



FACULTADE DE MEDICINA
E ODONTOLOXÍA

Traballo de
fin de grao

Infradiagnóstico do carcinoma infiltrante de mama en pacientes diagnosticadas de carcinoma ductal in situ durante o screening.

Infradiagnóstico del carcinoma infiltrante de mama en pacientes diagnosticadas de carcinoma ductal in situ durante el screening.

Underestimation of invasive breast carcinoma (IBC) in patients diagnosed with ductal carcinoma in situ (CDIS) during screening.

Autora: Patricia María Suso Sánchez

Titor/a/e(s): Rafael López López

Cotitor/a/e(s): Alberto Bouzón Alejandro

Departamento: Servicio de Cirugía General

Junio 2022

Índice

Resumo	- 2 -
Resumen	- 3 -
Abstract.....	- 4 -
Índice de tablas	- 5 -
Índice de figuras	- 6 -
Lista de abreviaturas	- 7 -
1. Introducción	- 8 -
2. Objetivos	- 13 -
3. Material y métodos.....	- 14 -
4. Resultados	- 16 -
5. Discusión.....	- 19 -
6. Conclusiones	- 23 -
7. Bibliografía.....	- 25 -
8. Agradecimientos	- 28 -

Resumo

Introducción: O obxectivo deste estudo consistiu en analizar a subestimación do carcinoma ductal invasivo (CDI), en pacientes con diagnóstico preoperatorio de carcinoma ductal in situ (CDIS) e identificar os factores asociados co risco de infradiagnóstico.

Métodos: Estudáronse 78 pacientes con diagnóstico de CDIS tratadas mediante cirurxía conservadora de mama (BCS) ou mediante mastectomía. Calculáronse as porcentaxes combinadas e específicas do estudo para as subestimacións de CDIS, e investigouse a asociación entre cada variable preoperatoria e o IBC.

Resultados: A porcentaxe global de subestimación IBC foi do 17,94%. A variable preoperatoria que mostrou asociación significativa cunha maior subestimación incluiu as lesións cun tamaño inicial superior a 2 cm en comparación coas lesións iguais ou menores a 2 cm. O tipo de biopsia realizada, o grao histolóxico, a presenza de comedo- necrosis e o estado dos receptores de estrógenos, non se asociaron significativamente coa predición da enfermidade invasiva.

Conclusiones: O risco de infradiagnóstico de IBC en pacientes diagnosticadas inicialmente con CDIS é considerable. Para as pacientes con diagnóstico preoperatorio de CDIS, o tamaño, o tipo de biopsia realizada ou a presenza de masas mamográficas implican un maior risco de carcinoma invasivo. É importante coñecer os factores preoperatorios asociados á subestimación do IBC para poder seleccionar os pacientes de alto risco e planificar un tratamento adecuado.

Resumen

Introducción: El objetivo de este estudio consistió en analizar la subestimación del carcinoma ductal invasivo (CDI), en pacientes con diagnóstico preoperatorio de carcinoma ductal in situ (CDIS) e identificar los factores asociados con el riesgo de infradiagnóstico.

Métodos: Se estudiaron 78 pacientes con diagnóstico de CDIS tratadas mediante cirugía conservadora de mama (BCS) o mediante mastectomía. Se calcularon los porcentajes combinados y específicos del estudio para las subestimaciones de CDIS, y se investigó la asociación entre cada variable preoperatoria y el IBC.

Resultados: El porcentaje global de subestimación IBC fue del 17,94%. La variable preoperatoria que mostró asociación significativa con una mayor subestimación incluye las lesiones con un tamaño inicial superior a 2 cm en comparación con las lesiones iguales o menores a 2 cm. El tipo de biopsia realizada, el grado histológico, la presencia de comedo-necrosis y el estado de los receptores de estrógenos, no se asociaron significativamente con la predicción de la enfermedad invasiva.

