



DOCUMENTO DE CONSENSO

MANEJO DE LAS LESIONES HISTOLÓGICAS DE ALTO RIESGO EN LOS PROGRAMAS DE CRIBADO DE CÁNCER DE MAMA

GRUPO DE TRABAJO

Programa de Detección Precoz de Cáncer de Mama de Cantabria

- *Mar Sánchez Movellán* (Coordinadora del documento)
- *Alfonso Vega Bolivar*
- *Paula Merino Rasillo*
- *Pilar García Arranz*
- *Sandra Hermana Ramírez*

Programa de Detección Precoz de Cáncer de Mama de La Rioja

- *Araceli Baroja Mazo*
- *Mercedes Sainz Miranda*
- *Rosa Jiménez Monreal*
- *Mariano Jesús Martín Marcos*

Programa de Detección Precoz de Cáncer de Mama de Canarias

- *Isabel Regina Diez de la Lastra Bosch*
- *Mayra Martel Toledo*

Programa de Detección Precoz de Cáncer de Mama de Baleares

- *Maria del Carmen Sanchez-Contador Escudero*
- *Jaime Pons Viver*

Programa de Detección Precoz de Cáncer de Mama de Galicia

- *Paz Santiago Freijanes*

Edita: Red de Programas de Cribado de Cáncer

Finalización documento: Noviembre 2017

Documento disponible en: www.cribadocancer.com

INDICE

	Pag.
Introducción	4
Objetivos	5
Clasificación de las lesiones histológicas de alto riesgo	6
Elección del método de biopsia percutánea más adecuado según el tipo de lesión radiológica	7
Actitud ante un resultado de lesiones histológicas de alto riesgo tras una biopsia percutánea	8
Seguimiento de las lesiones histológicas de alto riesgo en los programas de cribado	17
Monitorización de Indicadores	20
Bibliografía	22

Introducción

El avance de las técnicas de imagen, y el uso extendido de técnicas de biopsias percutáneas ha conllevado un incremento en el número de diagnósticos de lesiones benignas y de lesiones histológicas de alto riesgo (LHAR), principalmente en los programas de cribado de cáncer de mama.

La importancia de las LHAR reside en que son un grupo heterogéneo de lesiones que se asocian a una lesión de mayor grado en la pieza quirúrgica posterior (infraestimación) o bien, presentan un riesgo significativo de desarrollar cáncer en el futuro. Además, hay que destacar, que con la introducción de la mamografía digital en los programas de cribado de mama se ha triplicado el diagnóstico de este tipo de lesiones, fundamentalmente por el aumento en la detección de microcalcificaciones (1), signo radiológico por el que habitualmente se expresan muchas de ellas.

La importancia clínica de las LHAR quedó demostrada ya por Dupont y Page en el año 1985 (2). Estos autores concluyeron que el diagnóstico de una lesión proliferativa sin atípicas suponía un incremento de riesgo para cáncer de mama de 1,5 a 2 veces el de la población general. Y en el caso del diagnóstico de una lesión proliferativa con atípicas, éste riesgo se a 4 o 5 veces superior al de la población general. Valores semejantes de riesgos relativos de evolución a cáncer en mujeres con LHAR se han demostrado también recientemente en el contexto de programas de cribado de cáncer de mama en nuestro país (3).

Las LHAR no tienen signos radiológicos específicos, por lo que es necesaria la utilización de métodos de biopsia percutánea para la diferenciación con el cáncer de mama. Además, los patólogos pueden encontrar dificultades no solo en la diferenciación de alguna de estas LHAR con el carcinoma ductal in situ (CDIS), sino también en definir claramente las características histológicas de algunas de ellas, especialmente aquellas con atípica (4), por lo que en general se recomienda la biopsia quirúrgica tras su diagnóstico en una biopsia percutánea.

Aunque estas lesiones representan una pequeña proporción, entre el 5% y 10%, de todas las biopsias percutáneas, su diagnóstico supone un dilema clínico en cuanto al manejo más apropiado, ya que no existe consenso sobre si se debe recomendar su seguimiento o su inmediata extirpación quirúrgica, dado que si no se realiza escisión quirúrgica podría conllevar una “infravaloración de malignidad”, y si por el contrario se realiza y no había malignidad asociada, se podría generar un “sobreatamiento” (5,6). Ni la infravaloración ni el sobreatamiento son deseables, sobre todo en el contexto de los programas de cribado.

Por otro lado, en los programas de cribado las biopsias con resultado de LHAR se contabilizan como un resultado benigno, aunque hay quien recomienda que seria necesario clasificarlas separadamente, con el fin de evaluar su repercusión y valorar su manejo clínico, al tratarse de una subpoblación de mujeres con mayor riesgo de cáncer de mama, especialmente aquellas diagnosticadas de una LHAR con atípica.

Además, en el caso de la neoplasia lobulillar in situ, dado su riesgo superior de desarrollar cáncer, no sólo en la mama de la lesión, sino también en la contralateral, hay programas de cribado que consideran que esta lesión debe ser motivo de exclusión, al estimar que estas mujeres precisan un seguimiento más individualizado.

Existen también discrepancias en cuanto al seguimiento posterior de las mujeres en las que se ha confirmado el diagnóstico de una LHAR, no solo en relación a la periodicidad, sino también en cuanto al tipo de estudio o estudios de imagen que deben realizarse, dado que no existe una indicación terapéutica estandarizada.

Todo esto conlleva una mayor complejidad en el abordaje de estas lesiones, que va a requerir de equipos multidisciplinares, ya que además de todo lo comentado anteriormente, existen factores como la edad, la forma de presentación radiológica de las lesiones, la historia familiar, el estado hormonal, etc. que pueden influir en el manejo individualizado de los casos.

Las lesiones LHAR constituyen por tanto un grupo heterogéneo de alteraciones cuyo manejo supone un gran desafío para los programas de cribado, debido a que hay que conseguir la mayor seguridad diagnóstica con los menores efectos adversos y ofrecer un seguimiento personalizado más estricto, debido al mayor riesgo que tienen estas mujeres de desarrollar un carcinoma de mama a lo largo de su vida. Por ello, la *Red de Programas de Cribado de Cáncer* (www.cribadocancer.es), siendo consciente de la gran variabilidad que existe en el manejo de las LHAR, no solo en cuanto a la clasificación histológica, sino también en cuanto a la actitud diagnóstica y el seguimiento posterior, acordó en su reunión anual celebrada en mayo de 2016 en Canarias, elaborar un Documento de Consenso para mejorar el manejo de estas lesiones en el contexto de los programas de cribado poblacional de cáncer de mama de nuestro país.

La metodología que se ha planteado para la elaboración de este documento ha consistido en la revisión no sistematizada de la literatura científica publicada y las aportaciones de la experiencia profesional en el manejo de este tipo de lesiones del grupo de trabajo multidisciplinar que elaboró el documento.

Objetivos

- Establecer la clasificación histológica de las LHAR que se utilizará de referencia en los programas de cribado poblacional de cáncer de mama.
- Dar respuesta a los interrogantes que habitualmente se presentan para su diagnóstico:
 - ¿El diagnóstico de una LHAR en una biopsia con aguja gruesa (BAG), debe de ser posteriormente confirmado con una biopsia quirúrgica?
 - ¿Puede la biopsia asistida por vacío (BAV) sustituir a la biopsia quirúrgica?
 - ¿Si la BAV consigue la extirpación completa de la lesión, es aceptable establecer únicamente el seguimiento?
- Proponer el seguimiento que debe realizarse de cada una de estas lesiones en el contexto de los programas de cribado de mama.

Clasificación de las lesiones histológicas de alto riesgo _____

En los programas de cribado de cáncer de mama la clasificación de referencia que se utilizará para las LHAR corresponde con las lesiones categoría B3 de la clasificación patológica utilizada por el *National Health Service Breast Screening Programme* (NHSBPS) (7), y de uso recomendado por las *Guías europeas para el control de calidad del cribado y el diagnóstico del cáncer de mama* (8). Esta clasificación establece 5 categorías en función de los resultados de la biopsia percutánea y que corresponden a:

B1: Tejido mamario normal.

B2: Lesión histológica benigna.

B3: Lesiones de un potencial maligno incierto.

B4: Lesión histológica sospechosa de malignidad.

B5: Lesión histológicamente maligna.

La categoría B3 corresponde a un grupo heterogéneo de lesiones que pueden corresponder a lesiones benignas en la biopsia percutánea, pero que se sabe que muestran variabilidad y pueden albergar malignidad en otra zona o en el tejido mamario adyacente.

La **categoría B3**, se subdivide en dos grupos, B3a y B3b:

- **Lesiones B3a:** son lesiones esencialmente benignas sin atípia epitelial. Agrupa a :
 - Lesiones papilares sin atípia (Papiloma intraductal).
 - Cicatriz radial/lesión esclerosante compleja.
 - Lesiones mucinosas tipo mucocele.
 - Lesiones fibroepiteliales con estroma celular (Tumor filodes benigno y borderline).

