

Hiperplasia intraductal atípica o carcinoma intraductal grado 1 vs. DIN1c

F. Tresserra, F. Fargas, M. A. Martínez, C. Ara, M. Izquierdo, R. Fábregas

Comité de Ginecología Oncológica y Mastología. USP-Institut Universitari Dexeus. Barcelona

RESUMEN

Objetivo: La clasificación DIN incluye en el DIN1c la hiperplasia intraductal atípica (HIA) y el carcinoma intraductal grado 1 (CID1). El objetivo de este estudio es ver si esta agrupación diagnóstica, con las consecuencias terapéuticas que ello conlleva, implica o no un sobretratamiento de la HIA.

Pacientes y métodos: Se ha revisado el tratamiento y la evolución de los casos de HIA y CID1 diagnosticados en nuestro centro desde 1999 hasta 2008. Se han utilizado los mismos criterios diagnósticos que utiliza la clasificación DIN para diferenciar la HIA y el CID1.

Resultados: De 117 casos, 49 fueron HIA y 68 CID1. El tratamiento quirúrgico fue tumorectomía, independientemente del estado del margen, en 47 (96%) HIA y en 53 (78%) CID1 consiguiendo siempre un margen libre. En 42 (62%) casos de CID1 el tratamiento se complementó con radioterapia. Un caso de HIA y otro de CID1 recidivaron tras 24 y 39 meses en forma de carcinoma ductal infiltrante.

Conclusiones: La clasificación DIN simplifica el diagnóstico, no obstante agrupar alguna de estas lesiones puede conllevar su sobretratamiento. En nuestra serie la simple extirpación de una HIA independientemente del estado del margen ha sido curativa en la mayoría de casos.

Palabras clave: Hiperplasia intraductal atípica. Carcinoma intraductal. Neoplasia ductal intraepitelial.

ABSTRACT

Objective: DIN classification includes into DIN1c the atypical intraductal hyperplasia (AIH) and intraductal carcinoma

grade 1 (IDC1). The aim of this study is to see if this grouping, with its therapeutical consequences, implies an overtreatment of AIH.

Patients and methods: Treatment and follow-up of all those cases diagnosed of AIH and IDC1 between 1999 and 2008 at our centre have been revised. The diagnostic criteria to differentiate AIH and IDC1 were the same used in DIN classification.

Results: Of the 117 studied cases, 49 were diagnosed as AIH and 68 as IDC1. Lumpectomy, independently of the status of the margin was performed in 47 (96%) AIH, and 53 (78%) IDC1 with adequate resection margin. In 42 (62%) cases of IDC1 adjuvant radiotherapy was given. One case of AIH and one case of IDC1 recurred as invasive ductal carcinoma, 24 and 39 months later respectively.

Conclusions: DIN classification simplifies the diagnosis but grouping these lesions can result into an overtreatment. In our serie the surgical excision of AIH independently of the status of the margin was curative in the majority of the cases.

Key words: Atypical intraductal hyperplasia. Intraductal carcinoma. Ductal intraepithelial neoplasia.

INTRODUCCIÓN

Las lesiones precursoras del carcinoma ductal infiltrante de la mama, que engloban la hiperplasia intraductal y las lesiones preinvasivas constituidas por el carcinoma intraductal (1), se han clasificado tradicionalmente de múltiples maneras, reflejando el problema diagnóstico que muchas veces se plantea en distinguirlas (2,3).

La clasificación DIN (neoplasia ductal intraepitelial) fue descrita en 1998 y posteriormente modificada (4,5) con la finalidad de unificar criterios y aplicar a la mama la terminología que ya se utilizaba en otros órganos como el cérvix, vagina, vulva y próstata entre otros (6,7). Consta de tres categorías: el DIN1 para lesiones

Recibido: 28-07-09.

Aceptado: 01-09-09.

Correspondencia: F. Tresserra. Servicio de Anatomía Patológica y Citología. USP-Instituto Universitario Dexeus. Sabino Arana, 19. 08028 Barcelona. e-mail: 25865ftc@comb.es

de bajo grado, DIN2 para lesiones preinvasivas de grado intermedio y DIN3 para lesiones preinvasivas de alto grado. El DIN1 se subclasifica en DIN1a que corresponde a la hiperplasia intraductal, el DIN1b que engloba la hiperplasia intraductal atípica (HIA) en el epitelio plano monomorfo y el DIN1c que engloba la HIA convencional con una extensión de 2 mm o menos, y el carcinoma intraductal grado 1 (CID1) de más de 2 mm. Esta clasificación no sólo es diagnóstica sino que también orienta la conducta a seguir en caso de que el margen de resección esté afectado. En caso de ser así, en las lesiones DIN1c, se recomienda la ampliación del margen (5,8).

