSCP «single strand conformational polymorfism»; sin embargo, otras alteraciones génicas halladas en el Ca. invasor no han podido ser evidenciadas en los tumores *in situ* como ocurre con la sobreexpresión de *c-myc* o del receptor del EGF.

Los estudios *citogenéticos* del DCIS y LCIS no han producido hasta la fecha resultados esperanzadores, ya que las anomalías cromosómicas visibles en el DCIS se han visto también en el Ca. ductal invasor, pero también en procesos proliferativos benignos, así como fibroadenomas. Tampoco existen estudios comparativos suficientes en el momento actual para distinguir entre un DCIS comedón y no comedón.

Los estudios mediante *análisis de imagen* para determinar el contenido en ADN en el DCIS demuestran que existe una distribución de ADN entre diploide y aneuploide, predominando esta última, sobre todo en los casos de carcinoma *in situ* asociados a carcinoma infiltrante (Carpenter et al., 1987; Erhardt et al., 1987; Ericson, 1992). En un estudio realizado por nosotros encontramos que los casos de DCIS de tipo comedón fueron aneuploides, mientras que la mayoría de casos de tipo comedón fueron diploides (Ruiz Sauri, 1993).

En cuanto al contenido en ADN del LCIS se demuestra que existe un mayor predominio de casos diploides sobre los aneuploides (Ludwig et al., 1973), pero que no es distinguible de los casos de hiperpla-

sia lobulillar con atipia, quienes muestran similares resultados (Ruiz Sauri et al., 1994), por lo que el estudio del contenido en ADN no puede considerarse como concluyente para un diagnóstico diferencial exacto.

RESUMEN

Se estudia la problemática actual del carcinoma *in situ* (DCIS) y del carcinoma lobulillar *in situ* (LCIS), ya que debido al uso generalizado de mamografías de alta definición y al desarrollo de las campañas de prevención y diagnóstico precoz del cáncer de mama el diagnóstico de estas lesiones ha aumentado considerablemente. Debido a que existe una gran heterogeneidad biológica e histológica no sólo entre estos dos tipos de lesiones, sino dentro de cada una de ellas, en donde se pueden diferenciar varios subtipos microscópicos de carcinoma *in situ*, se propone una clasificación más actual de estas lesiones. Los criterios morfológicos utilizados han sido las modificaciones arquitecturales lobulillares o ductales, la presencia de necrosis dentro del foco de malignización, el grado y tipo citológico y el estudio de la actividad divisional. Basados en estos criterios, se propone la siguiente clasificación:

A. Carcinoma ductal *in situ*:

1. Ca. tipo comedón (comedocarcinoma).
2. Ca. tipo no comedón:
 - 2.1. Ca. bien diferenciado.
 - 2.2. Ca. moderadamente diferenciado.
 - 2.3. Ca. pobremente diferenciado.
3. Hiperplasia ductal atípica. Carcinoma *in situ*.

B. Carcinoma lobulillar *in situ*

1. Ca. de células bien diferenciadas.
2. Ca. de células anaplásicas.
3. Ca. de células mucosecretoras.
4. Hiperplasia lobulillar atípica. Carcinoma *in situ*.

Además se comentan otras aproximaciones biológicas al estudio del carcinoma no invasor de mama, como es el estudio de la neovascularización alrededor del tumor, el estudio del contenido en ADN y estudios citogenéticos.

