



UNIVERSIDAD NACIONAL AUTÓNOMA DE MÉXICO
DEPARTAMENTO DE INVESTIGACIÓN Y POSGRADO
FACULTAD DE MEDICINA
INSTITUTO NACIONAL DE CANCEROLOGÍA

CAMBIO DE CÉLULAS COLUMNARES Y SU RELACIÓN CON CÁNCER DE MAMA:
HALLAZGOS CLÍNICO, RADIOLÓGICOS Y PATOLÓGICOS.

TESIS
QUE PARA OPTAR POR EL GRADO DE
ESPECIALISTA EN GINECOLOGÍA ONCOLÓGICA

PRESENTA:
ISSA VELIA FLORES MURRIETA

TUTOR PRINCIPAL:
JUAN ENRIQUE BARGALLÓ ROCHA, JEFE DE SERVICIO DEL ÁREA DE TUMORES
MAMARIOS, INSTITUTO NACIONAL DE CANCEROLOGÍA

MÉXICO, DF FEBRERO 2013



Universidad Nacional
Autónoma de México

Dirección General de Bibliotecas de la UNAM

Biblioteca Central



UNAM – Dirección General de Bibliotecas
Tesis Digitales
Restricciones de uso

DERECHOS RESERVADOS ©
PROHIBIDA SU REPRODUCCIÓN TOTAL O PARCIAL

Todo el material contenido en esta tesis esta protegido por la Ley Federal del Derecho de Autor (LFDA) de los Estados Unidos Mexicanos (México).

El uso de imágenes, fragmentos de videos, y demás material que sea objeto de protección de los derechos de autor, será exclusivamente para fines educativos e informativos y deberá citar la fuente donde la obtuvo mencionando el autor o autores. Cualquier uso distinto como el lucro, reproducción, edición o modificación, será perseguido y sancionado por el respectivo titular de los Derechos de Autor.

ÍNDICE

1.	MARCO TEÓRICO	3
2.	JUSTIFICACIÓN	11
3.	HIPÓTESIS.....	12
4.	OBJETIVOS.....	13
5.	MATERIALES Y MÉTODOS.....	14
6.	RESULTADOS.....	16
7.	DISCUSIÓN.....	20
8.	CONCLUSIONES.....	23
9.	BIBLIOGRAFÍA	24

MARCO TEÓRICO

ANTECEDENTES

El cáncer de mama, es la neoplasia más frecuente en el país, así como en su población de sexo femenino, reportándose hasta casos nuevos por año, en grupos etarios que comprenden los 40 a los 65 años.

Día a día, se dispone con mayores avances en el campo tecnológico, a fin de realizar detecciones oportunas del mismo.

Desde el advenimiento de métodos de escrutinio, como lo es la realización de un estudio mastográfico, se han podido detectar lesiones mamarias en fases iniciales, pero, esto también ha llevado a la realización de un número creciente de biopsias mamarias con reportes de benignidad, lo cual genera angustia en la paciente a quien se le dice que se le debe realizar una biopsia, con un miedo creciente a desarrollar cáncer.

Las lesiones precursoras toman un interés particular, ya que su detección de forma oportuna nos podrá ayudar a evitar el desarrollo de lesiones malignas

De acuerdo a la clasificación de la Organización Mundial de la Salud, las lesiones intraductales proliferativas incluyen: Hiperplasia ductal usual, Hiperplasia ductal con atipia, Carcinoma Ductal In situ (bajo, intermedio y alto grado). Para evitar confusiones, así como diferentes interpretaciones interobservador, se emplea el termino de “neoplasia ductal intraepitelial” a las lesiones que comparten características morfológicas pero que no pueden ser agrupadas en los términos anteriores.

El entendimiento de la complejidad del tejido mamario hay llevado al clínico a interesarse en lesiones precursoras, su presentación clínica, y evolución, así como el riesgo de transformarse en células neoplásicas.

Un amplio espectro de patologías de origen epitelial se encuentra compuesto por lesiones de células columnares, las cuales pueden coexistir con otras lesiones. Se destaca que estos cambios en las células columnares van desde cambios morfológicos, e incluso, acompañarse de hiperplasia y atipia, la cual se describe de forma tradicional como atipia plana, la cual es atipia citológica con abundante proliferación epitelial.

Desde hace años, los estudios de investigación se han enfocado en un grupo en particular de células del tejido mamario, las células columnares, las cuales son unas de las principales alteraciones del tejido mamario de la mujer adulta, comprendiendo varias alteraciones. Estas lesiones se caracterizan por la presencia de una o múltiples capas de células compactas, de forma columnar en la unidad túbulo-lubulillar.

Los cambios de células columnares fueron descritas por primera vez por Warren en 1905, quien las interpretó como un cambio de la evolución normal de las células. Desde entonces, muchos autores se han interesado en estos cambios celulares particulares, denominándoles de varias formas: hipertrofia parenquimatosa senil, adenosis ductal, lóbulos atípicos tipo A, lóbulos quísticos atípicos, hiperplasia hipersecretora con atipia, alteración columnar con prominente secreción, cambios focales similares a los del embarazo,

proliferación monomórfica epitelial, cambio de células columnares, hiperplasia de células columnares con o sin atipia, atipia epitelial plana.

En 1970, Azzopardi acuñó el término carcinoma de anclaje para describir una forma de cáncer de mama in situ caracterizado por células neoplásicas confinadas a la periferia de las estructuras afectada, enfatizando que existen dos tipos de lesiones precursoras, uno caracterizado por la presencia de células epiteliales pleomórficas llamadas cómedo; la segunda variante, que se describe tiende a afectar la unidad tubulo-lobulillar, con presencia de acinos dilatados, delimitados por una o dos capas de células neoplásicas. Este tipo de carcinoma, mantiene una similitud con los cambios de células columnares con secreción y proyección apical (CAPSS), descrito por Fraser en 1998, en la descripción de estas lesiones, se encontró una asociación del Carcinoma Ductal In situ con la presencia periférica de CAPSS (8). El término “atipia epitelial plana” se introdujo por la Organización Mundial de la Salud para reemplazar el término Carcinoma Anclado

CAMBIOS PATOLÓGICOS Y CLASIFICACIÓN

Esta claro que los diferentes términos utilizados al proceso caracterizado por unidades túbulo-ductales incrementados de tamaño con acinos dilatados con presencia de células columnares.

La presencia de secreción intraluminal y las calcificaciones asociadas son comunes.

En algunos casos la presencia de atipia citológica puede encontrarse.

La gran variedad de cambios patológicos encontrados puede sintetizarse de la siguiente forma descrita por Schnitt y Vincent- Salomon. Estos diversos cambios se llaman de forma colectiva Lesiones de Células Columnares, y se dividen en dos grupos: Cambios de Células Columnares e Hiperplasia de Células Columnares, cada uno subclasificado de acuerdo a la presencia o ausencia de atipia citológica. (10).

CAMBIOS DE CÉLULAS COLUMNARES se caracteriza por la dilatación de los acinos en diversas variedades; los acinos muestran una membrana externa ondulada, delineada por una o dos capas de células epiteliales columnares de consistencia uniforme, con presencia de un núcleo ovoide orientado de forma perpendicular a la base de la membrana, con cromatina dispersa, nucléolos casi imperceptibles y una actividad mitótica poco frecuente. Las células lumbales pueden presentar secreciones lo cual puede dilatar los acinos.

HIPERPLASIA DE CELULAS COLUMNARES los acinos se encuentran cubiertos por dos o más capas de células columnares, similares a las encontradas en los cambios de células columnares. Las células que se encuentran en proliferación pueden mostrar micropapilas. Es común encontrar nidos con secreción y calcificaciones similares a los cuerpos de Psammoma.