El objetivo de este estudio es ver si la agrupación de las HIA y CID1 en una sola categoría diagnóstica con las consecuencias terapéuticas que ello conlleva, implica o no un sobretratamiento de la HIA.

MATERIAL Y MÉTODOS

Se han revisado el tratamiento y la evolución de los casos de HIA y CID1 diagnosticados en nuestro centro desde 1999 hasta 2008. Los criterios histológicos utilizados para diferenciar entre HIA y CID1 fueron los mismos que establece la clasificación DIN, y están en función de que la lesión mida 2 mm o menos en cuyo caso se clasifica como HIA (Fig. 1) o sea superior a 2 mm diagnosticándose en este caso un CID1 (Fig. 2). De un total de 117 casos, 49 fueron diagnosticados de HIA y 68 de CID1.

Las variables consideradas fueron la edad, el tipo de cirugía practicada, el estado del margen en los casos de CID1 con tratamiento conservador, el tratamiento radioterápico y la evolución.

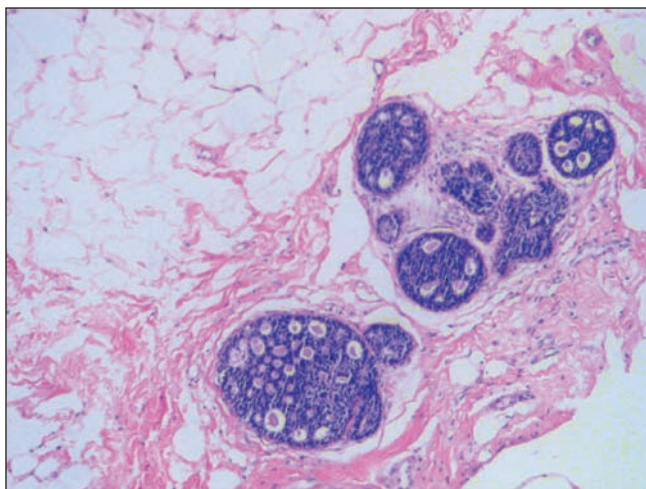


Fig. 1. Hiperplasia intraductal atípica. Foco de menos de 2 mm con conductos que muestran proliferación intraductal de células con núcleo redondo y que forman luces rígidas.

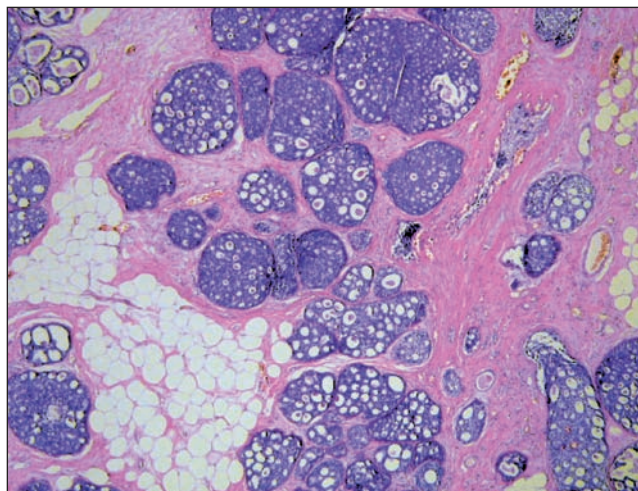


Fig. 2. Carcinoma intraductal grado 1. Proliferación intraductal de células con núcleo redondo y monomorfo, con formación de luces secundarias y sin necrosis. La lesión mide más de 2 mm.

RESULTADOS

La edad de las pacientes con HIA fue de $50 \pm 9,8$ años (30-78) y la de las con CID1 de $52 \pm 11,4$ (31-79) (Tabla I). El tratamiento quirúrgico fue tumorectomía, independientemente del estado del margen, en 47 (96%) casos de HIA y en 53 (78%) de casos con CID1. En 17 (32%) de los casos con CID1 tratados de forma conservadora el margen estaba afectado y se procedió a efectuar una ampliación del mismo. El tratamiento definitivo de todos los casos de CID1 consiguió un margen de resección libre de lesión superior a 0,5 cm.