Conclusiones: El riesgo de infradiagnóstico de IBC en pacientes diagnosticadas inicialmente con CDIS es considerable. Para las pacientes con diagnóstico preoperatorio de CDIS, el tamaño, el tipo de biopsia realizada o la presencia de masas mamográficas, implican un mayor riesgo de carcinoma invasivo. Es importante conocer los factores preoperatorios asociados a la subestimación del IBC para poder seleccionar los pacientes de alto riesgo y planificar un tratamiento adecuado.

Abstract

Introduction: The principal target of this study was to identify the underestimation of invasive breast carcinoma (IBC) in patients preoperatively diagnosed with ductal carcinoma in situ (CDIS) and to evaluate the factors associated with risk of underestimation.

Methods: 78 patients with CDIS diagnosis and treated with breast-conserving surgery (BCS) or mastectomy were included. The combined and specific percentages of the study were calculated for the underestimation of CDIS, and the association between every preoperatively variable and IBC were investigated.

Results: The global percentage of underestimation of IBC was 17'94%. The preoperatively variable that showed a significant association with underdiagnose include the lesions with initial size greater than 2 cm compared with those with size less than or equal to 2 cm. The type of biopsy, histologic grade, presence of comedonecrosis, and estrogen receptor status were not significantly associated with predicting invasive disease.

Conclusions: The risk for an underestimated diagnosis of invasive breast cancer in patients initially diagnosed with CDIS is considerable. For patients with a preoperative diagnosis of DCIS, the size, the type of biopsy performed, or the presence of mammographic masses imply an increased risk of invasive carcinoma. It's important to know the preoperative factors associated with underestimation of IBC to select high-risk patients and to plan an appropriate treatment.

Índice de tablas

1. Tabla 1: Características de las pacientes y tumores (n=78)- **¡Error! Marcador no definido.** -
2. Tabla 2: Comparación de las características de los tumores del estudio con la presencia de invasión en pieza quirúrgica. - **¡Error! Marcador no definido.** -

Índice de figuras

1. Ilustración 1: Mamografía en proyección medio-lateral oblicua que muestra microcalcificaciones de 1.5 cm en cuadrante supero-externo de mama izquierda (caso 1)..- 9 -
2. Ilustración 2: Mamografía en proyección cráneo-caudal que muestra microcalcificaciones de 1.5 cm en cuadrante supero-externo de mama izquierda (caso 1).....- 9 -
3. Ilustración 3: Mamografía en proyección magnificada cráneo-caudal que muestra microcalcificaciones de 7 mm en cuadrante supero-externo mama izquierda (caso 2)- 9 -
4. Ilustración 4: Mamografía en proyección magnificada medio-lateral oblicua que muestra microcalcificaciones de 7 mm en cuadrante supero-externo mama izquierda (caso 2)- 9 -

Lista de abreviaturas

Abreviatura	Término
PGDPCM	Programa gallego de detección precoz de cáncer de mama
PDPCM	Programa de detección precoz de cáncer de mama
BAG	Biopsia con aguja gruesa
BAV	Biopsia dirigida por estereotaxia asistida por vacío
BCS	Breast-conserving surgery
CDIS	Carcinoma ductal in situ
CDI	Carcinoma ductal invasivo
IBC	Invasive breast carcinoma
LA	Linfadenectomía axilar
GC	Ganglio centinela
BSGC	Biopsia selectiva del ganglio centinela

1. Introducción

El cáncer de mama es un problema importante de salud, siendo una de las causas principales de muerte en el mundo, llegando a causar hasta 685.000 fallecimientos en 2020. Ese mismo año fue el cáncer más frecuente en todo el mundo, con 2,3 millones de casos (1).

La mayor parte de los casos de cáncer de mama se dan en mujeres, siendo el sexo femenino el principal factor de riesgo. Aunque no están definidas las causas que producen cáncer de mama, se han identificado varios factores de riesgo asociados como la edad, historia familiar de cáncer de mama, el aumento de densidad mamaria en las mamografías, el sobrepeso, el consumo de alcohol, la menarquia precoz, la menopausia tardía o la nuliparidad.