- **Lesiones B3b:** son lesiones con atípia epitelial, las cuales se asocian a un mayor riesgo de desarrollar cáncer, no sólo en la mama en la que se ha diagnosticado la LHAR, sino también en la contralateral. Son lesiones que se consideran premalignas. Agrupa a:
 - Proliferaciones intraductales epiteliales atípicas, fundamentalmente la hiperplasia ductal atípica y la atipia de epitelio plano.
 - Neoplasia lobulillar: hiperplasia lobulillar atípica y carcinoma lobulillar in situ, en su variante clásica, ya que las formas pleomorficas o floridas del carcinoma lobulillar in situ se clasifican como B5.

Estos cambios atípicos pueden verse asociados a las lesiones B3a en cuyo caso se etiquetarían como B3b.

Elección del método de biopsia más adecuado según el tipo de lesión radiológica

Aproximadamente un 1% de las mujeres participantes en los programas de cribado de mama puede precisar la realización de una biopsia mamaria por identificarse imágenes radiológicas sospechosas de malignidad en la mamografía. Aunque la biopsia quirúrgica sigue siendo el método inicial de diagnóstico en estas lesiones en algunos centros, actualmente el diagnóstico inicial en la mayoría de los casos es obtenido mediante la utilización de algún método de biopsia percutánea.

La **biopsia con aguja gruesa (BAG)** con agujas de corte de tipo trucut del calibre 14G es la técnica de elección para el diagnóstico histológico de las lesiones mamarias sospechosas de malignidad visibles también en ecografía. Sin embargo, la sensibilidad de la BAG disminuye hasta el 85% en el caso de biopsia de grupos de microcalcificaciones cuando se utiliza la guía estereotáxica. Y es por ello que, en los casos de microcalcificaciones, la biopsia asistida por vacío es el procedimiento de biopsia percutánea con mayor rentabilidad diagnóstica.

La **biopsia asistida por vacío (BAV)**, con guía estereotáxica con cánulas de 8G a 11G, permite obtener muestras de tejido de mayor tamaño, y en mayor número, que la BAG por lo que se considera la técnica de biopsia de elección en el caso de grupos de microcalcificaciones y en aquellas otras lesiones sospechosas de malignidad visibles preferente o solamente en mamografía (fundamentalmente distorsiones).

Por otra parte, la BAV con guía ecográfica puede emplearse en dos tipos de situaciones: como técnica de biopsia inicial en caso de distorsiones, grupos de calcificaciones visibles por ecografía y en las lesiones quísticas complejas, o como técnica de biopsia de segunda línea tras una BAG en la que exista una discordancia radiopatológica. En algunos centros se emplea como técnica de exéresis percutánea de nódulos probablemente benignos (Categoría BI-RADS 3) y de papilomas intraductales que causen una secreción patológica.

La BAV con guía por resonancia magnética está reservada únicamente para los casos de lesiones detectadas por esta técnica y que no son visibles ni en la mamografía ni en la ecografía.

En cuanto a las **técnicas de biopsia escisional percutánea** (BLES, ABBI, SITE-SELECT), están muy poco extendidas en el contexto de los programas de cribado, debido a que su rendimiento diagnóstico no es significativamente superior al de las anteriores, son mucho más agresivas, y tienen un coste más alto.

Respecto a la **biopsia quirúrgica**, cuando en una Unidad de Diagnóstico por Imagen de la Mama se dispone tanto de BAG como de BAV, la biopsia quirúrgica debe indicarse únicamente en aquellos casos en los que no pueda descartarse la posibilidad de un falso negativo o de una infravaloración histológica.

Actitud ante un resultado de lesión histológica de alto riesgo tras la biopsia percutánea ---

Ante un diagnóstico de LHAR en una biopsia percutánea, caben tres opciones de manejo: la indicación de una biopsia quirúrgica, la BAV como alternativa a la cirugía o el seguimiento radiológico.

La elección depende fundamentalmente de dos factores, el método de biopsia inicial empleado (BAG o BAV) y la existencia o no de concordancia radiopatológica.

● Lesiones papilares sin atípias (papiloma intraductal)

El papiloma intraductal (central o periférico) se caracteriza histológicamente por una estructura arborescente compuesta por ejes fibrovasculares revestidos por una capa externa de células epiteliales y una interna de células mioepiteliales. Puede presentar hiperplasia ductal en raras ocasiones atípica. También pueden mostrar esclerosis y hemorragia en su periferia con ductos atrapados que simulan invasión pero que conservan la capa de células mioepiteliales.

Las mujeres que tienen este tipo de lesión tienen un incremento del riesgo de desarrollar cáncer invasivo de 1,5-2 veces el de la población general, especialmente es más elevado en los casos de papilomas periféricos. El riesgo va asociado fundamentalmente a la presencia de atípia sobre todo en la mama circundante.

Las lesiones papilares representan aproximadamente el 5% de las biopsias de lesiones mamarias (9).

El diagnóstico de un papiloma intraductal en una BAG tiene asociada una posibilidad de una infravaloración histológica oscila entre el 3% y el 19% (10,11).

Muchos estudios de seguimiento de papiloma intraductal sin atípias tras la realización de una BAV no aprecian cifras de infravaloración a los dos años de seguimiento (Tabla 1)

Tabla 1. Tasas de infravaloración de papiloma intraductal en BAV con confirmación quirúrgica o seguimiento y criterios para indicar el mismo

Trabajo	Nº Casos	Calibre	Infravaloración (%)	Criterios para indicar seguimiento
Dennis MA et al. 2000 (12)	44 (todos con secreción)	11G	0 (0/44)	En PB (<9 mm) causantes de secreción. La BAV es un procedimiento diagnóstico y terapéutico (97% casos)
Guenin MA et al. 2001(13)	5 (todos con secreción)	11G	0 (0/4) benigno 0 (0/1) "atípico"	En PB (4-7 mm) causantes de secreción. La BAV es un procedimiento diagnóstico y terapéutico
Govindarajulu S et al. 2006 (14)	81 (todos con secreción)	11G	0 (0/81)	En PB de pequeño tamaño causantes de secreción. La BAV es un procedimiento diagnóstico y terapéutico (95% casos)
Bonaventure T e tal. 2007 (15)	13	8,11G	0 (0/13)	En PB (5-16 mm) y con extirpación completa (aunque puede existir recidiva durante el seguimiento)
Carder PJ et al. 2008 (16)	14	8,11G	0 (0/13) benigno 100 (1/1) "atípico"	En PB de pequeño tamaño, solitarios, sin microcalcificaciones y sin clínica
Kim MJ et al. 2008 (17)	39	8,11G	0 (0/35) benigno 0 (0/4) "atípico"	En PB (3-20 mm) (aunque 15% de restos lesionales durante seguimiento)
Torres-Tabanera M et al. 2008 (18)	71 (todos con secreción)	11G	0 (0/71)	En casos de secreción patológica, la BAV es un procedimiento diagnóstico y terapéutico (95% casos) (extirpación completa en 91%)
Zografos GC et al. 2008 (19)	56	11G	0 (0/40) benigno 12,5 (2/16) "atípico"	En PB con extirpación completa (24-96 muestras)
Maxwell AJ 2009 (20)	16	7,8,11G	0 (0/16)	En PB (3-17 mm), solitarios (aunque recidiva en 19%)
Chang JM e tal. 2011 (21)	60	11G	0 (0/49) benigno 18 (2/11) "atípico"	En PB < 1 cm
Kim MJ e tal. 2011 (22)	61	8, 11G	0 (0/54) benigno 0 (0/7) "atípico"	En PB (3-27 mm) con extirpación completa
Youk JH et al. 2011 (23)	67	8,11G	0 (0/63) benigno 25 (1/4) "atípico"	En PB (4-24 mm)
Ko KH et al. 2012 (24)	29	8,11G	0 (0/29)	En PB < 15 mm
Kibil W et al. 2013 (25)	62	10,11G	0 (0/50) benigno 17 (2/12) "atípico"	En PB (4-18 mm) con extirpación completa
Mosier AD et al. 2013 (26)	86	8,11G	0 (0/86)	En PB < 15 mm
Yi W et al. 2013 (27)	136	8G	0 (0/136)	En PI solitarios y con extirpación completa
Glenn ME et al. 2014 (28)	49	8,9,10,11,12,14G	18 (9/49)	Nunca. Realizar siempre biopsia quirúrgica
Wyss P et al. 2014 (29)	67	7,8,10,11G	1,5 (1/67)*	En PB con extirpación completa y sin discordancia radiopatológica. Seguimiento prolongado
Hawley JR et al. 2015 (30)	199	8,9,10,11,12,13G	3 (6/199)	En PB sin microcalcificaciones asociadas
Yamaguchi R et al. 2015 (31)	162	11G	3,5 (4/114) benigno 35 (8/23) "atípico"	En PB. Seguimiento durante al menos 5 años
Hospital U. Marques de Valdecilla **	78	8,11,12G	6,7 (5/74) benigno 50 (2/4) "atípico"	En PB de pequeño tamaño, sin microcalcificaciones y con extirpación completa

*: CDIS a los 7 años de seguimiento

** : Tesis Doctoral Dra. Paula Merino (resultados no publicados)

Por tanto, en el caso de las lesiones papilares sin atípia, cabe plantearse las siguientes opciones de manejo:

1. Si el diagnóstico de papiloma es tras una BAG, la mayoría de las publicaciones recomiendan la biopsia quirúrgica. Cabe la posibilidad de plantear la BAV como alternativa.
2. Si el diagnóstico de papiloma es tras una BAV, según algunas publicaciones, y nuestra propia experiencia, puede considerarse la BAV una alternativa a la biopsia quirúrgica en los casos de nódulos de un tamaño inferior a los 15 mm, en situación central, no asociados a microcalcificaciones y con una extirpación completa, aunque se debe indicar un seguimiento radiológico de la paciente durante al menos 5 años.
3. En el “papiloma atípico” es necesario realizar siempre una biopsia quirúrgica posterior, aún cuando se haya conseguido una extirpación completa con la BAV.