Se efectuó una biopsia selectiva del ganglio centinela en 4 casos de HIA tratados con tumorectomía, 10 casos de CID1 tratados con tumorectomía y 6 con mastectomía. En ninguno de ellos el estudio histológico reveló la presencia de metástasis.

Tabla I. Características del tratamiento y evolución de las pacientes

		HIA	CID1
Casos		49	68
Edad*		$50 \pm 9,8$ (30-78)	$52 \pm 11,4$ (31-79)
Cirugía	Tumorectomía	47 (96%)	53 (78%)
	Mastectomía	2 (4%)	15 (22%)
Radioterapia	Sí	0 (0%)	42 (62%)
	No	49 (100%)	26 (38%)
Recidiva	Sí	1 (2%)	1 (2%)

*Edad expresada en años. HIA: hiperplasia intraductal atípica; CID1: carcinoma intraductal grado 1.

En 42 (62%) casos de CID1 el tratamiento quirúrgico se complementó con radioterapia.

Durante un periodo de seguimiento de entre 1 y 10 años se ha detectado una recidiva en los casos de HIA a los 24 meses y otra en los casos de CID1 a los 39 meses, ambas en forma de carcinoma ductal infiltrante. En el caso de CID1 se había practicado una tumorectomía con márgenes libres y radioterapia posterior.

DISCUSIÓN

La introducción de la clasificación DIN, que unifica la HIA y el CID1 en la categoría DIN1c, ha simplificado el diagnóstico de estas lesiones (5). La clasificación tradicional de las lesiones precursoras y preinvasivas en HIA y CID de bajo grado plantea ciertos inconvenientes como son la gran variabilidad inter e intraobservador (2,3,8,9) con las consecuencias que ello conlleva en el tratamiento. Hay también que tener en cuenta que en el caso del CID, el término carcinoma implica un gran impacto psicológico en la paciente y puede dar lugar a un sobretratamiento en caso de lesiones de pequeño tamaño y bajo grado en las que la aplicación de radioterapia puede interferir en un futuro en la aplicación de esta si la paciente desarrolla un verdadero cáncer invasor (9,10). La nueva clasificación DIN relega el término carcinoma sólo para aquellas lesiones que han invadido el estroma y utiliza el de neoplasia intraepitelial para denominar simplemente a una proliferación celular (5).

El riesgo de recidiva del CID en aquellas pacientes que no han recibido tratamiento es del 25-30% a los 5 años y es en forma de carcinoma invasor (11). No obstante cuando se practica una cirugía conservadora con posterior radioterapia, la supervivencia libre de enfermedad es del 98, 94 y 87% a los 5, 10 y 15 años, respectivamente (12) y el riesgo de recidiva es de 5,4 /1.000 personas-año (13). Este riesgo disminuye en pacientes con CID de bajo grado, jóvenes y tratadas con mastectomía (13).

El riesgo de recidiva del CID en forma de carcinoma invasor se debe probablemente a la evolución de un foco residual de CID tal y como recientemente han demostrado estudios de hibridización genómica comparada (5,11). Aunque en ocasiones puede atribuirse a un foco de carcinoma invasor no detectado en la biopsia (11), pues la asociación de DIN y carcinoma invasor en la misma lesión está en relación con el grado del DIN y con la extensión de este (14). Es por ello que la excisión del CID con márgenes libres, sobre todo en los CID de bajo grado, disminuye considerablemente el riesgo de recidiva (8,15,16). Por lo que se considera que en CID grado 1, de pequeño tamaño (menos de 3-4 mm), la cirugía con margen de resección libre de lesión es suficiente (8).

La HIA presenta un riesgo de desarrollar un carcinoma invasor del 1,8% cuando no hay historia familiar de cáncer de mama y del 15% cuando esta existe. Tradicionalmente se ha tratado quirúrgicamente independientemente

del estado del margen (17). La clasificación DIN considera a la HIA una variante del CID1 de menor tamaño y recomienda ante un DIN1c la ampliación del margen de resección si este es inferior a 2 mm. En lesiones DIN1c de 5 mm o menos, con margen de resección libre de lesión superior a 2 mm, la excisión quirúrgica es terapéutica sin la necesidad de aplicar radioterapia ni tamoxifeno (5).