CAMBIO DE CELULAS COLUMNARES CON ATIPIA ARQUITECTURAL: descritas por Schintt, las reconocen como un tipo de lesión de células columnares que muestran una atipia arquitectural compleja, con el desarrollo de micropapilas bien diferenciadas, formación de puentes y características cribiformes. Esto, condiciona una gran variabilidad interobservador. La evidencia pareciera indicar que estas lesiones, pueden considerarse como las precursoras para el desarrollo de Carcinoma Canalicular in situ de bajo grado; lo cual se establece mediante estudios observacionales con grupos pequeños de pacientes, mediante perfil de inmunohistoquímica y molecular.

DIAGNÓSTICO DIFERENCIAL DE CAMBIOS DE CÉLULAS COLUMNARES			
PATRÓN	CCC	HIPERPLASIA CÉLULAS COLUMNARES	HIPERPLASIA DUCTAL CON ATIPIA
MORFOLOGÍA	Columnar	Columnar	Cuboidal
NÚMERO CAPAS	<2	>2	Variable
ARQUITECTURA	Plana	Variable	Patrón arquitectural complejo
ATIPIA NUCLEAR	Ausente	Ausente	Presente
PATRON NUCLEAR	Ovoideo, blando, polarización nuclear, distribución perpendicular		
RADIO NUCLEAR/CITOPLASMA			
CONTORNOS DE ACINOS			

CAMBIOS CITOLÓGICOS

Los distintos patrones citológicos han sido revisados de forma exhaustiva por Saqi, en estudios retrospectivos mediante biopsia por aspiración con aguja fina, en pacientes con diagnóstico de Cambio de Células Columnares sin evidencia de Hiperplasia ductal usual, Carcinoma Ductal In situ o carcinoma invasor. En este grupo de pacientes se encontró la presencia de acúmulos tridimensionales de células epiteliales mezcladas con células mioepiteliales; las células localizadas en el centro de la lesión con tendencia a la superposición ó incluso, la pérdida de la polaridad; la actividad mitótica es infrecuente.

Dentro de los principales cambios celulares observados:

- Prolongaciones citoplasmáticas apicales, presentes en la superficie luminal.
- Presencia de secreción intra-acinar.
- Núcleo ovoide, elongado, orientado hacia la membrana basal de forma perpendicular.
- Imagen compuesta por la superposición nuclear que puede simular hiper cromasía.
- Cromatina nuclear dispersa o discretamente marginada, con nucléolos prominentes.

Una característica importante a considerar es la atipia, la cual puede variar desde ser sutil y demostrarse por la presencia de un núcleo redondeado, hasta ser cambios marcados.

El 90% de las biopsias por aspiración con aguja fina se interpretaron como atipia, de las cuales, se observó solo en el 20 % de los tejidos llevados a biopsia escisional.

En revisión, no se encuentran diferencias notables entre las muestras obtenidas por citología o patología; además que se hace notoria la asertividad de tomar una muestra adecuada para establecer la presencia o no de atipia, lo cual puede contribuir a un incremento en la incidencia de estudios falsos positivos.

ALTERACIONES GENÉTICAS

A fin de correlacionar estos cambios, se han realizado estudios a fin de determinar posibles mutaciones las cuales pudieran también estar presentes en las neoplasias de la mama.

Se ha observado en los casos de cambios de células columnares alteraciones de tipo 9q22.1 y 10q23.21. Simplificado, se han demostrado cambios mutacionales que corresponden con las siguiente incidencia; en los casos de cambios de células columnares 0%, cambios de células columnares con atipia 15%, hiperplasia de células columnares con atipia 20%, comparándolos con el 36% y 40% observado en el carcinoma ductal in situ e invasor, respectivamente. Lo cual demuestra un bajo espectro de alteraciones alélicas demostrables en los cambios de células columnares.

La pérdida alélica es preferencial en los locus 9q, 10q, 17p y 17q; y en el contexto de la presencia de hiperplasia, los cambios mutaciones son similares a los observados en carcinoma ductal in situ e invasor, lo cual podría apoyar la teoría de que estas lesiones podrían ser precursores de las neoplasias mamarias.

Los estudios de biomarcadores de estrógeno, progesterona, BCL-1 y Ciclina D en las células columnares han demostrado que sus alteraciones, son similares a las encontradas en el los lóbulos mamarios normales. Los cambios de células columnares de forma rutinaria muestran de forma marcada receptores de estrógeno y progesterona, comparados con el tejido mamario circundante sin estas lesiones. Este incremento en la tinción de receptores sugiere la posibilidad de una regulación alterada celular de los receptores estrogénicos, y que quizá esto podría llevar al desarrollo del carcinoma; así también como las alteraciones que se presentan en los marcadores de proliferación celular como Ki 67, Ciclina D y Bcl-2.

CAMBIOS DE CELULAS COLUMNARES Y SU PROGRESION A NEOPLASIA

Con la presencia de estos cambios celulares, es entendible el interés despertado sobre su asociación a cáncer de mama, si existe ó no un vínculo en la evolución desde la atipia hasta la neoplasia.

Desde un punto de vista biológico, las lesiones de células columnares son lesiones proliferativas de bajo grado con una amplia variabilidad en la expresión de receptores de estrógeno.

Existen varios estudios los cuales han investigado esta asociación, Anoek H.J. (4) realizó un estudio retrospectivo, en el cual mediante la realización de biopsias con aguja de corte, detectó aquellas pacientes con diagnóstico de cambio de células columnares y analizó el riesgo de progresión a cáncer; las pacientes (311 mujeres entre 45 y 85 años, con hallazgos mastográficos correspondientes a BI RADS 4, con diagnóstico de 221 casos con cambio de células columnares sin atipia, 69 casos con atipia y 21 casos de hiperplasia atípica originadas en cambios de células columnares) se dividieron en dos grupos de estudio, el primer grupo, el de tratamiento inmediato, el cual se llevó a tratamiento con escisión local de las lesiones diagnosticadas con cambio de celular columnares; el segundo grupo, se mantuvo en vigilancia, con un periodo de seguimiento de 8 años. En 7 de 31 mujeres, (22.5%; 1 CCC, 2 CC con atipia y 2 Hiperplasia) del grupo de tratamiento se logro detectar carcinoma ductal in situ; carcinoma invasor en 2 casos. En el grupo de observación, 9 de 259 pacientes (3.5%) desarrollaron un carcinoma invasos, 6 de forma ipsilateral y 3 contralateral. Los riesgos de progresión de los cambios de células columnares con atipia y la hiperplasia atípica originada en cambios de células columnares fue del 18% y 22% respectivamente, comparado con el 2% en los pacientes solo con cambios de células columnares. El riesgo de progresión a 8 años, se estableció en un aproximado del 20%, lo cual podría justificar una mini escisión.

Otro estudio realizado por Aroner (5) en colaboración con el Nurses Health Surveillance, de forma prospectiva desde 1976, con el registro de 121 700 mujeres, entre los 30 y 55 años, quienes completaron un cuestionario via correo, donde se realización cuestionarios sobre el estilo de vida, comportamiento, asi como condiciones medicas. Los cuestionarios son enviados cada 2 años a fin de obtener información pertinente respecto a los factores antes descritos. Los autores examinaron la asociación entre cambios de células columnares y el riesgo subsecuente de desarrollar cáncer de mama en un grupo control de pacientes con diagnóstico de enfermedades benignas de la mama; los casos representan a 394 y 1606 mujeres como el grupo control. En este estudio se pudo evidenciar que la presencia de cambios de células columnares se asocian en mayor proporción que los cambios de la mama no proliferativos a la presencia de cáncer de mama (OR = 1.36, 95% CI: 0.79 a 2.37). Con esto sugieren que los cambios de células columnares en pacientes con enfermedad mamaria benigna, confiere mayor riesgo.

CARACTERÍSTICAS RADIOLÓGICAS

Por sus características biológicas, estas lesiones de la mama tienden a formar calcificaciones lo que resulta en su detección mediante los estudios mastográficos de tamizaje.