● Cicatriz Radial/Lesión esclerosante compleja

El uso de uno u otro término depende del tamaño de la lesión, siendo la cicatriz radial (CR) reservada para las lesiones de 10 mm o menos (32). Se caracteriza histológicamente por una proliferación lobulocéntrica estrellada con centro denso hialinado y elastótico con túbulos benignos pequeños atrapados. Alrededor de la lesión se puede observar dilatación ductal, hiperplasia intraductal común o atípica, adenosis y adenosis esclerosante, metaplasia apocrina y lesiones papilares.

Las mujeres que tienen este tipo de lesión presentan un incremento del riesgo de desarrollar cáncer invasivo de 1,5-2 veces el de la población general. La hiperplasia atípica y el carcinoma in situ o infiltrante se han reportado en lesiones >0,6 cm y en mujeres >50 años (33).

La cicatriz radial o la lesión esclerosante compleja se caracterizan por su expresión radiológica en forma de una lesión distorsionante.

La posibilidad de infravaloración es menor en los casos no asociados a atípia, lesiones menores de 10 mm y en mujeres menores de 40 años o mayores de 60 años.

El diagnóstico de cicatriz radial en una BAG tiene unas tasas de infravaloración histológica entre el 5% y el 15% (11,34,35).

Si el diagnóstico de cicatriz radial se obtiene tras una BAV, la posibilidad de una infravaloración histológica es prácticamente inexistente en los casos de distorsiones que no asocien atípias (Tabla 2).

Tabla 2. Tasas de infravaloración de cicatriz radial en BAV con confirmación quirúrgica o al menos 2 años de seguimiento y criterios para indicar el mismo

Trabajo	Nº Casos	Calibre	Nº muestras	Infravaloración (%)	Criterios para indicar seguimiento
Brenner RJ et al. 2002 (34)	70 22*	11G y 14G	14 (4-38) BAV-ST 15 (5-24) BAV-ECO	0 (0/70) 32* (7/22)	CR sin HDA cuando se obtienen más de 12 muestras y hay concordancia radiopatológica.
Becker L et al. 2006 (36)	40	11G	NE	0 (0/40)	CR sin atípia
Tennant SL et al. 2008 (37)	18	7G, 8G y 11G	NE	0 (0/18)	CR sin atípia
Linda A et al. 2010 (38)	19	11G	12 (9-18)	5 (1/19)	Ninguno. En todos los casos de CR debe indicarse cirugía, aunque el único caso de infravaloración es un grupo de microcalcificaciones biopsiado con una "técnica inadecuada".
Sohn VY et al. 2010 (39)	27	8G y 11G	NE	0 (0/27)	CR sin atípia
Resetskova E et al. 2011 (40)	19	9G y 11G	6-16	0 (0/19)	CR sin atípia y concordancia radiopatológica
Conlon N et al. 2015 (41)	25	9G y 11G	NE	4 (1/25)	Ninguno. En todos los casos de CR debe indicarse cirugía, aunque el único caso de infravaloración es un grupo de microcalcificaciones.
Hospital U. Marques de Valdecilla **	28 3*	11G y 12G	21 (15-33)	0 (0/28) 0* (0/3)	CR, incluso con atípia asociada, pero adquiriendo un gran número de muestras.

*: CR con HDA o LPR con atípia

** : Tesis Doctoral Dra. Paula Merino (resultados no publicados)

NE: No se especifica

Por tanto, en el caso de la cicatriz radial, cabe plantearse las siguientes opciones de manejo:

1. Si el diagnóstico de cicatriz radial es tras una BAG, la mayoría de las publicaciones recomiendan la biopsia quirúrgica. Cabe la posibilidad de plantear la BAV como alternativa.
2. Si el diagnóstico de cicatriz radial es tras una BAV, según algunas publicaciones, y nuestra propia experiencia, puede considerarse la BAV una alternativa a la biopsia quirúrgica en los casos en que no se asocie con atípias, exista una concordancia radiopatológica y se hayan obtenido un número suficiente de muestras, en torno a 12, aún cuando no se consiga una extirpación completa de la lesión (excepto si se trata de un grupo de microcalcificaciones, en cuyo caso es recomendable la extirpación completa). En el caso de grupos de microcalcificaciones, o cuando exista discordancia radiopatológica, debe indicarse una biopsia quirúrgica.

● Lesiones fibroepiteliales con estroma celular

Radiológica y ecográficamente son difíciles de diferenciar el fibroadenoma de otro tipo de lesiones fibroepiteliales, aunque su crecimiento rápido y la existencia de imágenes quísticas intratumorales son muy sugestivos de un tumor filodes. No obstante, en la

biopsia percutánea puede ser difícil distinguir un tumor filodes benigno de un fibroadenoma celular o un fibroadenoma complejo.

El tumor filodes es un tumor infrecuente de estirpe fibroepitelial (menos del 1% de los tumores de mama). Aunque hay tres tipos: benigno, “borderline” y maligno. Solamente los dos primeros son los que se consideran en este documento, y ambos se engloban en la categoría B3 de lesiones de riesgo. El tumor filodes benigno se caracteriza por un borde bien circunscrito, leve hiper celularidad estromal, atípia celular estromal nula o mínima y pocas mitosis de células estromales.

Las mujeres que tienen este tipo de lesión tienen un incremento del riesgo de desarrollar cáncer invasivo de 1,5-2 veces el de la población general.

Las cifras de infravaloración son de 8% al 39% en la BAG (42,43), y de menos del 10% con la BAV (44).

Las cifras de recidiva de un tumor filodes son similares tras su extirpación con BAV (0%-19%) o con cirugía (5%-17%) (44).

Por tanto, en el caso del tumor filodes:

1. El manejo más adecuado tras su diagnóstico en una biopsia percutánea (BAG o BAV), es la extirpación quirúrgica.
2. Sin embargo, existen algunos autores (Park 2012) que proponen en el caso del tumor filodes benigno, que la extirpación completa con BAV con un margen de tejido sano alrededor podría ser una alternativa al tratamiento quirúrgico.
3. En el caso de filodes tipo “borderline” debe ser extirpado quirúrgicamente.

● Lesiones mucinosas tipo mucocele

Las lesiones de tipo mucocele son muy infrecuentes en la mama, se caracterizan por dilataciones quísticas de conductos que se rellenan de mucina y a menudo, se acompañan de ruptura y extravasación de mucina en el estroma. Al ser lesiones que por son difícilmente diferenciables de un carcinoma mucinoso en las muestras obtenidas mediante biopsia percutánea, se acepta que es recomendable la extirpación quirúrgica en los estos casos, salvo según el *NHS Breast Screening Programme 2016* en aquellos que se consigue extirpación completa con BAV y no se asocia a atípias.

● Hiperplasia ductal atípica

La hiperplasia ductal con atípia (HDA) es una proliferación celular monomórfica que afecta a las unidades ducto-lobulillares. Los hallazgos histológicos de la hiperplasia ductal atípica son esencialmente los del carcinoma in situ de bajo riesgo (CDIS), siendo la diferencia un criterio cuantitativo. Si es menor de 2 mm la lesión se clasifica de HDA y si es mayor de CDIS de bajo grado (45). Este es el motivo fundamental de porqué puede haber una infravaloración cuando el diagnóstico se obtiene por biopsia percutánea.

El termino HDA engloba por tanto un grupo de lesiones con rasgos arquitecturales y citológicos que se asocian a un riesgo aumentado de cáncer de mama, y puede

presentarse aisladamente o asociada a otro tipo de lesiones como son las papilares y la cicatriz radial. Las mujeres que tienen este tipo de lesión tienen un incremento del riesgo de desarrollar cáncer invasivo de 4-5 veces el de la población general.