En nuestra serie el porcentaje de recidiva ha sido igual en las HIA y en los CID1, pero el tratamiento aplicado ha sido diferente pues en los CID1 la cirugía se practicó con un margen de resección libre de lesión y en más de la mitad de los casos se añadió radioterapia. Hay que señalar que la recidiva en el caso de CID1 fue más tardía que la de la HIA.

En conclusión, la clasificación DIN simplifica el diagnóstico de las lesiones precursoras y preinvasivas del cáncer de mama, no obstante, agrupar alguna de estas lesiones puede conllevar su sobretratamiento. En nuestra serie la simple extirpación de una HIA independientemente del estado del margen ha sido curativa en la mayoría de casos.

AGRADECIMIENTOS

Al Sr. Ignacio Rodríguez de la Unidad de Epidemiología y Estadística del Departamento de Obstetricia, Ginecología y Medicina de la Reproducción de USP-Institut Universitari Dexeus, por su colaboración en el procesado de los datos.

BIBLIOGRAFÍA

1. Tresserra F, Grases PJ, Garrido M. Lesiones hiperplásicas y preinvasivas del cáncer de mama: desde la epiteliosis hasta la neoplasia ductal intraepitelial. *Rev Senología Patol Mam* 2006; 19: 162-4.
2. Rosai J. Borderline epithelial lesions of the breast. *Am J Surg Pathol* 1991; 15: 209-21.
3. Schnitt SJ, Connolly JL, Tavassoli FA, Fechner RE, Kempson RL, Gelman R, et al. Interobserver reproducibility in the diagnosis of ductal proliferative breast lesions using standardized criteria. *Am J Surg Pathol* 1992; 16: 1133-43.
4. Tavassoli FA. Ductal carcinoma in situ. Introduction of the concept of ductal intraepithelial neoplasia. *Mod Pathol* 1998; 11: 140-54.
5. Tavassoli FA. Ductal intraepithelial neoplasia of the breast. *Virchows Arch* 2001; 438: 221-7.
6. Kurman RJ, Norris HJ, Wilkinson E. Atlas of tumor pathology: tumors of the cervix, vagina and vulva. Washington DC: Armed Forces Institute of Pathology; 1992.
7. Ayala AG, Ro JY. Prostatic intraepithelial neoplasia: recent advances. *Arch Pathol Lab Med* 2007; 131: 1257-66.
8. Ghofrani M, Tapia B, Tavassoli FA. Discrepancies in the diagnosis of intraductal proliferative lesions of the breast and its management implications: Results of a multinational survey. *Virchows Arch* 2006; 449: 609-16.
9. Tavassoli FA, Sakorafas GH. Ductal carcinoma in situ of the breast. Is it time to replace this term by ductal intraepithelial neoplasia of the breast? *Onkologie* 2009; 32: 218.
10. Veronesi U, Zurrada S, Goldhirsch A, Rotmensz N, Viale G. Breast cancer classification: time for a change. *J Clin Oncol* 2009; 27: 2427-8.

11. Page DL, Dupont WD, Rogers LW, Landenberger M. Intraductal carcinoma of the breast: follow-up after biopsy only. *Cancer* 1982; 49: 751-8.
12. Ceilley E, Jagsi R, Goldberg S, Kachnic L, Powell S, Taghian A. The management of ductal carcinoma in situ in North America and Europe. Results of a survey. *Cancer* 2004; 10: 1958-67.
13. Li CI, Malone KE, Saltzman BS, Daling JR. Risk of invasive breast carcinoma among women diagnosed with ductal carcinoma in situ and lobular carcinoma in situ, 1988-2001. *Cancer* 2006; 106: 2104-12.
14. Bratthauer GL, Tavassoli FA. Assessment of lesions coexisting with various grades of ductal intraepithelial neoplasia of the breast. *Virchows Arch* 2004; 444: 340-4.
15. Sanders ME, Schuyler PA, Dupont WD, Page DL. The natural history of low-grade ductal carcinoma in situ of the breast in women treated by biopsy only revealed over 30 years of long-term follow-up. *Cancer* 2005; 103: 2481-4.
16. Silverstein MJ, Lagios MD, Craig PH, Waisman JR, Lewinsky BS, Colburn WJ, et al. A prognostic index for ductal carcinoma in situ of the breast. *Cancer* 1996; 77: 2267-74.
17. Tavassoli 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: 518-29.