

LESIONES COLUMNARES

Aspectos morfológicos anatomopatológicos y significado clínico

Dra. Alejandra Maciel

RESUMEN

Las lesiones columnares de la mama han sido motivo de creciente interés a lo largo de esta última década. Las mismas han sido reconocidas más frecuentemente desde la utilización de la biopsia por punción percutánea para el diagnóstico de las microcalcificaciones radiológicas.

Estas lesiones se caracterizan por la presencia de unidades terminales ducto-lobulillares con sus conductos dilatados y revestidos por un epitelio de tipo columnar, con células que presentan prolongaciones citoplasmáticas apicales prominentes; los conductos contienen material secretorio y se observan microcalcificaciones depositadas tanto sobre el material secretorio, como sobre el epitelio columnar.

Se reconoce un espectro morfológico que va desde los cambios columnares típicos al carcinoma ductal in situ.

Palabras clave: Mama. Columnar. Microcalcificaciones. Prolongaciones citoplasmáticas apicales. Atipia epitelial plana.

SUMMARY

Columnar lesions of the breast have been the focus of increasing interest throughout the last decade. They have been recognized more frequently since the use of core biopsy for the diagnosis of microcalcifications.

In these lesions there is an enlargement of the lobular units and their ducts show columnar alterations. These changes are characterized by columnar cells with prominent apical snouts, secretory material and microcalcifications in the lumen of the ducts or on the columnar epithelium.

There is a morphologic spectrum from typical columnar changes to ductal carcinoma in situ.

Key words: Breast. Columnar. Microcalcifications. Apical snouts. Flat epithelial atypia.

Las lesiones columnares han sido motivo de creciente interés en esta última década, ya que se las comenzó a reconocer más frecuentemente en las biopsias por punción percutánea realizadas para investigar las microcalcificaciones radiológicas. Histológicamente, se observan unidades terminales ducto-lobulillares expandidas, con conductos revestidos por células columnares con prolongaciones citoplasmáticas apicales (*apical snouts*), secreción luminal y calcificacio-

nes. Estas lesiones presentan un espectro morfológico desde típico a CDIS.

En 1998, Fraser y col. (Schnitt entre ellos) describen un espectro de lesiones de la unidad terminal ducto-lobulillar, observadas en biopsias realizadas por microcalcificaciones, caracterizadas por la presencia de células epiteliales columnares, con prolongaciones citoplasmáticas apicales prominentes, secreción intraluminal y grados variables de atipia nuclear y de complejidad ar-

quitectural. La terminología utilizada para estos cambios es "alteraciones columnares con prolongaciones citoplasmáticas apicales prominentes y secreciones" (*CAPSS columnar alterations with prominent apical snouts and secretions*). En un extremo del espectro de estas lesiones están las alteraciones columnares de los lobulillos y en el otro extremo el carcinoma ductal in situ de bajo grado (CDIS de BG). Según los autores, el aspecto de algunas de estas lesiones es preocupante y plantea dificultades diagnósticas, debido a que los caracteres histológicos no corresponden a los criterios establecidos para la hiperplasia ductal atípica y para el carcinoma ductal in situ. Sin embargo, para estos autores, no se había establecido aún el riesgo de estas lesiones de desarrollar un carcinoma, para lo cual se requerían más estudios y un seguimiento más prolongado.

Luego de varios años de estudiar estas lesiones, Schnitt propone una clasificación para las mismas. De acuerdo a este autor, las lesiones de células columnares representan un espectro morfológico que va desde aquellas con poca o ninguna atipia citológica y arquitectural hasta las que muestran las características citoarquitecturales necesarias para ser diagnosticadas como hiperplasia ductal atípica o carcinoma ductal in situ. Sin embargo, el autor aclara que este espectro o graduación de la atipia puede ser definido morfológicamente, pero esto no implica necesariamente un espectro o continuo biológico.

Schnitt clasifica a las lesiones columnares en: 1) cambios columnares; 2) hiperplasia de células columnares; 3) cambios columnares con atipia o hiperplasia de células columnares con atipia o *clinging carcinoma* del tipo monomorfo o atipia epitelial plana (este término es el propuesto en la última clasificación de los tumores de mama de la OMS); y 4) hiperplasia ductal atípica o carcinoma ductal in situ.