En el caso de la HDA, si el diagnóstico histológico se ha obtenido mediante la BAG, la posibilidad de una infravaloración histológica es alta y oscila entre el 45% y el 55% (11,34, 46,47).

En el caso de obtenerse su resultado tras una BAV, generalmente BAV-ST al ser su manifestación radiológica más frecuente un grupo de microcalcificaciones sospechoso de malignidad, las tasas de infravaloración histológica, según las series publicadas, están entre el 4 % y el 33% (47).

Sin embargo, en casos de grupos de microcalcificaciones de tamaño inferior a 10 mm, categoría BIRADS 4A y 4B (concordancia radiopatológica), en los que se haya conseguido una extirpación completa, la posibilidad de una infravaloración histológica es muy baja (inferior al 2%) (Tabla 3).

Tabla 3. Tasas de infravaloración de HDA en una BAV tras la extirpación completa de las microcalcificaciones

Trabajo	Cánula	Nº Muestras	Infravaloración (%)
Liberman L et al. 1998 (48)	11G	14	0 (0/6)
Adrales G et al. 2000 (49)	11G	6	0 (0/23)
Philpotts LE et al. 2000 (50)	11G	12-13	0 (0/12)
Jackman RJ et al. 2002 (51)	11G	>12	8 (3/36)
Liberman L et al. 2002 (52)	11G	15	19 (6/32)
Sneige N et al. 2003 (53)	11G	15	0 (0/16)
Forgeard C et al. 2008 (54)	11G	16	0* (0/17)
Teng-Swan Ho J et al. 2008 (55)	11G	6-10	16,7 (6/36)
Zografos G et al. 2008 (56)	11G	96	0 (0/25)
Wagoner MJ et al. 2009 (57)	11, 14G	10	0** (0/25)
Kohr JR et al. 2010 (58)	9, 11G	NE***	12****(2/17)
Penco S et al. 2010 (59)	8, 11G	NE	6,7 (1/15)
Nguyen CV et al. 2011 (60)	9, 11, 14G	8	2 (1/42)
Villa A et al. 2011 (61)	11G	12	0 (0/26)
Hospital U. Marques de Valdecilla *****	11G	22	0 (0/32)

*: Tamaño < 6mm

** : HDA con < 2 focos

***: NE: no especificado

****: HDA con < 3 focos

*****: Tesis Doctoral Dra. Paula Merino (resultados no publicados)

NE: No se especifica

Por tanto, en el caso de la HDA, cabe plantearse las siguientes opciones de manejo:

1. Si el diagnóstico de HDA es tras una BAG, la mayoría de las publicaciones recomiendan la biopsia quirúrgica.
2. Si el diagnóstico de HDA es tras una BAV, según algunas publicaciones, y nuestra propia experiencia, puede considerarse ésta como una alternativa a la biopsia quirúrgica en grupos de microcalcificaciones de tamaño inferior a 10 mm, categoría BIRADS 4A y 4B, en los que se haya conseguido una extirpación completa. El seguimiento estaría justificado en algunos casos siempre que hayan sido discutidos en un comité multidisciplinar y teniendo en cuenta otros factores, como edad, este estado hormonal, número de cilindros afecta.

● Atíпия de epitelio plano

La atípия de epitelio plano (AEP) se caracteriza histológicamente por una dilatación de la unidad ductolobulillar tapizadas por una o menos de 3 capas de células epiteliales monomórfica con atípия citológica de bajo grado que no presentan complejidad arquitectural. La AEP es sinónimo de cambio de células columnares con atípия o hiperplasia de células columnares con atípия.

Las mujeres que tienen este tipo de lesión tienen un incremento del riesgo de desarrollar cáncer invasivo de 4 veces el de la población general.

Un diagnóstico de AEP en una BAG/BAV tiene posibilidad de infravaloración histológica semejante, aproximadamente entre el 10% y el 21%, según las series publicadas (62).

Si el diagnóstico se obtiene tras una BAV, al igual que la HDA, la posibilidad de una infravaloración histológica es prácticamente inexistente en grupos de microcalcificaciones de tamaño inferior a 15-20 mm, categoría BIRADS 4A y 4B (concordancia radiopatológica), en los que se haya conseguido una extirpación completa (Tabla 4).

Tabla 4. Tasas de infravaloración de AEP en una BAV tras la extirpación completa de las microcalcificaciones

Trabajo	Cánula	Nº Muestras	Infravaloración (%)
David N et al. 2006 (63)	8, 11G	NE*	0 (0/12)
Piubello Q et al. 2009 (64)	11G	NE	0 (0/16)
Noël J et al. 2010 (65)	11G	15	0 (0/42)
Solorzano S et al. 2011 (66)	9, 11G	NE	13 (1/8)
Bianchi S et al. 2012 (67)	11G	>12	4 (2/48)
Ceugnart L et al. 2013 (68)	8, 11G	15	3 (1/38)
Villa A et al. 2013 (69)	9, 11G	12	0 (0/39)
Hospital U. Marques de Valdecilla **	11G	26	0 (0/13)

* NE: no especificado

** Tesis Doctoral Dra. Paula Merino (resultados no publicados)

Por tanto, en el caso de la AEP, cabe plantearse las siguientes opciones de manejo:

1. Si el diagnóstico de AEP es tras una BAG, la mayoría de las publicaciones recomiendan la biopsia quirúrgica. Cabe la posibilidad de plantear la BAV como alternativa.
2. Si el diagnóstico de AEP es tras una BAV, según algunas publicaciones, y nuestra propia experiencia puede considerarse ésta como una alternativa a la biopsia quirúrgica en grupos de microcalcificaciones de tamaño inferior a 15-20 mm, categoría BIRADS 4A y 4B, en los que se haya conseguido una extirpación completa. El seguimiento estaría justificado en estos casos.

● Neoplasia lobulillar

El término neoplasia lobulillar (NL) engloba el espectro de lesiones epiteliales proliferativas que se originan en la unidad ducto-lobulillar y que se caracterizan por células generalmente pequeñas, no cohesivas que pueden presentar extensión pagetoide a los ductos terminales. La distinción entre Hiperplasia lobulillar con atipia (HLA) y Carcinoma Lobulillar in situ (CLIS) es en base a la extensión de la lesión. El diagnóstico de CLIS requiere que como mínimo esté ocupado y distendido el 50% de los acinos de la unidad lobulillar sin presencia de luz central. Una afectación menor del 50% supone un diagnóstico de HLA.

Hay varias clasificaciones de esta entidad, la clásica, agrupa a todo el espectro de proliferaciones epiteliales atípicas: la hiperplasia lobulillar atípica (HLA) y el carcinoma lobulillar in situ (CLIS) en su variante clásica, que no incluye las formas pleomórficas o extensas del CLIS.

En la categoría B3 solamente se considera la variante clásica, ya que las formas pleomórficas y floridas del carcinoma lobulillar in situ se clasifican como B5 y siempre han de ser extirpadas quirúrgicamente.

Las mujeres que tienen este tipo de lesión tienen un incremento del riesgo de desarrollar cáncer invasivo de 5-10 veces el de la población general.

En el caso de la NL, si el diagnóstico se ha obtenido en una BAG, las tasas de infravaloración histológica oscilan entre el 10% y el 50% (11,48,70,71).

Si el diagnóstico se obtiene en una BAV, la posibilidad de una infravaloración histológica es muy baja en los casos de grupos de microcalcificaciones con resultado histológico de HLA o de la variante “clásica” del CLIS, siempre que se haya obtenido un número mínimo aproximado de 20 muestras y exista concordancia radiopatológica (Tabla 5).