La biopsia por estereotaxia es el método actualmente utilizado para identificar y diagnosticar las calcificaciones sospechosas, las cuales se han correlacionado con la presencia de eventos pre-neoplásicos, carcinoma in situ, así como otras lesiones mamarias benignas.

Se han realizado varios estudios para poder determinar las características radiológicas asociadas a los cambios de las células columnares, evaluar la frecuencia de estas lesiones en las biopsias realizadas de rutina para las calcificaciones, determinar la correlación entre los datos clínicos de las pacientes (edad y uso de terapia de reemplazo hormonal) con los hallazgos histológicos.

La categoría BI RADS 3 se asocio a los cambios de células columnares en al menos dos tercios de los casos, y la atipia, en 20% de los casos.

Al parecer, dos tercios y algunos casos de las biopsias realizadas a pacientes con categoría BIRADS 4 y 5 se asocian con cambios de células columnares.

La distribución de las calcificaciones es principalmente de tipo lobar y raramente de tipo linear.

CORRELACIÓN DEL DIAGNÓSTICO HISTOLÓGICO Y BI RADS			
CATEGORIA RADIOLÓGICA	TOTAL (%)	CAMBIO DE CÉLULAS COLUMNARES	SIN CAMBIO DE CÉLULAS COLUMNARES
BI RADS 3	71 (19)	44 (62)	27 (38)
BI RADS 4	294 (79)	93 (32)	201 (68)
BI RADS 5	8 (2)	0	8 (100)
P<0.001			

Tomando en cuenta la localización actual de las calcificaciones asociadas a cambios de células columnares, se ha demostrado que estas lesiones ocupan al menos el 37% de las calcificaciones evidenciadas por mastografía, un porcentaje menor al descrito por diversos autores anteriormente.

La diferenciación en el tipo de calcificaciones presentes no puede hacer una distinción entre lesiones de células columnares o no, pero, se ha demostrado que las calcificaciones lineales no se asocian con lesiones de células columnares per se.

CORRELACIÓN DE LOS TIPOS DE CALCIOS Y EL REPORTE HISTOPATOLÓGICO POR BIOPSIA			
TIPO DE CALCIOS	TOTAL (%)	CAMBIO DE CÉLULAS COLUMNARES	SIN CAMBIO DE CÉLULAS COLUMNARES
Amorfos	161 (43)	59 (37)	102 (63)
Pleomórfico	95 (25)	40 (42)	55 (58)
Linear	9 (2)	0	9 (100)
Otros	108 (29)	38 (35)	70 (65)
P<0.001			

Se demuestra que las lesiones de células columnares se presentan mayormente como BI RADS 3, pero que estas, se pueden asociar hasta en un 20% a atipia; en comparación con aquellas que solo muestran BI RADS 3 por otro tipo de lesiones, en los cuales, la atipia es inusual.

Posterior a la evaluación radiográfica, estas lesiones, serán en su mayoría biopsiadas, y es ahí donde se deberá tomar la decisión del manejo a establecer.

DIAGNÓSTICO

Es debido a la gran variabilidad en la interpretación interobservador, los diferentes manejos dependiendo del centro de estudio, que el clínico se enfrenta a un dilema al encontrar el diagnóstico de células columnares.

DIAGNOSTICO DIFERENCIAL

Existe un amplio espectro de lesiones con las cuales se puede establecer el diagnóstico diferencial:

SIN ATIPIA:

- Metaplasia apócrina
- Hiperplasia similar a la presentada durante el embarazo.
- Hiperplasia quística hipersecretora

CON ATIPIA:

- Hiperplasia ductal atípica
- Carcinoma ductal in situ

MANEJO RECOMENDADO

A pesar de la atención que han tenido los cambios de células columnares con atipia, hay dos cuestiones a considerarse: 1) deberá realizarse escisión de las células columnares con atipia detectadas mediante aguja de corte y 2) realmente estas lesiones son precursoras de lesiones de in situ de bajo grado y carcinoma invasor.

La primera pregunta, concierne a la relevancia en el diagnóstico y manejo de las células columnares con atipia, la cual aun se debate en la literatura; la segunda cuestión, nos habla de términos a largo plazo de estos cambios como posibles precursor de las neoplasias de mama.

A la fecha, la evidencia que liga los cambios de células columnares con atipia a la hiperplasia con atipia y el carcinoma, se basa en concordancia y alteraciones moleculares acumulativas en vez de evaluación de clinicopatológica documentada de la evolución y progresión de las lesiones. La concomitancia entre células columnares con atipia y otras lesiones más avanzadas como hiperplasia ductal con atipia, carcinoma ductal in situ, hiperplasia lobulillar con atipia y carcinoma tubular han sido documentados, siendo la primera descripción de cambios de células columnares con atipia y cáncer tubular en 1997. Es común encontrar lesiones como hiperplasia ductal con atipia o carcinoma que parecieran originarse en un fondo de células columnares atípicas en el mismo conducto o lobulillo, y son estos cambios los que dan origen a la teoría de que estos cambios son precursores de carcinoma in situ.

Desde un punto de vista morfológico, es cierto que las células columnares con atipia ya sea citológica o arquitectural, son idénticas y parecieran originarse una de la otra.

Al momento, la información disponible nos informa, que cuando encontremos la presencia de células columnares, es necesario realizar la búsqueda de lesiones de mayor grado.

El manejo óptimo de las células aun permanece incierto, ya que no se cuenta con la información de carácter científico que avale el manejo. Así como el riesgo real de estas lesiones de progresión a lesiones neoplásicas.

La escisión o no de las lesiones, dependerá del criterio del clínico, así como del contexto clínico en el cual se haya diagnosticado; debido a que la mayoría de los estudios que evalúan la necesidad o no de escisión de estas lesiones, no se ha consensado bajo que situaciones clínicas, radiológicas o patológicas, podría ser necesaria la escisión.

JUSTIFICACIÓN

La principal alteración mastográfica reportada en el Instituto Nacional de Cancerología, es la presencia de microcalcificaciones de sospecha de malignidad, a lo que se da la categoría de BI RADS 4, las cuales tienen un riesgo de presentar una lesión maligna del 3% al 94%, es por ello la importancia de contar con un control clínico, radiológico y patológico, a fin de determinar las pacientes que se beneficiaran de un tratamiento, que puede incluir la escisión de la lesión, incluso la necesidad de realizar una mastectomía, según sea el caso.

Las pacientes referidas a la clínica de mama, son principalmente por dos entidades clínicas muy diferentes, la mayoría, por lesiones palpables, altamente sospechosas de malignidad, para su adecuado diagnóstico y tratamiento pertinente.

El segundo grupo de estudio, son aquellas pacientes sin lesión palpable, pero que muestran alteraciones en el patrón mastográfico; estas acuden en muchas ocasiones con estudios mastográficos de mala calidad, los cuales deben realizarse nuevamente en nuestra institución.

Al contar con una clasificación BIRADS, sugerente de realización de biopsia, las pacientes ingresan para estos estudios, ya que por una razón desconocida, los centros que refieren a las pacientes a este instituto no las refieren con una biopsia. Entonces, el poder detectar a pacientes con cambios de células columnares, mediante una biopsia previa, podría entonces orientar al médico que refiere a estas pacientes, sobre el manejo que deberá establecer.

El diagnóstico de atipias, alerta al médico, concluyendo de forma inmediata la realización de una escisión amplia, pero, que tan válido sería esto en pacientes con cambios de células columnares; estos cambios patológicos, realmente se asocian a cáncer de mama, y si así es, en que porcentaje de forma que justifique la escisión de las lesiones.

A su vez, disminuirá de forma notable el biopsias de mama realizadas para entidades no oncológicas y demás tratamientos quirúrgicos.

Al momento, no se cuenta con una guía de recomendación o una política institucional que determine la necesidad o no de escisión de las lesiones detectadas por biopsia con aguja de corte, así como el contexto clínico donde esto tendría el valor suficiente para poder escindir las lesiones con riesgo de estar asociada a cáncer.