CAMBIOS COLUMNARES: Es la forma más simple de lesión de células columnares y se caracteriza por la presencia de unidades terminales

ducto-lobulillares con dilatación variable de sus acinos, los cuales se hallan revestidos por una o dos capas de células columnares con núcleos uniformes, ovoides a elongados, orientados en forma regular, perpendicular a la membrana basal. Las células presentan pequeñas prolongaciones citoplasmáticas apicales. En la luz de los acinos se observa secreción y puede haber microcalcificaciones luminales.

HIPERPLASIA DE CÉLULAS COLUMNARES: Este término describe lesiones con características citológicas similares a las observadas en los cambios columnares, pero con estratificación celular de más de dos capas. La proliferación epitelial puede formar pequeñas proyecciones o micropapilas abortivas. Las prolongaciones citoplasmáticas apicales son más prominentes o exageradas y se observa abundante secreción intraluminal. Algunas células son de tipo *hobnail*. Las microcalcificaciones intraluminales presentan configuración psammomatosa.

ATIPIA EPITELIAL PLANA: Algunas lesiones con caracteres arquitecturales de cambios columnares o de hiperplasia de células columnares, presentan atipia citológica. Esta atipia citológica puede ser mínima y caracterizarse por la presencia de células epiteliales columnares con núcleos relativamente redondos u ovoides, con aumento de la relación núcleo-citoplasmática, similares a las observadas en el carcinoma ductal in situ de bajo grado. En algunos casos hay estratificación nuclear. La atipia citológica de alto grado con marcado pleomorfismo nuclear no constituye una característica de la atipia epitelial plana. La presencia de atipia citológica marcada merece la designación de carcinoma ductal in situ de alto grado.

Finalmente, las lesiones de células columnares que muestran patrones arquitecturales más complejos, como micropapilas bien desarrolladas, puentes celulares rígidos, barras, arcadas o fenestraciones, deberían ser diagnosticadas de acuerdo a criterios clásicos. Schnitt considera prudente diagnosticarlas como hiperplasia duc-

tal atípica o carcinoma ductal in situ, de acuerdo a la severidad y extensión de las características citológicas y arquitecturales, dejando los términos de hiperplasia de células columnares con atipia y atipia epitelial plana para aquellas lesiones que muestran características citológicas y arquitecturales insuficientes para garantizar un diagnóstico de hiperplasia ductal atípica o carcinoma ductal in situ (Figuras 1 a 6).

A través del tiempo, distintos autores han hecho referencia a estas lesiones, algunos de ellos utilizando distintas terminologías para las mismas.

Wellings y col., hace más de 30 años (1975), describen lesiones denominadas "lóbulos atípicos tipo A" (*atypical lobules type A*) observadas en mastectomías y en autopsias, más frecuentemente en aquellas con carcinoma que sin carcinoma. Los autores notan un continuo desde dicha lesión al CDIS y, basados en estas observaciones, concluyen que se trataría de lesiones precancerosas.

En 1979, Azzopardi hace referencia a una forma inusual de carcinoma ductal in situ, el de tipo *clinging*.

Ya en 1985, Page se refiere a las alteraciones columnares de los lóbulos; en la actualidad denominadas ELUCA (*Enlargement of the Lobular Unit with Columnar Alterations*) por este autor.

En 1996, Page y col. describen un espectro de cambios citológicos y arquitecturales en una lesión de células columnares a la cual denominan hiperplasia hipersecretora con atipia (*hypersecretory hyperplasia with atypia*); en un extremo del espectro, las lesiones presentan características que se pueden superponer con las alteraciones columnares de los lóbulos. En el otro extremo del espectro, aquellas que califican como HDA y CDIS. Entre ambos extremos, están aquellas lesiones que tienen atipia citológica y/o arquitectural insuficiente para ser diagnosticadas como HDA o CDIS.

En 1997, Rosen se refiere a la hiperplasia

de células columnares o pretubular. Luego, en el 2001, propone dividir a estas lesiones en: 1) cambios columnares; 2) hiperplasia de células columnares sin atipia; y 3) hiperplasia de células columnares con atipia.