Tabla 5. Series publicadas que recomiendan el seguimiento radiológico tras la biopsia percutánea (BAG o BAV) en mujeres con NL

Trabajo	Nº Casos operados	Tipo biopsia y calibre	Nº muestras	Infravaloración (%)	Criterios para indicar biopsia quirúrgica
Lieberman L et al. 1999 (72)	14	BAG (14G) BAV (11G)	5 en BAG 11 en BAV	36 (5/14)	Formas "agresivas" de CLIS o casos de discordancia radiopatológica
Middleton LP et al. 2003 (73)	17	BAG (18, 20G) BAV (11G)	4 en BAG 11 en BAV	35 (6/17)	Casos de discordancia radiopatológica (todas las infravaloraciones fueron casos de discordancia)
Hwang H et al. 2008 (74)	87	BAG (14G) BAV (9, 12G)	NE*	11(10/87)	Formas "agresivas" de CLIS o casos de discordancia radiopatológica (excluyendo estos supuestos, la infravaloración es del 1%)
Zografos G et al. 2007 (75)	32	BAV (11G)	24(protocolo "standard") 96(protocolo "extendido")	2 (2/11) 0 (0/18)	Si se adquieren menos de 24 muestras (con el protocolo "extendido" no hay infravaloraciones)
Nagi CS et al. 2008 (76)	45	BAG (16, 18, 20G) BAV(11,14G)	NE*	2 (1/45)	Formas "agresivas" de CLIS o casos de discordancia radiopatológica
Rendi MH et al. 2012 (77)	136	BAG (14G) BAV (9, 11G)	NE*	4 (6/166)	Formas "agresivas" de CLIS o casos de discordancia radiopatológica (excluyendo estos supuestos, la infravaloración es del 0%)
Shah-Khan MG et al. 2012 (78)	101	BAG (14, 16, 18G) BAV (9, 11G)	NE*	2 (2/101)	Formas "agresivas" de CLIS o casos de discordancia radiopatológica (excluyendo estos supuestos, la infravaloración es del 0%)
Chaudhary S et al. 2013 (79)	111	BAG (12, 14G) BAV (9, 10, 11G)	5 en BAG 8 en BAV	3 (3/111)	Formas "agresivas" de CLIS, casos de discordancia radiopatológica, antecedentes personales/familiares cáncer mama(excluyendo estos supuestos, la infravaloración es del 1%)
Meroni S et al. 2014 (80)	76	BAV (9,11G)	NE*	16 (12/76)	Formas "agresivas" de CLIS
Parkin CKE et al. 2014 (81)	11	BAV (7,8,10,11G)	10-18	9 (1/11)	Casos de discordancia radiopatológica o si se adquieren menos de 18 muestras

*NE: no especificado

Por tanto, en el caso de la NL, cabe plantearse las siguientes opciones de manejo:

1. Si el diagnóstico de NL (forma clásica) es tras una BAG, la mayoría de las publicaciones recomiendan la biopsia quirúrgica. Cabe la posibilidad de plantear la BAV como alternativa.
2. Si el diagnóstico de NL (forma clásica) es tras una BAV, según algunas publicaciones, y nuestra propia experiencia puede considerarse la BAV una alternativa a la biopsia quirúrgica en aquellas lesiones con resultado de HLA y variante "clásica" del CLIS, siempre que se haya obtenido un número mínimo aproximado de 20 muestras y exista concordancia radiopatológica. El seguimiento estaría justificado en estos casos.

Resumen del consenso propuesto para el manejo de las LHAR

Tipo de lesión	Diagnóstico realizado por BAG	Diagnóstico realizado por BAV
Lesiones papilares sin atípicas	Necesario hacer BAV o biopsia quirúrgica	Seguimiento si en BAV hay extirpación completa (papiloma sin atípicas)
Cicatriz radial	Necesario hacer BAV o biopsia quirúrgica	Seguimiento si en BAV no muestra atípicas (>20 muestras) No se precisa extirpación completa
Tumor filodes	Necesaria biopsia quirúrgica con borde amplio	Seguimiento si en BAV hay extirpación completa
Lesiones mucinosas tipo mucocele	Necesaria biopsia quirúrgica	Seguimiento si en BAV hay extirpación completa
Hiperplasia ductal atípica	Necesaria biopsia quirúrgica. BAV en lesiones menores de 10 mm	Necesaria biopsia quirúrgica en lesión amplia Seguimiento si en BAV hay extirpación completa
Atipia epitelio plano	Necesario hacer BAV o biopsia quirúrgica	Seguimiento si en BAV hay extirpación completa
Neoplasia lobulillar	Necesario hacer BAV o biopsia quirúrgica	Necesaria biopsia quirúrgica Seguimiento si en BAV hay extirpación completa

Seguimiento de las mujeres con lesiones histológicas de alto riesgo en los programas de cribado

El diagnóstico en una mujer de una LHAR supone un incremento en el riesgo relativo para el desarrollo de un carcinoma, fundamentalmente en el caso de la hiperplasia ductal atípica, que es de 4 a 5 veces superior al de la población general, y se duplica en el caso de que existan antecedentes familiares en primer grado de cáncer de mama. En la neoplasia lobulillar, suponiendo un diagnóstico de hiperplasia lobulillar atípica el incremento del riesgo relativo es de 4 a 5 veces respecto a la población general, y de 8 a 10 veces en el carcinoma lobulillar in situ, siendo además éste riesgo igual para ambas mamas.

No hay consenso en la literatura sobre el tiempo de seguimiento que requiere este tipo de lesiones, pero hay estudios que demuestran que este riesgo es significativo al cabo de más de 10 años (82, 83).

El *NHS Breast Screening Programme 2016* (84), establece que el seguimiento con mamografía en cuanto a la frecuencia y el límite de edad no está claro, por lo que hay que esperar a más estudios de revisión, pero que en la actualidad muchas unidades están realizando una mamografía anual durante 5 años en las lesiones B3b. En cuanto a las lesiones B3a, el *NHS Breast Screening Programme 2016* considera que no requieren un seguimiento específico fuera del habitual del cribado dada la asociación a largo plazo de desarrollo de carcinoma.

Sin embargo, es necesario considerar que la seguridad diagnóstica en este tipo de lesiones no es la misma en función de si la extirpación completa se ha realizado con biopsia quirúrgica o con BAV. Con esta última técnica, es posible una infravaloración histológica, incluso aunque se haya conseguido la extirpación aparentemente completa de la lesión. Los porcentajes de infravaloración son muy variables y dependen fundamentalmente del calibre de la aguja utilizada, número de muestras obtenidas, de una adecuada correlación radiopatológica y de las dificultades en ocasiones de confirmar la completa extirpación de la lesión (85, 86).

Por tanto, considerando el riesgo incrementado a largo plazo de estas lesiones (87,88,89), la edad de la mujer, los factores personales de riesgo, los aspectos relacionados con los potenciales inconvenientes ligados a una posible infravaloración histológica, o las dificultades que en ocasiones hay para una adecuada correlación radiopatológica, se debe de considerar que, aunque la propuesta del NHSBSP puede ser aceptable en el seguimiento de las lesiones B3b mediante BAV, y especialmente en las que fueron diagnosticadas quirúrgicamente, en el caso de las lesiones B3a diagnosticadas por BAV, especialmente en las lesiones papilares benignas, proponemos un protocolo semejante a las B3b, por las razones antes expuestas.

Por otra parte, el tiempo de seguimiento no está claramente establecido por otras publicaciones recientes, que establecen que “*close follow-up*” debe de ser establecido, incluso en las lesiones B3a, de nuevo especialmente en las lesiones papilares (90, 91, 92).

Para finalizar, creemos que es interesante mencionar que en el seguimiento de las lesiones de mayor riesgo podría ayudar el estudio de los biomarcadores, ya que una alta expresión de receptor de estrógenos y de progesterona y la expresión Ki67 permiten predecir mejor el riesgo de evolución a cáncer de mama posterior, lo que supondría un paso más hacia la personalización del manejo clínico de estas mujeres (93).

Seguimiento de las mujeres con LHAR en los programas de cribado de cáncer de mama

Lesión diagnosticada con biopsia asistida con vacío (BAV) y/o biopsia quirúrgica		Enfoque sugerido para el seguimiento en espera de más evidencia
B3b	Lesiones papilares con atípicas	Seguimiento con mamografía Aunque la frecuencia y el periodo de tiempo de seguimiento para este tipo de lesiones no está claro y a la espera de más evidencias, se recomienda un control mamográfico anual durante 5 años
	Cicatriz radial con atípica epitelial	
	Lesiones mucinosas tipo mucocelo con atípica	
	Hiperplasia ductal atípica	
	Atípica epitelio plano	
	Neoplasia lobulillar clásica (no pleomorfica)	
B3a	Lesiones papilares sin atípicas	Seguimiento con mamografía anual durante 5 años
	Cicatriz radial sin atípica epitelial	Seguimiento con mamografía en el programa de cribado con la periodicidad habitual
	Lesiones fibroepiteliales con estroma celular	
	Lesiones mucinosas tipo mucocelo sin atípica	

Monitorización de indicadores ---

Incidencia de las LHAR

Incidencia en las LHAR en los programa de cribado de mama

Objetivo	Conocer la incidencia de las LHAR en el global del cribado
Numerador	Número de mujeres participantes en el programa de cribado a las que se ha detectado al menos una LHAR (B3)(Por biopsia percutánea o quirúrgica) tras un mamografía de cribado positiva. Bien en la valoración inicial postmamografía o en controles intermedios.
Denominador	Número total de mujeres participantes en el programa de cribado en las que ha finalizado el proceso cribado-diagnóstico, durante un periodo determinado de tiempo (1 año o Vuelta: 2 años)
Cálculo	$\frac{\text{Nº Mujeres con al menos una LHAR (por biopsia percutánea o quirúrgica)}}{\text{Nº Total mujeres por periodo de tiempo}} \times 100$