Además, podrá contemplarse la posibilidad de realizar procedimientos no invasivos, a fin de evitar el procedimiento quirúrgico como es la escisión previo marcaje, con disminución de las complicaciones propias del procedimiento.

HIPÓTESIS

1. Los cambios de células columnares se asocian en un alto porcentaje a cáncer de mama
2. Al tener una asociación con cáncer de mama, las lesiones con cambios de células deben ser escindidas
3. El control de estas pacientes debe ser estrecho, como si se tratara de una lesión precursora de cáncer de mama.
4. La presencia de cambios de células columnares se asocia a lesiones radiológicas categorizándolas como BI RADS 4

OBJETIVOS

OBJETIVO PRIMARIO:

Determinar en las pacientes llevadas a biopsia escisional por marcaje con el diagnóstico de cambios de células columnares, la presencia de cáncer, así como la evaluación del contexto clínico donde aparecen; las principales alteraciones detectadas por imagen y los cambios patológicos asociados.

OBJETIVOS SECUNDARIOS:

- Relación de células columnares con lesiones no malignas
- Establecer la necesidad de llevar a un procedimiento quirúrgico a las pacientes con diagnóstico de cambios de células columnares
- Evaluar la variabilidad interobservador en la interpretación de estudios mastográficos
- Correlación de los hallazgos obtenidos con los descritos en la literatura
- Obtener información para poder formar guías de recomendación en el manejo de estas lesiones
- Determinar otros métodos tanto diagnósticos y terapéuticos en este tipo de lesiones
- Determinar un análisis de costo-beneficio del Biopsia escisional previo marcaje

MATERIALES Y MÉTODOS

Se trata de un estudio descriptivo realizado en el periodo de Enero de 2011 a Enero de 2012, en colaboración con los servicios de Imagen y Patología.

Las pacientes de interés, son aquellas pacientes con diagnóstico mastográfico BI RADS 4, referidas a la Clínica de Mama, quienes fueron llevadas a una biopsia escisional previo marcaje.

Dentro del protocolo de estudio para pacientes con alteraciones mastográficas, aquellas con categoría de BI RADS 4 en adelante, deberán complementar el estudio con la realización de una Biopsia con aguja de corte, siendo esta realizada en consultorio, o guiada por imagen, según sea el caso.

A las pacientes se les realizó una biopsia con aguja de corte guiada por imagen (ultrasonido o estereotaxia) a fin de contar con un diagnóstico antes de decidir el procedimiento terapéutico a seguir. Las muestras obtenidas en promedio, fue mediante 1-5 disparos, fijando el tejido inmediatamente en formol y enviándose al departamento de patología para su estudio.

Una vez con diagnóstico de cambio de células columnares (con o sin atipia), las pacientes fueron programadas para la realización de Biopsia escisional previo marcaje con arpón; previo a la realización del procedimiento quirúrgico, la paciente llega en ayuno, para la colocación del arpón en el área de imagen; se identifica a la paciente, su estudio de imagen inicial, decidiendo la colocación sea guiada por US o mastografía; una vez realizado, se pasa a paciente a un nuevo rastreo de imagen; se localiza la lesión, se infiltra lidocaína al 1%, se procede a colocar el arpón, y se realiza un nuevo control del sitio de localización, así como establecer la distancia a la que se encuentra la lesión del arpón, a fin de lograr una adecuada escisión de la misma. Una vez colocado el arpón, la paciente pasa a la sala de espera de pacientes prequirúrgicas, donde se le prepara para cirugía; el tiempo para su pase a cirugía dependerá del turno quirúrgico asignado, así como el número de pacientes que se encuentren programados. Una vez en quirófano; previa anestesia general, se realiza una incisión, en la mayoría de los casos, periareolar, pero esto dependerá de la localización de la lesión. Se incide la piel, se realizan colgajos dérmicos, hasta localizar el sitio de entrada del arpón, siguiendo su trayecto hasta encontrar la punta, donde se da un margen tridimensional; se corta el arpón, se refiere la pieza quirúrgica y se envía tanto a control mastográfico (para corroborar la presencia de las calcificaciones de sospecha) o ultrasonográficos (integridad del nódulo sospechoso). Enviando el espécimen a estudio histopatológico; todas las piezas quirúrgicas son referidas.

El procedimiento se considera ambulatorio, ya que una vez que la paciente se recupere totalmente de los efectos anestésicos, puede ser egresada.

El resultados histopatológico definitivo, fue el utilizado para analizar la asociación de cambios de células columnares con cáncer de mama.

Se excluyeron del análisis a pacientes con lesión clínicamente (2cm o más) palpable, diagnóstico mediante biopsia de carcinoma (in situ o invasor), pacientes llevadas a tratamiento quirúrgico conservador por cáncer de mama, y aquellas con diagnóstico de tumor phyllodes, o que el diagnóstico mediante aguja de corte o definitivo, no incluyera cambios de células columnares o asociados.

Este fue el grupo de estudio inicial, lo cual servirá para establecer las características clínicas, grupos etarios, características radiológicas, los resultados de la biopsia y el reporte histopatológico definitivo; lo cual nos permitirá establecer la correlación de estas lesiones con la presencia de cáncer de mama.

En un segundo grupo de análisis; se realizó una segunda evaluación de los estudios mastográficos y ultrasonográficos, mediante dos radiólogos con amplia experiencia en mastografía, sin conocer el reporte mastográfico inicial; se realizó una nueva interpretación mastográfica así como la descripción de otras características como: forma y distribución de calcios, presencia de lesiones asociadas, así como una segunda valoración para establecer BIRADS, y si fueran categorizadas como Bi Rads 4, en las subcategorías A,B y C, a fin de correlacionarlas con el riesgo de malignidad. Estos datos son evaluados para establecer la correlación entre radiólogos.

Por parte de patología, se realizó una segunda revisión por el mismo patólogo que interpreto la primer biopsia, sin conocer el diagnostico histopatológico emitido; realizó interpretaciones de las laminillas de las biopsias iniciales a fin de caracterizar de forma mas extensa los patrones patológicos de las lesiones (cambio de células columnares, cambio de células columnares con atipia, hiperplasia de células columnares sin atipia, hiperplasia de células columnares) establecer la presencia o no de atipia, categorizarla como atipia arquitectural o citológica, y con esto establecer cuales son los cambios asociados y vinculados al cáncer de mama.

Con estos datos, se intenta obtener una correlación tanto entre el diagnóstico radiológico y patológico, así como el índice de concordancia entre ellos.

Para poder establecer los objetivos secundarios, se realiza un análisis con las pacientes a quienes se les diagnostico cáncer de mama, a fin de valorar, estudios complementarios realizados, tiempo quirúrgico, complicaciones presentadas, y el costo por paciente según el procedimiento realizado, catalogándolas en un nivel socioeconómico medio-medio alto (con aguja de corte, biopsia previo marcaje, así como los procedimientos quirúrgicos pertinentes).

RESULTADOS

En el periodo de análisis de Enero de 2011 a Enero de 2012, se encuentran registrados un total de 85 marcajes de mama, realizados en conjunto con el servicio de Radiología y la Clínica de Tumores Mamarios.

De estos casos, se excluyeron a las pacientes con diagnóstico de lesiones proliferativas (Fibroadenoma, Hiperplasia Ductal y Tumor Phyllodes) siendo un total de 33 pacientes excluidas.

El grupo de estudio es de 52 pacientes.

La edad promedio de diagnóstico va desde los 38 hasta los 72 años (promedio 54 años). Se realizó una distribución por grupos etarios de la siguiente forma: pacientes menores de 35 años 2% (n=1), 35 a los 40 años 9% (n=5), 41 a 45 años 17% (n=9), 46 a 50 años 26% (n=14), 51 a 55 años 28% (n=15), 56 a 60 años 9% (n=5), 61 a 65 años 2% (n=1) y mas de 66 años 4% (n=2).