En 1999, Tavassoli propone una nueva nomenclatura para la neoplasia intraepitelial mamaria (MIN) tanto ductal (DIN) como lobulillar (LIN). Dentro del concepto de neoplasia intraductal incluye al tipo plano y también hace mención al carcinoma ductal in situ de tipo *clinging*, variante monomorfa.

Además, dentro del contexto de la última clasificación de los tumores de mama de la OMS (2003), incluye a la atipia epitelial plana dentro del grupo de la neoplasia intraepitelial ductal y la clasifica como DIN 1A.

Es importante destacar que, aún en la actualidad, el conocimiento de las lesiones columnares es limitado, debido a la terminología tan variable y a lo poco significativo del número de lesiones estudiadas en forma sistemática. De todas maneras, hay estudios que apoyan la relación entre la atipia epitelial plana y el CDIS de BG, así como entre algunas lesiones columnares y el carcinoma tubular, y entre estas lesiones y la neoplasia intralobulillar.

Con respecto a este punto, Fraser y col. describen un espectro de lesiones que va desde CAPSS sin atipia citológica y/o arquitectural a CAPSS con atipia celular y/o arquitectural a CDIS. En aquellos casos en los cuales coexisten CAPSS y CDIS, en el 81% de los mismos, ambas lesiones se encuentran en la misma UTDL o en UTDL adyacentes. El 56% de los CDIS son de BG y el 25% de grado intermedio (GI).

Rosen observó que las pacientes con carcinoma tubular frecuentemente presentan focos de lesiones de células columnares o hiperplasia pretubular en el tejido circundante, lo cual sugeriría que el carcinoma tubular podría desarrollarse cuando la lesión hiperplásica se transforma en carcinoma intraductal.

En lo que se refiere específicamente al car-

cinoma de tipo *clinging*, incluido actualmente dentro del criterio de la atipia epitelial plana, Eusebi y col., en una revisión de 9.000 biopsias diagnosticadas inicialmente como benignas, identifican retrospectivamente 25 pacientes con *clinging* carcinoma del tipo plano, monomórfico (BG nuclear). Sólo una de las 25 pacientes (4%) desarrolló una recidiva local, luego de un seguimiento de 19,2 años; sin embargo, la recidiva consistió en un *clinging* carcinoma idéntico al original, por lo cual no es posible determinar si se trató de una verdadera recidiva local o de la persistencia de la lesión por resección insuficiente de la misma. Ninguna de las 25 pacientes desarrolló un carcinoma invasor.

En un estudio *randomizado* de la EORTC, que compara resección local sin y con radioterapia, se identifican 59 pacientes con *clinging* carcinoma de BG nuclear, ninguna de ellas con recidiva local luego de un seguimiento promedio de 5,4 años.

Como conclusión, la información disponible, aunque limitada, sugiere que la capacidad de progresión del *clinging* carcinoma de BG nuclear, de tipo monomórfico (atipia epitelial plana según la OMS), sería extremadamente baja.

Otros autores han destacado la asociación entre ciertas lesiones de células columnares y atipia epitelial plana y la neoplasia intralobulillar (CLIS e HLA). Brogi y col. encontraron la lesión atípica de células columnares que denominaron "lóbulos quísticos atípicos" en 18 de 30 biopsias con CLIS (60%) y en 11 de 24 biopsias con HLA (46%); en la mayoría de los casos, en áreas separadas y, en 2 casos, en la misma UTDL.

Para Simpson y col., las lesiones columnares serían precursores no obligados de la HDA y del CDIS bien diferenciado; también serían precursores no obligados y paso intermedio en el desarrollo de algunos tipos de CDIS y de carcinomas invasores de BG.

Estos autores proponen clasificar a estas lesiones en las siguientes categorías: 1) cambios columnares; 2) hiperplasia de células columna-

res; 3) hiperplasia de células columnares con atipia arquitectural; 4) hiperplasia de células columnares con atipia citológica; 5) hiperplasia de células columnares con atipia arquitectural; y 6) cambios columnares con atipia citológica.