Incidencia en las LHAR sobre el total de la biopsia percutáneas

Objetivo	Conocer la incidencia de las LHAR sobre el total de biopsia percutáneas
Numerador	Número de mujeres participantes en el programa de cribado a las que se ha detectado al menos una LHAR (B3)(Por biopsia percutánea) tras un mamografía de cribado positiva. Bien en la valoración inicial postmamografía o en controles intermedios.
Denominador	Número total de mujeres participantes en el programa de cribado en las que ha finalizado el proceso cribado-diagnostico, a las que se ha realizado biopsia percutánea (BAG, BAV, BLES), durante un periodo determinado de tiempo (1 año o Vuelta: 2 años)
Cálculo	$\frac{\text{Nº Mujeres con al menos una LHAR (por biopsia percutánea: BAG, BAV, BLES)}}{\text{Nº Total mujeres con biopsia percutánea por periodo de tiempo}} \times 100$

Valoración del infradiagnóstico de malignidad

Objetivo	Conocer el porcentaje de infradiagnóstico de malignidad en el cribado
Numerador	Número de mujeres participantes en el programa de cribado con al menos una LHAR (B3)(Por biopsia percutánea) a las que se realiza biopsia quirúrgica con resultado de CDIS o carcinoma invasor
Denominador	Número total de mujeres participantes en el programa de cribado con proceso cribado-diagnostico finalizado, con al menos una LHAR por biopsia percutánea (BAG, BAV, BLES) a las que se indica biopsia quirúrgica, durante un periodo determinado de tiempo (1 año o Vuelta: 2 años)
Cálculo	$\frac{\text{Nº Mujeres con al menos una LHAR (por biopsia percutánea) a las que se realiza biopsia quirúrgica con resultado de CDIS o carcinoma invasor}}{\text{Nº Total mujeres con al menos una LHAR por biopsia percutánea a las que se indica biopsia quirúrgica por periodo de tiempo}} \times 100$

Valoración del sobret ratamiento

Objetivo	Conocer el porcentaje de sobret ratamiento en el cribado
Numerador	Número de mujeres participantes en el programa de cribado con al menos una LHAR (B3)(Por biopsia percutánea) a las que se realiza biopsia quirúrgica sin resultado final de CDIS o carcinoma invasor
Denominador	Número total de mujeres participantes en el programa de cribado con proceso cribado-diagnostico finalizado, con al menos una LHAR por biopsia percutánea (BAG, BAV) a las que se indica biopsia quirúrgica, durante un periodo determinado de tiempo (1 año o Vuelta: 2 años)
Cálculo	$\frac{\text{Nº Mujeres con al menos una LHAR (por biopsia percutánea) a las que se realiza biopsia quirúrgica sin resultado final de CDIS o carcinoma invasor}}{\text{Nº Total mujeres con al menos una LHAR por biopsia percutánea a las que se indica biopsia quirúrgica por periodo de tiempo}} \times 100$

Bibliografía

1. **Neal CH, Coletti MC, Joe A, Jeffries DO, Helvie MA.** Does digital mammography increase detection of high-risk breast lesions presenting as calcifications?. *AJR*.2013;201(5):1148-54.
2. **Page DL, Dupont WD, Rogers LW, Rados MS.** Atypical hyperplastic lesions of the female breast: a long-term follow-up study. *Cancer*.1985; 55:269-2708.
3. **Castells X, Domingo L, Corominas JM, Torá-Rocamora I, Quintana MJ, Baré M, Vidal C, Natal C, Sánchez M, Saladié F, Ferrer J, Vernet M, Servitja S, Rodríguez-Arana A, Roman M, Espinás JÁ, Sala M.** Breast cancer risk after diagnosis by screening mammography of nonproliferative or proliferative benign breast disease: a study from a population-based screening program. *Breast Cancer Res Treat*. Published online: 13 December 2014. DOI 10.1007/s10549-014-3208-z
4. **Darvishian F, Singh B, Simsir A, Ye W, Cangiarella JF.** Atypia on breast core needle biopsies: reproducibility and significance. *Ann Clin Lab Sci*.2009;39:270-276.
5. **Javitt MC.** Diagnosis and management of high-risk breast lesions: Aristotle's dilemma. *AJR Am J Roentgenol*.2012;198(2):246-248.
6. **Alonso S, Torres M.** Lesiones mamarias histológicas de alto riesgo, un dilema aristotélico: actualización respecto a su manejo-controversias. *Radiología*. 2014;56 (Espec Cong):528
7. **National Health Service Breast Screening Programme.** Guidelines for non-operative diagnostic procedures and reporting in breast cancer screening. Non-operative Diagnosis Subgroup of the National Coordinating Group for Breast Screening Pathology. Publication No 50. June 2001
8. **Perry N, Broeders M, de Wolf C, Törnberg S, Holland R, von Karsa L.** European guidelines for quality assurance in breast cancer screening and diagnosis. Luxembourg: Office for Official Publications of the European Communities; 2006.
9. **Rosen EL, Bentley RC, Baker JA, Soo MS.** Imaging-guided core needle biopsy of papillary lesions of the breast. *AJR Am J Roentgenol*.2002;179:1185-1192.
10. **Liberman L, Tornos C, Huzjan R, Bartella L, Morris EA, Dershaw DD.** Is surgical excision warranted after benign, concordant diagnosis of papilloma at percutaneous breast biopsy? *AJR Am J Roentgenol*.2006;186(5):1328-1334.
11. **Berg WA.** Image-guided breast biopsy and management of high-risk lesions. *Radiol Clin North Am*.2004;42(5):935-46.
12. **Dennis MA, Parker S, Kaske TI, Stavros AT, Camp J.** Incidental treatment of nipple discharge caused by benign intraductal papilloma through diagnostic Mammotome biopsy. *AJR Am J Roentgenol*.2000;174(5):1263-8.
13. **Guenin MA.** Benign intraductal papilloma: diagnosis and removal at stereotactic vacuum-assisted directional biopsy guided by galactography. *Radiology*.2001;218(2):576-9.
14. **Govindarajulu S, Narreddy SR, Shere MH, Ibrahim NB, Sahu AK, Cawthorn SJ.** Sonographically guided mammotome excision of ducts in the diagnosis and management of single duct nipple discharge. *Eur J Surg Oncol*.2006;32(7):725-8.
15. **Bonaventure T, Cormier B, Lebas P, Bonneau C, Michenet P.** Benign papilloma: is US-guided vacuum-assisted breast biopsy an alternative to surgical biopsy? *J Radiol*.2007;88:1165-8.
16. **Carder PJ, Khan T, Burrows P, Sharma N.** Large volume "mammotome" biopsy may reduce the need for diagnostic surgery in papillary lesions of the breast. *J Clin Pathol*.2008;61:928-933.
17. **Kim MJ, Kim EK, Kwak JY, Son EJ, Park BW, Kim SI et al.** Nonmalignant papillary lesions of the breast at US-guided directional vacuum-assisted removal: a preliminary report. *Eur Radiol*.2008;18(9):1774-83.

18. **Torres-Tabanera M, Alonso-Bartolomé P, Vega-Bolivar A, Sánchez-Gómez SM, Lag-Asturiano E, Sainz-Miranda M et al.** Percutaneous microductectomy with a directional vacuum-assisted system guided by ultrasonography for the treatment of breast discharge: experience in 63 cases. *Acta Radiol.* 2008;49(3):271-6.
19. **Zografos GC, Zagouri F, Sergentanis TN, Nonni A, Michalopoulos NV, Kontogianni P et al.** Diagnosing papillary lesions using vacuum-assisted breast biopsy: should conservative or surgical management follow? *Onkologie.*2008;31:653-6
20. **Maxwell AJ.** Ultrasound-guided vacuum-assisted excision of breast papillomas: review of 6-years experience. *Clin Radiol.*2009;64:801-806.
21. **Chang JM, Moon WK, Cho N, Han W, Noh DY, Park IA et al.** Management of ultrasonographically detected benign papillomas of the breast at core needle biopsy. *AJR Am J Roentgenol.*2011;196:723-9.
22. **Kim MJ, Kim SI, Youk JH, Moon HJ, Kwak JY, Park BW et al.** The diagnosis of non-malignant papillary lesions of the breast: comparison of ultrasound-guided automated gun biopsy and vacuum-assisted removal. *Clin Radiol.* 2011;66(6):530-5.
23. **Youk JH, Kim MJ, Son EJ, Kwak JY, Kim EK.** US-guided vacuum-assisted percutaneous excision for management of benign papilloma without atypia diagnosed at US-guided 14-gauge core needle biopsy. *Ann Surg Oncol.*2011; 19:922-928.
24. **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;19:908-13.
25. **Kibil W, Hodorowicz-Zaniewska D, Popiela TJ, Kulig J.** Vacuum-assisted core biopsy in diagnosis and treatment of intraductal papillomas. *Clin Breast Cancer.* 2013;13:129-32.
26. **Mosier AD, Keylock J, Smith DV.** Benign papillomas diagnosed on large-gauge vacuum-assisted core needle biopsy which span <1.5 cm do not need surgical excision. *Breast J.*2013;19(6):611-7.
27. **Yi W, Xu F, Zou Q, Tang Z.** Completely removing solitary intraductal papillomas using the Mammotome system guided by ultrasonography is feasible and safe. *World J Surg.*2013;37(11):2613-7.
28. **Glenn ME, Throckmorton AD, Thomison JB 3rd, Bienkowski RS.** Papillomas of the breast 15 mm or smaller: 4-year experience in a community-based dedicated breast imaging clinic. *Ann Surg Oncol.*2015;22(4):1133-9.
29. **Wyss P, Varga Z, Rössle M, Rageth CJ.** Papillary lesions of the breast: outcomes of 156 patients managed without excisional biopsy. *Breast J.*2014;20:394-401.
30. **Hawley JR, Lawther H, Erdal BS, Yildiz VO, Carkaci S.** Outcomes of benign breast papillomas diagnosed at image-guided vacuum-assisted core needle biopsy. *Clin Imaging.*2015;39(4):576-81.
31. **Yamaguchi R, Tanaka M, Tse GM, Yamaguchi M, Terasaki H, Hirai Y et al.** Management of breast papillary lesions diagnosed at ultrasound-guided vacuum-assisted and core needle biopsies. *Histopathology.*2015;66(4):565-76.
32. **Babu ED, E, Power DM and Powis SJA.** Radial scar. *The Breast* (2000) 9, 66–71
33. **Jacobs TW, Byrne C, Colditz G, Connolly JL and Schnitt SJ.** Radial scars in benign breast-biopsy specimens and the risk of breast cancer. *The New England J Medicine* 1999;30(6):430-36.
34. **Brenner RJ, Jackman RJ, Parker SH, Evans 3rd WP, Philpotts L, Deutch BM et al.** Percutaneous core needle biopsy of radial scars of the breast: when is excision necessary? *AJR Am J Roentgenol.*2002;179:1179-84.
35. **Cawson JN, Malara F, Kavanagh A, Hill P, Balasubramanium G, Henderson M.** Fourteen-gauge needle core biopsy of mammographically evident radial scars. Is excision necessary? *Cancer.*2003;97:345-51.