REFERENCIAS

1. Holland R, Connolly JL, Gelman R et al. The presence of an extensive intraductal component following a limited excision correlates with prominent residual disease in the remainder of the breast. *J Clin Oncol* 1990; 8: 113-118.
2. Holland R, Hendriks JHCL, Verbeck ALM, Mravunac M, Schuhr MANS, Tekhoven JM. Extent, distribution and mamographic histological correlations of breast ductal carcinoma *in situ*. *Lancet* 1992; 335: 519-522.
3. Amesson LG, Smeds S, Faberbeg G, Grontoft D. Follow-up of two treatment modalities for ductal carcinoma *in situ* of the breast. *Br J Surg* 1989; 26: 672-675.
4. McCormick B, Rosen PP, Kinme D, Cok L, Yahalom J. Duct carcinoma *in situ* of the breast: an analysis of local control after conservation surgery and radiotherapy. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 1991; 21: 289-292.
5. Solin LJ, Yeh IT, Kurtz J et al. Ductal carcinoma *in situ* (intraductal carcinoma) of the breast treated with breast conserving surgery and definitive irradiation. *Cancer* 1993; 71: 2532-2542.
6. Silverstein MJ, Cohan BF, Gierson ED et al. Duct carcinoma *in situ*: 227 cases without microinvasion. *Eur J Cancer* 1992; 284: 630-634.
7. Bellamy COC, McDonald C, Salter DM, Chetty V, Anderson TJ. Non invasive carcinoma ductal of the breast, the relevance of histologic categorization. *Hum Pathol* 1993; 24: 16-23.
8. Lagios MD. Ductal carcinoma *in situ* pathology and treatment. *Surg Clin N Am* 1990; 10: 853-871.
9. Holland R, Peterse JL, Millis RR et al. Ductal carcinoma *in situ*: a proposal for a new classification. *Semin Diagnostic Pathol* 1994; 11: 167-180.
10. Schnitt S, Connolly JL, Tavassoli FA et al. Interobserver variability in the diagnosis of ductal proliferative breast lesions using standardized criteria. *Am J Surg Pathol* 1992; 16: 113-143.
11. Holland R, Hendriks HCL. Microcalcifications associated with ductal carcinoma *in situ*: mammographic-pathologic correlation. *Semin Diag Pathology* 1994; 181-192.
12. Van de Vijver MJ, Peterse JL, Mooi WJ et al. New protein overexpression in breast cancer: Association with comedo-type ductal carcinoma *in situ* and limited value in stage II breast cancer. *N England J Med* 1988; 319: 1239-1245.
13. Barnes DM, Fischer CJ, Gillet CE, Millis RR, Lane DP. Implications of alterations in the structure of p53 tumor suppressor gene in human breast cancer. *Br J Cancer* 1992; 65: 975.
14. O'Malley FP, Unencak Jones CL, Dupont WD, Parl F, Manning S, Page DL. P53 mutations confined to the comedo type ductal carcinoma *in situ* of the breast. *Lab Invest* 1994; 71: 67-72.
15. Page DL, Dupont WD, Rogers LW, Landen Berger M. Intraductal carcinoma of the breast: Follow-up after biopsy only. *Cancer* 1982; 49: 751-758.
16. Betwill WL, Rosen PP, Lieberman PP, Robbins GF. Intraductal carcinoma. Long-term follow-up after treatment by biopsy alone. *JAMA* 1978; 239: 1863-1867.
17. Rosen PP, Oberman HA. Atlas of tumor pathology. AFIP. Washington, DC, 1993.
18. Eusebi V, Feudale E, Foschini MP et al. Long-term follow-up of *in situ* carcinoma of the breast. *Semin Diag-Pathology* 1994; 3: 223-235.
19. Bobrow LG, Happerfield LC, Gregory WM, Springall RD, Minis RR. The classification of ductal carcinoma

CARCINOMA *IN SITU* DE MAMA: TIPOS HISTOLOGICOS
Y PROPUESTA DE CLASIFICACION

- in situ* and its association with biological markers. *Semin Diag Pathology* 1994; 3: 199-207.
20. Recht A, Dongen JA, Fentiman IS, Holland R, Peterse JL. Third meeting of the DCIS Working party of the EORTC. Conference report. *Eur J Cancer* 1994; 30: 1895-1901.
 21. Carpenter R, Gibbs N, Matthews J, Cooke T. Importance of cellular DNA content in pre-malignant breast disease and preinvasive carcinoma of the female breast. *Br J Surg* 1987; 74: 905-906.
 22. Erhardt K, Auer G, Fallenius A et al. Prognostic significance of nuclear DNA analysis in histological sections in mammary carcinoma. *Am J Clin Oncol* 1986; 9 (2): 117-125.
 23. Eriksson E, Schimmelpenning H, Silfversward C, Auer G. Immunoreactivity with monoclonal antibody A-80 and nuclear DNA content in benign and malignant human breast disease. *Hum Pathol* 1992; 23: 1366-1372.
 24. Ruiz Sauri A. Valor de la morfología cuantitativa para la detección de las alteraciones celulares en las displasias y carcinomas (estudio sobre la glándula mamaria humana). Tesis doctoral. Valencia, 1993.
 25. Ludwig AS, Okagaki T, Richart RM, Lattes R. Nuclear DNA content of lobular carcinoma *in situ* of the breast. *Cancer* 1973; 31: 1553-1560.
 26. Ruiz Sauri A, Almenar Medina S, Callaghan RC, Calderon J, Llombart-Bosch A. Hiperplasia lobulillar y carcinoma lobulillar *in situ*: Un estudio comparativo con técnicas cuantitativas (morfometría, análisis de imagen y citometría de flujo). *Arq Patol* 1994; 26: 71-83.