Por el momento, hay pocos trabajos publicados que evalúen la reproducibilidad diagnóstica de este tipo de lesiones. Tan y col. evalúan la reproducibilidad diagnóstica de las lesiones columnares, mediante el análisis de 39 imágenes por 7 patólogos de *staff*, antes y después de un *tutorial*. Las categorías eran: 0) sin cambios columnares (CC) o CDIS; 1) CC; 2) hiperplasia de células columnares; 3) CC con atipia arquitectural; 4) CC con atipia citológica; 5) CDIS. Se evaluó la concordancia con el tutor, interobservador e intraobservador. Se observó mayor concordancia en el CDIS y menor concordancia en CC con atipia citológica y CC. La concordancia fue absoluta en 6 casos en el primer ejercicio y en 10 casos en el segundo.

Últimamente, O. Malley y col. (Schnitt entre ellos) evalúan la reproducibilidad diagnóstica de la atipia epitelial plana, específicamente con respecto a su diagnóstico diferencial con las lesiones columnares sin atipia (cambios columnares e hiperplasia de células columnares). Luego de un *tutorial* con presentación en PowerPoint, incluyendo criterios e imágenes representativas de atipia epitelial plana y de lesiones columnares sin atipia, los patólogos debían categorizar a las lesiones en atipia epitelial plana o no atípica. El acuerdo entre los patólogos fue del 91,8% (95% IC: 79,9-96,7), considerado como excelente, por lo cual los autores concluyen que el diagnóstico de la atipia epitelial plana y su diagnóstico diferencial con las lesiones columnares sin atipia es altamente reproducible si se utilizan los criterios diagnósticos disponibles.

Con respecto al perfil inmunohistoquímico de estas lesiones, las mismas expresan citoqueratina y no expresan citoqueratinas de alto peso molecular como el anticuerpo 34 \square E-12 y los anticuerpos para citoqueratinas 5 y 6. Las célu-

las de estas lesiones son fuertemente positivas para receptores de estrógeno y progesterona, en la mayoría de las células. También expresan la proteína bcl-2 y la ciclina D1 y el 75% de los casos no expresan Ki-67 o sólo en algunas células aisladas, lo cual refleja la baja tasa proliferativa de estas lesiones, aun de aquellas con atipia.

En ciertas situaciones, se puede plantear el diagnóstico diferencial de las lesiones columnares con lesiones apócrinas benignas como metaplasia e hiperplasia apócrina; ambas tienen *apical snouts*, pero las lesiones apócrinas presentan un citoplasma más abundante, granular y eosinófilo. Los núcleos de las células columnares son ovoides y los de las células apócrinas son redondos y con nucléolo evidente único. Algunas lesiones columnares presentan células de tipo *hobnail*, *apical snouts* prominentes, secreciones intraluminales espesas y las lesiones apócrinas no; éstas últimas tampoco expresan carácter positivo para receptores de estrógeno y bcl-2.

Algunos casos de atipia epitelial plana pueden ser subdiagnosticados a menor aumento, debido a la escasa proliferación epitelial y a la discreta atipia celular. El diagnóstico diferencial de la atipia epitelial plana incluye la HDA y el CDIS y los criterios son los ya citados.

Como ya ha sido mencionado, las lesiones columnares se diagnostican frecuentemente en biopsias percutáneas de mama, por lo cual distintos autores plantean su posición acerca de la conducta que se debe adoptar frente a un diagnóstico de este tipo de lesión en biopsias de tipo *core* y *mammotome*.

Jacobs y col. (Schnitt entre ellos) consideran que no estaría indicada la extirpación quirúrgica luego de un diagnóstico de hiperplasia o metaplasia columnar en biopsia por punción, excepto que se trate de una lesión columnar atípica.

Harigopal y col. no encuentran carcinoma en 10 lesiones columnares sin atipia, diagnosticadas en biopsia *core* (10/46).

Broggi y col. reclasifican 23 lesiones columnares (6 benignas) en tres categorías: cambios

columnares discretos (1 capa); moderados (2-4 capas); y severos (5 capas, micropapilas, puentes, luces secundarias). Encontraron carcinoma en la biopsia quirúrgica sólo cuando se trataba de cambios moderados a severos.