36. **Becker L, Trop I, David J, Latour M, Ouimet-Oliva D, Gaboury L** et al. Management of radial scars found at percutaneous breast biopsy. *Can Assoc Radiol J*.2006;57:72-8.
37. **Tennant SL, Evans A, Hamilton LJ, James J, Lee AH, Hodi Z** et al. Vacuum-assisted excision of breast lesions of uncertain malignant potential (B3) - an alternative to surgery in selected cases. *Breast*.2008;17:546-9.
38. **Linda A, Zuiani C, Furlan A, Londero V, Girometti R, Machin P** et al. Radial scars without atypia diagnosed at imaging-guided needle biopsy: how often is associated malignancy found at subsequent surgical excision, and do mammography and sonography predict which lesions are malignant? *AJR Am J Roentgenol*.2010;194(4):1146-1151.
39. **Sohn VY, Causey MW, Steele SR, Keylock JB, Brown TA**. The treatment of radial scars in the modern era: surgical excision is not required. *Am Surg*.2010;76:522-525.
40. **Resetskova E, Edelweiss M, Albarracin CT, Yang WT**. Management of radial sclerosing lesions of the breast diagnosed using percutaneous vacuum- assisted core needle biopsy: recommendations for excision based on seven years' of experience at a single institution. *Breast Cancer Res Treat*.2011;127(2):335-343.
41. **Conlon N, D'Arcy C, Kaplan JB, Bowser ZL, Cordero A, Brogi E** et al. Radial Scar at Image-guided Needle Biopsy: Is Excision Necessary? *Am J Surg Pathol*.2015;39(6):779-85.
42. **Jacklin RK, Ridgway PF, Ziprin P, Healy V, Hadjiminias D, Darzi A**. Optimising preoperative diagnosis in phyllodes tumour of the breast. *J Clin Pathol*. 2006 May;59(5):454-9
43. **Komenaka IK, El-Tamer M, Pile-Spellman E, Hibshoosh H**. Core needle biopsy as a diagnostic tool to differentiate phyllodes tumor from fibroadenoma. *Arch Surg*. 2003 Sep;138(9):987-90
44. **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
45. **Sewell CW**. Pathology of high-risk breast lesions and ductal carcinoma in situ. *Radiol Clin North Am*. 2004 Sep;42(5):821-30
46. **Liberman L, Drotman M, Morris EA, LaTrenta LR, Abramson AF, Zakowski MF** et al. Imaging-histologic discordance at percutaneous breast biopsy. *Cancer*.2000a;89:2538-46.
47. **Deshaies I, Provencher L, Jacob S, Côté G, Robert J, Desbiens C** et al. Factors associated with upgrading to malignancy at surgery of atypical ductal hyperplasia diagnosed on core biopsy. *Breast*.2011;20(1):50-5.
48. **Liberman L, Smolkin JH, Dershaw DD, Morris EA, Abramson AF, Rosen PP**. Calcification retrieval at stereotactic, 11-gauge, directional, vacuum-assisted breast biopsy. *Radiology*.1998;208(1):251-260.
49. **Adrales G, Turk P, Wallace T, Bird R, Norton HJ, Greene F**. Is surgical excision necessary for atypical ductal hyperplasia of the breast diagnosed by mammotome? *Am J Surg*.2000;180:313-5.
50. **Philpotts LE, Shaheen NA, Jain KS, Carter D, Lee CH**. Uncommon high-risk lesions of the breast diagnosed at stereotactic core-needle biopsy: clinical importance. *Radiology*.2000;216(3):831-7.
51. **Jackman RJ, Birdwell RL, Ikeda DM**. Atypical ductal hyperplasia: can some lesions be defined as probably benign after stereotactic 11-gauge vacuum assisted biopsy, eliminating the recommendation for surgical excision? *Radiology*.2002;224:548-54
52. **Liberman L**. Percutaneous image-guided core breast biopsy. *Radiol Clin North Am*.2002;40(3):483-500.
53. **Sneige N, Lim SC, Whitman GJ, Krishnamurthy S, Sahin AA, Smith TL** et al. Atypical ductal hyperplasia diagnosis by directional vacuum-assisted stereotactic biopsy of breast microcalcifications. Considerations for surgical excision. *Am J Clin Pathol*.2003;119(2):248-53.

54. **Forgeard C, Benchaib M, Guerin N, Thiesse P, Mignotte, Faure C** et al. Is surgical biopsy mandatory in case of atypical ductal hyperplasia on 11-gauge core needle biopsy? A retrospective study of 300 patients. *Am J Surg*.2008;196:339-45.
55. **Teng-Swan Ho J, Tan PH, Hee SW, Su-Lin Wong J.** Underestimation of malignancy of atypical ductal hyperplasia diagnosed on 11-gauge stereotactically guided Mammotome breast biopsy: an Asian breast screen experience. *Breast*.2008;17:401-6.
56. **Zografos GC, Zagouri F, Sergeantanis T, Nonni A, Koulocheri D, Patsouris E.** Lesions of "uncertain malignant potential" diagnosed by vacuum-assisted breast biopsy: an unclear management? *Ann Surg Oncol*.2008a;15(7):2053-4.
57. **Wagoner MJ, Laronga C, Acs G.** Extent and histologic pattern of atypical ductal hyperplasia present on core needle biopsy specimens of the breast can predict ductal carcinoma in situ in subsequent excision. *Am J Clin Pathol*.2009;131:112-21.
58. **Kohr JR, Eby PR, Allison KH, DeMartini WB, Gutierrez RL, Peacock S** et al. Risk of upgrade of atypical ductal hyperplasia after stereotactic breast biopsy: effects of number of foci and complete removal of calcifications. *Radiology*. 2010;255(3):723-30.
59. **Penco S, Rizzo S, Bozzini AC, Latronico A, Menna S, Cassano E** et al. Stereotactic vacuum-assisted breast biopsy is not a therapeutic procedure even when all mammographically found calcifications are removed: analysis of 4086 procedures. *AJR Am J Roentgenol*. 2010; 195:1255-1260.
60. **Nguyen CV, Albarracin CT, Whitman GJ, Lopez A, Sneige N.** Atypical ductal hyperplasia in directional vacuum-assisted biopsy of breast microcalcifications: considerations for surgical excision. *Ann Surg Oncol*.2011;18:752-61.
61. **Villa A, Tagliafico A, Chiesa F, Chiaramondia M, Friedman D, Calabrese M.** Atypical ductal hyperplasia diagnosed at 11-gauge vacuum-assisted breast biopsy performed on suspicious clustered microcalcifications: could patients without residual microcalcifications be managed conservatively? *AJR Am J Roentgenol*.2011;197:1012-8.
62. **Khoumais NA, Scaranelo AM, Moshonov H, Kulkarni SR, Miller N, McCready DR, Youngson BJ, Crystal P, Done SJ.** Incidence of breast cancer in patients with pure flat epithelial atypia diagnosed at core-needle biopsy of the breast. *Ann Surg Oncol*. 2013 Jan;20(1):133-8.
63. **David N, Labbe-Devilliers C, Moreau D, Loussouarn D, Campion L.** Diagnosis of flat epithelial atypia (FEA) after stereotactic vacuum-assisted biopsy (VAB) of the breast: what is the best management: systematic surgery for all or follow-up?. *J Radiologie*.2006;87:1671.
64. **Piubello Q, Parisi A, Eccher A, Barbazeni G, Franchini Z, Iannucci A.** Flat epithelial atypia on core needle biopsy: Which is the right management? *Am J Surg Pathol*.2009;33:1078.
65. **Noel JC, Buxant F, Engohan-Aloghe C.** Immediate surgical resection of residual microcalcifications after a diagnosis of pure flat epithelial atypia on core biopsy: a word of caution. *Surg Oncol*.2010;19:243-6.
66. **Solorzano S, Mesurolle B, Omeroglu A, El Khoury M, Kao E, Aldisa** et al. Flat epithelial atypia of the breast; pathological -radiological correlation. *AJR Am J Roentgenol*.2011;197:740-6.
67. **Bianchi S, Bendinelli B, Castellano I, Piubello Q, Renne G, Cattani MG** et al. Morphological parameters of flat epithelial atypia (FEA) in stereotactic vacuum-assisted needle core biopsies do not predict the presence of malignancy on subsequent surgical excision. *Virchows Arch*.2012a;461:405-17.
68. **Ceugnart L, Doualliez V, Chauvet MP, Robin YM, Bachellet F, Chaveron C** et al.: Pure flat epithelial atypia: is there a place for routine surgery? *Diagn Interv Imaging*.2013;94:861-869
69. **Villa A, Chiesa F, Massa T, Friedman D, Canavese G, Baccini P** et al. Flat Epithelial Atypia: Comparison Between 9-Gauge and 11-Gauge Devices. *Clinical Breast Cancer*.2013;6:450-4.