El patrón encontrado fue BI RADS 4 en el 98% (n=50) y 2% con Bi Rads 3 (n=2).

A las pacientes, se les llevo a Biopsia con aguja de corte en el 94% (n=49); en 3 pacientes (6%) no se realizó biopsia y se decidió realizar biopsia por marcaje sin diagnóstico previo; la no realización de biopsia previa fue por dificultad técnica para la toma de biopsia.

En los diagnósticos encontrados mediante biopsia con aguja de corte, contamos con los siguientes: Sin diagnostico (n=19), Cambios de células columnares (n=4), Cambios de células columnares con atipia 0% (n=0), Cambios e hiperplasia de células columnares sin atipia (n=9) y Cambios e hiperplasia de células columnares con atipia (n=20).

DIAGNÓSTICO HISTOPATOLÓGICO POR BIOPSIA CON AGUJA DE CORTE

Al llevarse las pacientes a Biopsia por marcaje, los reportes definitivos se agruparon de la siguiente forma: Cambio de células columnares (n=4), Cambio de células columnares con atipia (n=1), Cambios e hiperplasia de células columnares sin atipia (n=15), Cambio e hiperplasia de células columnares con atipia (n=26), Carcinoma Ductal In Situ (n=5) y Carcinoma Lobulillar In situ (n=1)

DIAGNOSTICO HISTOPATOLÓGICO DEFINITIVO

En las pacientes con diagnostico definitivo de Cáncer de mama, el diagnóstico patológico de carcinoma ductal in situ, se correlaciono en los 5 casos con Cambios e hiperplasia de células columnares con atipia; y en carcinoma lobulillar in situ, no se encontraron cambios de células columnares, pero se realizó biopsia por sospecha de Fibroadenoma. Tenemos la asociación de Carcinoma In situ del 8%, en los casos vinculados con cambios de células columnares con hiperplasia y atipia.

Si consideramos el subgrupo de Hiperplasia y Cambios de células columnares con atipia (n=33) el porcentaje de correlación con la neoplasia es del 18.8%

No se encontraron lesiones malignas en los cambios de células columnares o hiperplasia sin atipia.

A continuación, se dan las características de las pacientes con diagnóstico definitivo de neoplasia

CARACTERISTICAS	P 1	P2	P3	P4	P5	P6
EDAD (AÑOS)	52	52	50	48	54	51
BI RADS INICIAL	4	4	4	4	4	4
FACTORES DE RIESGO PARA CA (RR>2)	SI	SI	NO	SI	SI	SI
PRESENCIA DE NÓDULO ASOCIADO	SI	N/D	SI	SI	SI	SI
TAMAÑO DE NÓDULO	5 MM	N/D	8 MM	9	5 MM	10MM
PRESENCIA DE MICROCALCIFICACIONES	SI	SI	SI	SI	SI	SI
PRESENCIA DE NÓDULOS Y MICROCALCIFICACIONES	SI	-	SI	SI	SI	SI
PRESENCIA DE ATIPIA	SI	SI	SI	SI	SI	SI
HISTOLOGÍA FINAL	CDIS	CDIS	CLIS	CDIS	CDIS	CDIS

Posterior a la segunda revisión de los estudios de Mastografía contamos con los siguientes reportes de BI RADS

De los estudios mastográficos evaluados, contamos con los siguientes resultados establecidos por el Observador 1: categoría BI RADS 2 al 13.4% (n=7) BI RADS 3 al 26.9% (n=14) BI RADS 4 a 27 pacientes con la subcategorización en A al 26.9% (n=14) , B 15.5% (n=8) y C al 10.6% (n=5). Se cuenta también con el reporte de BI RADS 5 en casos 3 casos (6.6%).

De los estudios mastográficos evaluados, contamos con los siguientes resultados establecidos por el Observador 2: categoría BI RADS 2 al 14% (n=8) BI RADS 3 al 24% (n=11) BI RADS 4 a 27 pacientes con la subcategorización en A al 25% (n=12) , B 17% (n=9) y C al 13% (n=6). Se cuenta también con el reporte de BI RADS 5 en casos 4 casos (7%).

Ante esto, se realizó una correlación de observadores, realizando el método de Spearman para valorar la Varibilidad interobservador, siendo esta la siguiente: Cuando se compara el BI RADS INICIAL con el BI RADS DE OBSERVADOR 1 determinado por el primer observador contamos con una Variabilidad interobservador de 0.05074 (IC 95%: -0.2332 A 0.3267) con una p=0.7209, lo cual nos habla de que no existe una adecuada variabilidad interobservador.

N=52

A su vez, en la comparación con la interpretación inicial con el análisis de Observador 2, se encontró que el índice de variabilidad interobservador fue 0.9929 (IC 95% -0.1868 a 0.3696) con un valor de $p=0.4837$, siendo no significativos.

Pero, cuando se realiza el análisis INTEROBSERVADOR encontramos un índice de 0.9252 (IC 95% 0.8707-0.9573) con una $p: <0.0001$

En cuanto a los hallazgos en la segunda evaluación patológica se cuentan con los siguientes reportes de la revisión de laminillas de las biopsias con aguja de corte iniciales: 4 pacientes sin reporte de biopsia inicial (biopsia no realizada), Cambio de células columnares (CCC) 27% (n=14), Cambio de células columnares con atipia (CCC+A) 1.9% (1), Hiperplasia de células columnares sin atipia (HCC) 23% (n=12), Hiperplasia de células columnares con atipia (HCC+A) 19% [Atipia citológica 0%; Atipia arquitectural 21.1% (n=14), Ambos tipos de atipia 5.8% (n=3)], y finalmente, 8 pacientes quien en la segunda revisión, no se encontraron cambios de células columnares. Una paciente (2%) se diagnostico en laminilla con carcinoma in situ.

En cuanto a la descripción de la atipia; esta fue de tipo citológica en 0% (n=0), arquitectural en 21% (n=11), en el 5.8% (n=3) se observaron ambos tipo de atipia; la paciente con carcinoma in situ se incluye en el grupo de las pacientes con atipia tanto citológica como arquitectural.

En la valoración de procedimientos realizados a las pacientes con Cambios de células columnares, en el 100% de los casos, se realizó Biopsia escisional previo marcaje, con tiempo promedio de tiempo quirúrgico de 80 minutos (55-120 minutos). Y posterior a este procedimiento, las pacientes con diagnóstico de malignidad fueron llevadas a los procedimientos terapéuticos correspondientes, los cuales incluyeron la realización de Mastectomía total y/o ampliación de márgenes + ganglio centinela. (ver tabla inferior), los cuales se realizaron sin complicaciones.

Entonces, a este momento, no es solo considerar el procedimiento realizado, sino también el impacto económico que este tiene en el paciente; así como el tiempo quirúrgico invertido para la realización de cada uno de ello, días de estancia hospitalaria y las complicaciones generadas.

CARACTERISTICAS	P 1	P2	P3	P4	P5	P6
BIOPSIA ESCISIONAL POR MARCAJE	SI	SI	SI	SI	SI	SI
DURACION (MIN)	55	85	62	110	60	59
PROCEDIMIENTO QX COMPLEMENTARIO	SI	SI	SI	SI	SI	SI
PROCEDIMIENTO COMPLEMENTARIO	MT+GC	MT+GC	MT+GC	AMP+GC	AMP+GC	MT+GC
DURACION (MIN)	60	80	120	100	75	140
COMPLICACIONES	NO	NO	NO	NO	NO	NO
HEMORRAGIA (ML)	50	300	500	20	25	300
DIAS DE ESTANCIA	1	1	1	1	1	1

MT (Mastectomia total), **GC** (Ganglio Centinela) **AMP** (Ampliación de márgenes) **NIN** (Ninguno)

El costo establecido para cada procedimiento realizado en quirófano dependerá del procedimiento a realizar, como ejemplo, la realización de una biopsia escisional previo marcaje con arpón puede cotizarse en aproximadamente:

DETALLE	PRECIO (PESOS M.N.)
ARPÓN	\$600.00
MARCAJE GUIADO POR US	\$394.00
DERECHO SALA QUIRÚRGICA	\$5000.00
ESCISIÓN QUIRURGICA	\$1246.00
ESTUDIO PATOLOGICO	\$350.00
MEDICAMENTO	\$1000.00
DIA ESTANCIA HOSPITAL	\$150.00
TOTAL	\$ 8740/ PROCEDIMIENTO

Y al sacar la relación del costo total del procedimiento realizado en 52 pacientes nos da un total de \$454,480 pesos.