Nasser y col. también las reclasifican en tres grupos. Grupo 1: 1-2 capas; grupo 2: 3-6 capas; y grupo 3: >6 capas. Además consideran el número de focos de hiperplasia de células columnares. También concluyen que se debe realizar biopsia quirúrgica en los grupos 2 y 3.

Nuevamente, Schnitt con Vincent-Salomon consideran que no estaría indicada la extirpación quirúrgica luego de un diagnóstico de lesión columnar sin atipia en biopsia por punción, pero sí lo estaría en las lesiones columnares con atipia, ya que en un tercio de los casos se encuentra mayor lesión en la pieza quirúrgica.

Guerra-Wallace y col. recomiendan la biopsia quirúrgica frente a un diagnóstico de CAPSS con atipia.

Finalmente, desde el punto de vista práctico y de acuerdo a los datos disponibles hasta el momento, frente a un diagnóstico de cambios columnares y/o hiperplasia de células columnares sin atipia, en material de biopsia por punción percutánea, no sería necesaria la extirpación quirúrgica posterior, mientras que sí lo sería en caso de lesión columnar con atipia (cambios columnares con atipia, hiperplasia de células columnares con atipia o atipia epitelial plana).

La presencia de una lesión columnar con atipia en una biopsia por escisión obliga al patólogo a buscar focos de HDA y/o de CDIS, ya sea mediante la realización de un mayor número de cortes histológicos del o de los tacos involucrados o mediante la inclusión de la totalidad del material, si esto no hubiera sido hecho con anterioridad. De encontrarse estos focos con criterios definidos de HDA y/o de CDIS, el consenso es que la paciente debería ser tratada de acuerdo al diagnóstico de los mismos.

Pero aun luego de tener resueltos estos puntos, quedan otros interrogantes con respecto al

valor de este tipo de lesiones, fundamentalmente en lo que se refiere a la asociación con CDIS; en esta situación, la pregunta sería si se deben incluir los focos de lesión columnar atípica para estimar el tamaño del CDIS. Por el momento, se debería aplicar un criterio conservador y no incluir a estos focos para estimar el tamaño del CDIS; tampoco se los debería considerar en la evaluación de los márgenes. Seguramente, aquellos autores que consideran a estas lesiones columnares con atipia como una forma de CDIS de bajo grado, de tipo *clinging*, no estarán de acuerdo con este criterio y adoptarán una conducta terapéutica diferente. Pero la pregunta que surge frente a esta situación es si el hecho de tratar a estas lesiones de la misma forma que a otros tipos bien establecidos de CDIS no constituiría un exceso. Esta duda se basa en que los pocos estudios de seguimiento de estas lesiones sugieren que las mismas tendrían un riesgo mucho menor de desarrollar carcinoma que las formas de CDIS bien establecidas.

De todas maneras, no es posible sacar conclusiones definitivas con respecto al significado de estas lesiones y, por lo tanto, definir el manejo de las mismas, hasta tanto no se cuente con estudios de seguimiento a largo plazo.