70. **Berg WA, Mrose HE, Ioffe OB.** Atypical lobular hyperplasia or lobular carcinoma in situ at core-needle breast biopsy. *Radiology*.2001;218(2):503-9.
71. **Georgian-Smith D, Lawton TJ.** Controversies on the management of high-risk lesions at core biopsy from a radiology/pathology perspective. *Radiol Clin North Am.* 2010 Sep;48(5):999-1012
72. **Liberman L, Sama M, Susnik B, Rosen PP, LaTrenta LR, Morris EA et al.** Lobular carcinoma in situ at percutaneous breast biopsy: surgical biopsy findings. *AJR Am J Roentgenol*.1999;173:291-299
73. **Middleton LP, Grant S, Stephens T, Stelling CB, Sneige N, Sahin AA.** Lobular carcinoma in situ diagnosed by core needle biopsy: when should it be excised.*Mod Pathol*.2003;16:120-9.
74. **Hwang H, Barke LD, Mendelson EB, Susnik B.** Atypical lobular hyperplasia and classic lobular carcinoma in situ in core biopsy specimens: routine excision is not necessary. *Mod Pathol*.2008;21:1208-16.
75. **Zografos GC, Zagouri F, Sergentanis TN, Koulocheri D, Nonni A, Oikonomou V et al.** Is zero underestimation feasible? Extended Vacuum-Assisted Breast Biopsy in solid lesions - a blind study. *World J Surg Oncol*.2007;5:53.
76. **Nagi CS, O'Donnell JE, Tismenetsky M, Bleiweiss IJ, Jaffer SM et al.** Lobular neoplasia on core needle biopsy does not require excision. *Cancer*.2008;112:2152-2158.
77. **Rendi MH, Dintzis SM, Lehman CD, Calhoun KE, Allison KH.** Lobular in-situ neoplasia on breast core needle biopsy: imaging indication and pathologic extent can identify which patients require excisional biopsy. *Ann Surg Oncol*.2012;19:914-21.
78. **Shah-Khan MG, Geiger XJ, Reynolds C, Jakub JW, Deperi ER, Glazebrook KN .**Long-term follow-up of lobular neoplasia (atypical lobular hyperplasia/lobular carcinoma in situ) diagnosed on core needle biopsy. *Ann Surg Oncol*.2012;19:3131-3138.
79. **Chaudhary S, Lawrence L, McGinty G, Kostroff K, Bhuiya T.** Classic lobular neoplasia on core biopsy: a clinical and radio-pathologic correlation study with follow-up excision biopsy. *Mod Pathol*.2013;26:762-71.
80. **Meroni S, Bozzini AC, Pruneri G, Moscovici OC, Maisonneuve P, Menna S et al.** Underestimation rate of lobular intraepithelial neoplasia in vacuum-assisted breast biopsy. *Eur Radiol*.2014;24(7):1651-8.
81. **Parkin CK, Garewal S, Waugh P, Maxwell AJ.** Outcomes of patients with lobular in situ neoplasia of the breast: the role of vacuum-assisted biopsy. *Breast*.2014;23(5):651-5.
82. **Middleton LP, Sneige N, Coyne R, Shen Y, Dong W, Dempsey P, Bevers TB.** Most lobular carcinoma in situ and atypical lobular hyperplasia diagnosed on core needle biopsy can be managed clinically with radiologic follow-up in a multidisciplinary setting. *Cancer Med.* 2014 Jun;3(3):492-9
83. **Hartmann LC, Radisky DC, Frost MH, Santen RJ, Vierkant RA, Benetti LL, Tarabishy Y, Ghosh K, Visscher DW, Degnim AC.** Understanding the premalignant potential of atypical hyperplasia through its natural history: a longitudinal cohort study. *Cancer Prev Res (Phila).* 2014 Feb;7(2):211-7
84. **National Health Service Breast Screening Programme.** Clinical guidance for breast cancer screening assessment. NHSBSP publication number 49. Fourth edition November 2016
85. **Georgian-Smith D, Lawton TJ.** Variations in Physician Recommendations for Surgery After Diagnosis of a High-Risk Lesion on Breast Core Needle Biopsy. *AJR*:198, February 2012
86. **Krishnamurthy S, Bevers T, Kuerer H , Yang WT.** Multidisciplinary Considerations in the Management of High-Risk Breast Lesions. *AJR*:198, February 2012

87. **Degnim AC, Visscher DW, Berman HK, Frost MH, Sellers TA, Vierkant RA, Maloney SD, Pankratz VS, de Groen PC, Lingle WL, Ghosh K, Penheiter L, Tlsty T, Melton LJ 3rd, Reynolds CA, Hartmann LC.** Stratification of breast cancer risk in women with atypia: a Mayo cohort study. J Clin Oncol. 2007 Jul 1;25(19):2671-7. Epub 2007 Jun 11
88. **Coopey SB, Mazzola E, Buckley JM, Sharko J, Belli AK, Kim EM, Polubriaginof F, Parmigiani G, Garber JE, Smith BL, Gadd MA, Specht MC, Guidi AJ, Roche CA, Hughes KS.** The role of chemoprevention in modifying the risk of breast cancer in women with atypical breast lesions. Breast Cancer Res Treat. 2012 Dec;136(3):627-33. doi: 10.1007/s10549-012-2318-8. Epub 2012 Nov 2
89. **Renshaw AA, Gould EW.** Long term clinical follow-up of atypical ductal hyperplasia and lobular carcinoma in situ in breast core needle biopsias. Pathology (2016), 48(1), January
90. **American Society of breast surgeons.** Consensus Guideline on Concordance Assessment of Image-Guided Breast Biopsies and Management of Borderline or High-Risk Lesions. 2016. https://www.breastsurgeons.org/new_layout/about/statements/PDF_Statements/Concordance_and_High%20RiskLesions.pdf.
91. **Rageth CJ, O'Flynn EAM, Comstock C, Kurtz C, Rahel Kubik, Madjar H, Lepori D, Kampmann G, Munding A, Baege A, Decker T, Hosch S, Tausch C, Delaloye JF, Morris E, Varga Z.** First International Consensus Conference on lesions of uncertain malignant potential in the breast (B3 lesions). Breast Cancer Res Treat (2016) 159:203–213. DOI 10.1007/s10549-016-3935-4
92. **Mayer S, Kayser G, Rücker G, Bögner D, Hirschfeld M, Hug C, Stickeler E, Gitsch G, Erbes T.** Absence of epithelial atypia in B3-lesions of the breast is associated with decreased risk for malignancy. The Breast 31 (2017) 144e149
93. **Santisteban M, Reynolds C, Barr Fritcher EG, Frost MH, Vierkant RA, Anderson SS, Degnim AC, Visscher DW, Pankratz VS, Hartmann LC.** Ki67: a time-varying biomarker of risk of breast cancer in atypical hyperplasia. Breast Cancer Res Treat.2010 Jun;121(2):431-7