Esto, sin considerar las consultas médicas, estudios de laboratorio, así como de imagen complementarios.

DISCUSIÓN

Este es un estudio en el cual tratan de establecerse varios puntos a considerar en cuanto a la aparición de los cambios de células columnares, el manejo establecido, además de los factores que se correlacionan con la presencia de malignidad en los reportes de patología definitivos.

En comparación con los estudios de grupos norteamericanos y europeos; la edad de presentación presenta un gran rango de variación, siendo en promedio 38 hasta los 72 años (promedio 54 años); siendo más frecuente en el grupo etario de 51 a 55 años, lo cual es equiparable con el grupo de riesgo para desarrollo de cáncer de mama a nivel internacional.

Dentro de los hallazgos clínicos, las pacientes llevadas a marcaje con reporte de cambio de células columnares con atipia, no se presentaron con un tumor palpable, pero en algunas, fueron detectados nódulos sospechosos en el estudio ultrasonográfico.

La clasificación BIRADS encontrada en estas pacientes fue BI RADS 4 en el 98% de los casos; al realizar la segunda evaluación, con un análisis interobservador, encontramos que existe una gran discordancia entre los 2 observadores asignados con el reporte inicial, pero llama la atención el alto índice de concordancia existente entre ambos observadores evaluadores; lo cual pudiera sugerir que a las pacientes a quienes se les va a realizar una biopsia de mama, deberán ser llevadas a una evaluación multidisciplinaria, donde se cuente con al menos un médico radiólogo con más de 10 años de experiencia en interpretación mastográfica. La segunda evaluación mastográfica, nos da una amplia gama de diagnósticos, incluyendo BI RADS 2,3 Y 5, las cuales no se encuentran descritas en la primera lectura mastográfica. Pero, a pesar de esto, la concordancia entre evaluadores fue la misma para detectar la presencia de BI RADS 4 (microcalcificaciones difusas o pleomórficas); de las 6 pacientes con Dx de cáncer en el reporte definitivo, las 6 tuvieron evaluación de BI RADS 4 (establecido por las 3 evaluaciones); ninguna al parecer cumplió criterios para BI RADS 5. Lo cual orienta a una realización de biopsias sin reporte de malignidad en el reporte histopatológico definitivo, pero que si tienen cambios de hiperplasia con atipia.

Otros hallazgos asociados a la presencia de células columnares con atipia, es la presencia de hiperplasia ductal con atipia, pero no existe una clara descripción de lesiones benignas (fibroadenoma, papiloma intraductal, tumor phyllodes, cicatriz estelar) que puedan encontrarse asociadas a cambios de células columnares. Es por esto la importancia que toma la presencia de nódulos categorizados como BI RADS 4 los cuales se presentaron en las pacientes con reporte final de carcinoma in situ. En esta revisión, la presencia de nódulos en los marcajes definitivos sin malignidad fue del 20%, comparándolos con el 90% de las lesiones con reporte definitivo de malignidad.

A pesar de encontrar lesiones con cambios importantes como es la atipia, esta pareciera perder peso al correlacionarse con malignidad; ya que del total de pacientes, solo en 27 se detectó de forma inicial la presencia de atipias; y el en segundo análisis, este número disminuyó a 14 pacientes; y algo de llamar la

atención, tras la observación minuciosa, 8 pacientes a quienes inicialmente se le diagnóstico atipia, no se describió algún cambio celular en la segunda revisión. Esto podría explicarse por el auge en el diagnóstico de cambios de células columnares, lo cual podría causar confusión, dados los diagnósticos diferenciales con los que cuenta. Pero, en esta segunda revisión si se pudo detectar un caso de carcinoma canalicular in situ.

No se puede establecer que todas las pacientes con atipia deben ser llevadas a una escisión de la lesión, por el riesgo a cáncer, porque este solo fue el 8% de la muestra de pacientes; pero, si se puede hacer notar la presentación de los casos que resultaron ser portadoras de cáncer, todas, contaban con hiperplasia de células columnares con atipia (arquitectural o citológica y arquitectural) en presencia de un nódulo de sospecha; así como mastográficamente la presencia de microcalcificaciones de sospecha

Hasta este momento, se podría considerar a la escisión previo marcaje como una opción diagnóstica y terapéutica recomendada. Dentro de sus principales complicaciones tenemos el tiempo para su realización, la espera de la paciente con arpón para pasar a quirófano, el riesgo anestésico propio de la intubación orotraqueal, escisión de tejido mamario en exceso que puede alterar de forma considerable la mama, la posibilidad de la movilización del arpón durante el traslado de la paciente desde que se colocó el arpón hasta que se inicia el procedimiento quirúrgico (lo cual se puede traducir en no realizar la escisión adecuada de las lesiones de sospecha, y hasta la necesidad de un segundo marcaje a fin de escindirlas), alteraciones en la cicatrización, entre otras.

Pero, existen métodos alternativos que podrían darnos los mismos resultados que obtenemos mediante el marcaje y escisión de las lesiones, pero con disminución de las complicaciones propias del procedimiento.

Existe una técnica desarrollada para la realización de biopsia guiadas, biopsia asistida por vacío (succión), que mediante una sonda de 11 o 14 gauge permite realizar corte y aspiración de lesiones, descritos en promedio la extracción satisfactoria de al menos 8 centímetros cúbicos; y como se realizan bajo control ultrasonográfico o mastográfico, puede tenerse una visión clara de si se escisión de forma completa o no la lesión sospechosa. Este método brinda la oportunidad de realizar una biopsia, con mayor cantidad de tejido, en un tiempo breve de tiempo (30-40 minutos), realizados en la sala de imagen, con mínimo dolor, sin consumo importante de material, así como una pronta recuperación, sin complicaciones ni riesgo anestésico, y con un excelente resultado cosmético.

Si consideramos el costo por procedimiento de escisión previo marcaje que equivale a \$8400 pesos, mas las horas de internamiento, que en promedio van desde 7 hasta 12 horas (ingreso al instituto, colocación de arpón, pase a quirófano, realización de procedimiento quirúrgico y recuperación posanestésica) deberíamos considerar como una opción válida la realización de una biopsia asistida con succión, la cual genera un costo entre \$4500 a 6000 pesos, con una duración aproximada de 30-40 minutos, con mínimas complicaciones para la paciente, brindándonos la misma información que una biopsia escisional, y que de ser el resultado positivo a malignidad, la paciente requeriría un procedimiento quirúrgico. Si comparamos precios totales por procedimientos, las pacientes llevada a una biopsia escisional previo marcaje, de las 52 pacientes, el gasto total

sería de \$454,480 en comparación con \$234,000 si se realizara mediante biopsia con sistema de aspiración, lo cual representa un ahorro de más del 50% del costo.

Al momento de la realización de este estudio, las 6 pacientes con diagnóstico de malignidad fueron llevadas al menos a 2 procedimientos quirúrgicos, en un lapso menor de 1 mes (biopsia escisional por marcaje y complementación terapéutica con mastectomía, ampliación de márgenes y ganglio centinela), lo cual incrementa considerablemente las complicaciones anestésicas y pulmonares de las pacientes, incluyendo el factor emocional asociado a una segunda intervención quirúrgica; así como el tiempo quirúrgico por paciente, días de estancia y riesgo de infecciones nosocomiales.