BIBLIOGRAFÍA

1. Azzopardi J. Problems in Breast Pathology. Philadelphia, W.B. Saunders Co. Ltd. 1979.
2. Brogi E, Tan LK. Findings at excisional biopsy (EBX) performed after identification of columnar cell change (CCC) of ductal epithelium in breast core biopsy (CBX) (abstract). *Mod Pathol* 2002; 15:29A-30A.
3. Fraser JL, Raza S, Chorny K, Connolly JL, Schnitt SJ. Columnar alteration with prominent apical snouts and secretions: a spectrum of changes frequently present in breast diagnosed on mammo-tome core biopsy for indeterminate microcalcifications: Results of subsequent mammograms and surgical excision. *Mod Pathol* 2002; 15:36A.
4. Fraser JL, Raza S, Chorny K, Connolly JL, Schnitt SJ. Immunophenotype of columnar alteration with prominent apical snouts and secretions (CAPSS) (abstract). *Lab Invest* 2000; 80:21A.
5. Fraser JL, Raza S, Chorny K, Connolly JL, Schnitt SJ. Columnar alteration with prominent apical snouts and secretions: a spectrum of changes frequently present in breast biopsies performed for microcalcifications. *Am J Surg Pathol* 1998; 22:1521-1527.
6. Goldstein NS, O' Malley BA. Cancerization of small ecstatic ducts of the breast by ductal carcinoma in situ cells with apocrine snouts: a lesion associated with tubular carcinoma. *Am J Clin Pathol* 1997; 107:561-566.
7. Harigopal M, Yao DX, Hoda SA, Dellellis RA, Vazquez MF. Columnar cell alteration diagnosed on mammo-tome core biopsy for indeterminate microcalcifications: results of subsequent mammograms and surgical excision (abstract). *Mod Pathol* 2002; 15:36A.
8. Jacobs TW, Connolly JL, Schnitt SJ. Nonmalignant lesions in breast core needle biopsies: should excise or not to excise? *Am J Surg Pathol* 2002; 26:1095-1110.
9. Moinfer F, Man YG, Bratthauer GL, Ratschek M, Tavassoli FA. Genetic abnormalities in mammary ductal intraepithelial neoplasia-flat type ("clinging ductal carcinoma in situ"): a simulator of normal mammary epithelium. *Cancer* 2000; 88:2072-2081.
10. Nasser S, Fan MJ. Does atypical columnar cell hyperplasia on breast core biopsy warrant follow-up excision? *Mod Pathol* 2003; 16:42A.
11. O' Malley FP, Moshin SK, Badve S, Bose S, Collins LC, Ennis M, Kleer CG, Pinder SE, Schnitt SJ. Interobserver reproducibility in the diagnosis of flat epithelial atypia of the breast. *Mod Pathol* 2006; 19(2): 172-9.
12. Oyama T, Iijima K, Takei H, Horiguchi J, Iino Y, Nakajima T, Loerner F. Atypical cystic lobule of the breast: an early stage of low-grade ductal carcinoma in-situ. *Breast Cancer* 2000; 7:326-331.
13. Oyama T, Maluf H, Koemer F. Atypical cystic lobules: an early stage in the formation of low-grade ductal carcinoma in situ. *Virchows Arch* 1999; 435:413-421.
14. Page DL, Jensen RA. Hypersecretory hyperplasia with atypia in breast biopsies. What is the proper level of clinical concern? *Pathol Case Reviews* 1996; 1:36-40.
15. Rosen PP. Columnar cell hyperplasia in associated with lobular carcinoma in situ and tubular carcinoma (letter). *Am J Surg Pathol* 1999; 23:1561.
16. Simpson PT, Reis-Filho JS, Gale T, Lakhani SR. Molecular evolution of breast cancer. *J Pathol* 2005; 205: 248-254.
17. 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? *Am J Surg Pathol* 2005; 29:734-746.

18. Schnitt SJ, Vincent-Salomon A. Columnar cell lesions of the breast. *Adv Anat Pathol* 2003; 100:113-124.
19. Schnitt SJ. The diagnosis and management of pre-invasive breast disease: Flat epithelial atypia –classification, pathologic features and clinical significance. *Breast Cancer Res* 2003; 5(5):263-268.
20. Schnitt SJ. Columnar Cell Lesions and Flat Epithelial Atypia. United States and Canadian Academy of Pathology Annual Meeting 2005.
21. Tan PH, Ho BC, Selvarajan S, Yap WM, Hanby A. Pathological diagnosis of columnar cell lesions of the breast: are there issues of reproducibility? *J Clin Pathol* 2005; 58:705-709.
22. Tavassoli FA. Pathology of the Breast. 2nd ed., 1999. Editorial Mc Graw-Hill.
23. Tavassoli FA, Hoefler H, Rosai J, Holland R, Ellis I, Schnitt S, Lakhani SRM, Boecker W, Heywang-Kobrunner SH, Moinfar F, Peterse J. Intraductal proliferative lesions. In: Pathology and Genetics of Tumours of the Breast and Female Genital Organs (Edited by: Tavassoli FA, Devilee P). Lyon: IARC Press, 2003; pp.63-73.