Si pudiéramos realizar estas escisiones dirigidas y asistidas por aspiración, tendríamos localizaciones precisas de las lesiones, control inmediato posterior a la realización de la escisión, no habría necesidad de realizar estos procedimientos en una sala de quirófano, lo cual contribuirá a disminuir los tiempos quirúrgicos de las pacientes, así como el tiempo de espera de las pacientes que ya cuentan con diagnóstico de malignidad que se encuentran en espera de fecha de programación. Todo esto, aunado a la disminución de las complicaciones propias del procedimiento quirúrgico.

Los cambios de células columnares, en particular las que se presentan con atipia, seguirán siendo un reto para el clínico en cuanto a la mejor decisión terapéutica, pero no ofrece la oportunidad de ser menos agresivos en su tratamiento.

CONCLUSIONES

Se pudo establecer, en este grupo de estudio de pacientes llevadas a biopsia escisional previo marcaje, la relación de cáncer asociado a cambios de células columnares con atipia, fue del 8%

De estas lesiones, todas se presentaron con nódulos, microcalcificaciones y atipia; por lo que se sugiere que en lugar de realizar la escisión de todas las pacientes que presenten cambios de células columnares, seamos cuidadosos, recomendando este procedimiento a aquellas pacientes que cumplan con los criterios de cambios de células columnares con atipia, asociadas a microcalcificaciones y nódulos. El resto de las pacientes, podrán mantenerse en vigilancia estrecha, de forma semestral, ya que a la fecha, los estudios moleculares y de estimación de progresión no han sido concluyentes que estas lesiones sean precursoras directas del cáncer de mama.

Con estos datos, se podrá ser selectivo en quienes son las pacientes que realmente necesitaran un procedimiento abierto; pero también se abre la pauta para a estas pacientes, realizar procedimientos menos invasivos como lo es la biopsia por aspiración asistida, con los beneficios que confiere como son el menor costo, el ser rápido, completamente ambulatorio, sin ingreso a sala de quirófano, con excelente cosmesis, mínimas complicaciones y sin necesidad de la exposición a un riesgo anestésico.

Es por esto, que se necesitan más estudios a fin de poder comparar en este grupo de pacientes las ventajas de la biopsia asistida por aspiración.

Todo esto, ayudara en primer instancia, a normar una conducta y avalar las políticas de manejo de estas pacientes, en el servicio de Tumores Mamaros del Instituto Nacional de Cancerología; a la par optimizando recursos con los que contamos en el Instituto Nacional de Cancerología, a continuar con nuestra práctica diaria en la atención con calidad y calidez a nuestras pacientes.

BIBLIOGRAFIA

1. Ancona A, Capodieci M, Galiano A, Mangieri F, Lorusso V, Gatta G. Vacuum-assisted biopsy diagnosis of atypical ductal hyperplasia and patient management. *Radiol Med.* 2011 Mar;116(2):276-91.
2. Anoek H. J. Verschuur-Maes, MD,* Carolien H. M. van Deurzen, MD, PhD, Evelyn M. Monninkhof, PhD, and Paul J. van Diest, MD, PhD Columnar Cell Lesions on Breast Needle Biopsies: Is Surgical Excision Necessary? A Systematic Review *Ann Surg* 2012;255:259–265
3. Anoek H.J. Verschuur-Maes, Arjen J. Witkamp, Peter C. de Bruin, Elsken van der Wall⁴ and Paul J. van Diest. Progression risk of columnar cell lesions of the breast diagnosed in core needle biopsies The Netherlands International Journal of Cancer 129, 2674–2680 (2011)
4. Aroner S , Laura C Collins, Stuart J Schnitt, James L Connolly, Graham A Colditz, Rulla M Tamimi, Columnar cell lesions and subsequent breast cancer risk: a nested case-control study *Breast Cancer Research* 2010, 12:R61
5. Bernardi D, Borsato G, Pellegrini M, Tuttobene P, Fanto' C, Valentini M, Aldovini D, Ciatto S. On the diagnostic accuracy of stereotactic vacuum-assisted biopsy of nonpalpable breast abnormalities. Results in a consecutive series of 769 procedures performed at the Trento Department of Breast Diagnosis Tumori. 2012 Jan-Feb;98(1):113-8
6. Bilous M. Breast core needle biopsy: issues and controversies. *Mod Pathol.* 2010 May;23 Suppl 2:S36-45
7. Boulos FI, Dupont WD, Schuyler PA, Sanders ME, Page DL, Fedda FA, Simpson JF. Clinicopathologic characteristics of carcinomas that develop after a biopsy containing columnar cell lesions: evidence against a precursor role. *Cancer.* 2012 May 1;118(9):2372-7
8. Bruening W, Fontanarosa J, Tipton K, Treadwell JR, Launders J, Schoelles K. Systematic review: comparative effectiveness of core-needle and open surgical biopsy to diagnose breast lesions. *Ann Intern Med.* 2010 Feb 16;152(4):238-46
9. Cho N, Moon WK, Chang JM, Park SH, Lyou CY, Park IA. Ultrasonography-guided vacuum-assisted biopsy of microcalcifications: Comparison of the diagnostic yield of calcified cores and non-calcified cores on specimen radiographs. *Acta Radiol.* 2010 Mar;51(2):123-7
10. Dabbs D, Gloria Carter, Mary Fudge, Yan Peng, Pat Swalsky and Sidney Finkelstein Molecular alterations in columnar cell lesions of the breast *Modern Pathology* (2006) 19, 344–349
11. Datrice N, Narula N, Maggard M, Butler J, Hsiang D, Baick C, Lane K. Do breast columnar cell lesions with atypia need to be excised? *Am Surg.* 2007 Oct;73(10):984-6.
12. Feeley L & C M Quinn¹. Columnar cell lesions of the breast. (2008) *Histopathology* 52, 11–19
13. Fouad I. Boulos, MD; William D. Dupont, PhD; Peggy A. Schuyler, RN; Melinda E. Sanders, MD; David L. Page, MD; Faysal A. Fedda, MD; and

Jean F. Simpson, MD. Clinicopathologic Characteristics of Carcinomas That Develop After a Biopsy Containing Columnar Cell Lesions Evidence Against a Precursor Role *Cancer* 2012;118:2372-7.

14. Go EM, Tsang JY, Ni YB, Yu AM, Mendoza P, Chan SK, Lam CC, Lui PC, Tan PH, Tse GM. Relationship between columnar cell changes and low-grade carcinoma in situ of the breast—a cytogenetic study. *Hum Pathol.* 2012 Apr 27

15. Hahn M, Krainick-Strobel U, Toellner T, Gissler J, Kluge S, Krapfl E, Peisker U, Duda V, Degenhardt F, Sinn HP, Wallwiener D, Gruber IV; In cooperation with the Minimally Invasive Breast Intervention Study Group (AG MiMi) of the German Society of Senology (DGS); and the Study Group for Breast Ultrasonography of the German Society for Ultrasound in Medicine (DEGUM). Interdisciplinary Consensus Recommendations for the use of Vacuum-Assisted Breast Biopsy under Sonographic Guidance: First update 2012. *Ultraschall Med.* 2012 Aug;33(4):366-371.

16. Haupt B, Schwartz MR, Xu Q, Ro JY. Columnar cell lesions: a consensus study among pathology trainees *Hum Pathol.* 2010 Jun;41(6):895-901

17. Jara-lazaro, Gary Man-kit Tse and Puay Hoon Tan Columnar cell lesions of the breast: an update and significance on core biopsy *Pathology* (January 2009) 41(1), pp. 18–27

18. Jensen KC, Kong CS. Cytologic diagnosis of columnar-cell lesions of the breast *Diagn Cytopathol.* 2007 Feb;35(2):73-9

19. Kim MJ, Kim SI, Youk JH, Moon HJ, Kwak JY, Park BW, Kim EK. The diagnosis of non-malignant papillary lesions of the breast: comparison of ultrasound-guided automated gun biopsy and vacuum-assisted removal. *Clin Radiol.* 2011 Jun;66(6):530-5

20. Kim MJ, Park BW, Kim SI, Youk JH, Kwak JY, Moon HJ, Kim EK. Long-term follow-up results for ultrasound-guided vacuum-assisted removal of benign palpable breast mass. *Am J Surg.* 2010 Jan;199(1):1-7

21. Ko KH, Jung HK, Youk JH, Lee KP. Potential application of ultrasound-guided vacuum-assisted excision (US-VAE) for well-selected intraductal papillomas of the breast: single-institutional experiences *Ann Surg Oncol.* 2012 Mar;19(3):908-13

22. Ko ES, Han H, Lee BH, Choe du H. Comparison of large-core vacuum-assisted breast biopsy and excision systems. *Wilson R, Kavia S. Sonographic changes after removing all benign breast masses with sonographically guided vacuum-assisted biopsy Recent Results Cancer Res.* 2009;173:23-41

23. Kosemehmetoglu K, Guler G. Papillary apocrine metaplasia and columnar cell lesion with atypia: is there a shared common pathway? *Ann Diagn Pathol.* 2010 Dec;14(6):425-31.

24. Lacambra MD, Lam CC, Mendoza P, Chan SK, Yu AM, Tsang JY, Tan PH, Tse GM. Biopsy sampling of breast lesions: comparison of core needle- and vacuum-assisted breast biopsies. *Breast Cancer Res Treat.* 2012 Apr;132(3):917-23

25. Lee TY, Macintosh RF, Rayson D, Barnes PJ. Flat epithelial atypia on breast needle core biopsy: a retrospective study with clinical-pathological correlation. *Breast J.* 2010 Jul-Aug;16(4):377-83
26. de Mascarel I, Brouste V, Asad-Syed M, Hurtevent G, Macgrogan G. All atypia diagnosed at stereotactic vacuum-assisted breast biopsy do not need surgical excision. *Mod Pathol.* 2011 Sep;24(9):1198-206
27. Maxwell AJ. Ultrasound-guided vacuum-assisted excision of breast papillomas: review of 6-years experience. *Clin Radiol.* 2009 Aug;64(8):801-6
28. Noske A, Pahl S, Fallenberg E, Richter-Schneider A, Dietel M, Denkert C. Flat epithelial atypia is a common subtype of B3 breast lesions and is associated with noninvasive cancer but not with invasive cancer in final excision histology *Hum Pathol.* 2010 Apr;41(4):522-7
29. Park HL, Kwon SH, Chang SY, Huh JY, Kim JY, Shim JY, Lee YH. Long-term follow-up result of benign phyllodes tumor of the breast diagnosed and excised by ultrasound-guided vacuum-assisted breast biopsy *J Breast Cancer.* 2012 Jun;15(2):224-9
30. Park HL, Kim LS. The current role of vacuum assisted breast biopsy system in breast disease. *J Breast Cancer.* 2011 Mar;14(1):1-7
31. Pathmanathan N, Salisbury EL, Provan PJ, Bilous AM, Byth K, Milliken JS, Clarke CL, Balleine RL. A class discovery and class prediction approach to histopathological classification of mammographic screen detected columnar cell lesions of the breast. *Pathology.* 2010 Jan;42(1):28-36.
32. Petersson F, Tan PH, Putti TC. Low-grade ductal carcinoma in situ and invasive mammary carcinoma with columnar cell morphology arising in a complex fibroadenoma in continuity with columnar cell change and flat epithelial atypia *Int J Surg Pathol.* 2010 Oct;18(5):352-7
33. Pinder SE, Reis-Filho JS. Non-operative breast pathology: columnar cell lesions. *J Clin Pathol.* 2007 Dec;60(12):1307-12
34. Pistolesse CA, Ciarrapico A, Perretta T, Cossu E, della Gatta F, Giura S, Caramanica C, Simonetti G. Cost-effectiveness of two breast biopsy procedures: surgical biopsy versus vacuum-assisted biopsy. *Radiol Med.* 2012 Jun;117(4):539-57
35. Povoski SP, Jimenez RE, Wang WP. Ultrasound-guided diagnostic breast biopsy methodology: retrospective comparison of the 8-gauge vacuum-assisted biopsy approach versus the spring-loaded 14-gauge core biopsy approach *World J Surg Oncol.* 2011 Aug 11;9:87.
36. Rajan S, Sharma N, Dall BJ, Shaaban AM. What is the significance of flat epithelial atypia and what are the management implications? *J Clin Pathol.* 2011 Nov;64(11):1001-4
37. Reefy S, Osman H, Chao C, Perry N, Mokbel K. Surgical excision for B3 breast lesions diagnosed by vacuum-assisted core biopsy. *Anticancer Res.* 2010 Jun;30(6):2287-90.
38. Sakamoto N, Tozaki M, Higa K, Abe S, Ozaki S, Fukuma E. False-negative ultrasound-guided vacuum-assisted biopsy of the breast: difference

with US-detected and MRI-detected lesions Breast Cancer. 2010 Apr;17(2):110-7

39. Sanders MA, Roland L, Sahoo S. Clinical implications of subcategorizing BI-RADS 4 breast lesions associated with microcalcification: a radiology-pathology correlation study. *Breast J.* 2010 Jan-Feb;16(1):28-31

40. Senetta R, Campanino PP, Mariscotti G, Garberoglio S, Daniele L, Pennechi F, Macrì L, Bosco M, Gandini G, Sapino A. Columnar cell lesions associated with breast calcifications on vacuum-assisted core biopsies: clinical, radiographic, and histological correlations. *Mod Pathol.* 2009 Jun;22(6):762-9

41. Simpson PT, Gale T, Reis-Filho JS, Jones C, Parry S, Sloane JP, Hanby A, Pinder SE, Lee AH, Humphreys S, Ellis IO, Lakhani SR. Columnar cell lesions of the breast: the missing link in breast cancer progression? A morphological and molecular analysis *Am J Surg Pathol.* 2005 Jun;29(6):734-46.

42. Simpson PT, Reis-Filho JS, Gale T, Lakhani SR. Molecular evolution of breast cancer *J Pathol.* 2005 Jan;205(2):248-54

43. Stuart J. Schnitt and Anne Vincent-Salomon Columnar Cell Lesions of the Breast *Advances in Anatomic Pathology* Vol. 10, No. 3, pp. 113–124 2004

44. Szynglarewicz B, Kasprzak P, Kornafel J, Forgacz J, Pudelko M, Majewski A, Matkowski R. Duration time of vacuum-assisted biopsy for nonpalpable breast masses: comparison between stereotactic and ultrasound-guided procedure. *Tumori.* 2011 Jul-Aug;97(4):517-21

45. Turashvili G & Malcolm Hayes & Blake Gilks & Peter Watson & Samuel Aparicio Are columnar cell lesions the earliest histologically detectable non-obligate precursor of breast cancer? *Virchows Arch* (2008) 452:589–598

46. Turashvili G, McKinney S, Martin L, Gelmon KA, Watson P, Boyd N, Aparicio S. Columnar cell lesions, mammographic density and breast cancer risk. *Breast Cancer Res Treat.* 2009 Jun;115(3):561-71.

47. Venkataraman S, Dialani V, Gilmore HL, Mehta TS. Stereotactic core biopsy: Comparison of 11 gauge with 8 gauge vacuum assisted breast biopsy. *Eur J Radiol.* 2012 Oct;81(10):2613-9

48. Wang ZL, Liu G, Li JL, Su L, Liu XJ, Wang W, Tang Breast lesions with imaging-histologic discordance during 16-gauge core needle biopsy system: would vacuum-assisted removal get significantly more definitive histologic diagnosis than vacuum-assisted biopsy? *J. Breast J.* 2011 Sep-Oct;17(5):456-61