En las últimas décadas, la incidencia de cáncer de mama ha aumentado de forma significativa, debido a la introducción de los programas de detección precoz del cáncer de mama (PDPCM). El estadio en el que se diagnostica el cáncer de mama influye mucho en la supervivencia, por esta razón uno de los grandes avances que ha supuesto la introducción de estos programas, es la detección precoz de la enfermedad y la posibilidad de tratamiento de la enfermedad en fase inicial.

Desde 1980 se ha observado un aumento de la supervivencia en países que contaban con un PDPCM, disminuyendo la mortalidad un 40% (1). Actualmente en España todas las comunidades autónomas cuentan con un PDPCM. Gracias a la instauración de este programa, en España la supervivencia alcanza el 83% a los cinco años del diagnóstico y el 75% de casos son diagnosticados en estadios iniciales (2).

El programa de detección precoz del cáncer de mama permite identificar y tratar pacientes, en general asintomáticas, es un estadio temprano, cuando hay más probabilidades de curación. Este cribado consiste en la realización de una mamografía bienal a mujeres de edad comprendida entre los 50 y 69 años de edad, ambos años incluidos (2). Esto es así, debido a que la edad de máxima incidencia está por encima de los 50 años, aproximadamente un 90% de los casos (3). No hay evidencias sobre el uso del cribado en mujeres de 40-49 años, ya que la menor incidencia y la mayor densidad mamográfica de las mujeres jóvenes hace menos preciso el diagnóstico. Con respecto a las mujeres mayores de 70 años, la menor esperanza de vida disminuye la posibilidad del cribado para aumentarla. Por otra parte, la tasa de falsos positivos aumenta si se realiza anualmente, en lugar de bienal (4).

Aproximadamente entre el 15-25% de todas las lesiones detectadas en las mamografías de rastreo son un carcinoma ductal in situ (CDIS), siendo la manifestación más frecuente las microcalcificaciones (90 %) (5) (Figuras 1-4).

Ilustración 2: Mamografía en proyección medio-lateral oblicua que muestra microcalcificaciones de 1.5 cm en cuadrante supero-externo de mama izquierda (caso 1).



Ilustración 1: Mamografía en proyección cráneo-caudal que muestra microcalcificaciones de 1.5 cm en cuadrante supero-externo de mama izquierda (caso 1).

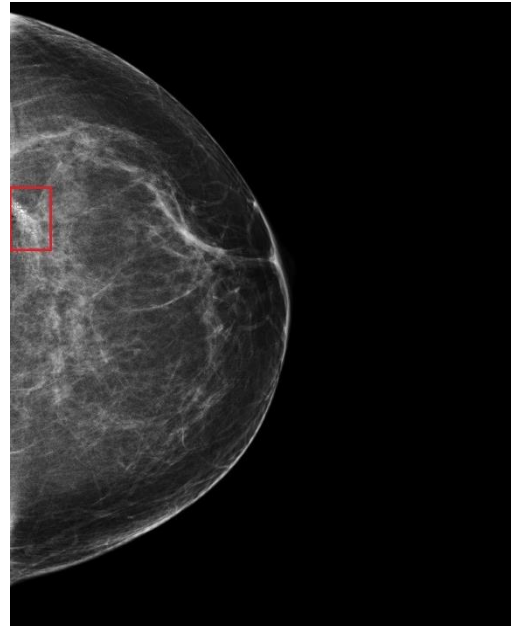


Ilustración 4: Mamografía en proyección magnificada medio-lateral oblicua que muestra microcalcificaciones de 7 mm en cuadrante supero-externo mama izquierda (caso 2).



Ilustración 3: Mamografía en proyección magnificada cráneo-caudal que muestra microcalcificaciones de 7 mm en cuadrante supero-externo mama izquierda (caso 2).



El CDIS se produce por una proliferación anómala de las células epiteliales de los ductos del tejido glandular de las mamas. Al inicio, es una neoplasia maligna no invasiva confinada dentro de la membrana basal del sistema ductal mamario (in situ), donde generalmente es asintomático (6). Con el tiempo, este carcinoma in situ puede invadir el tejido mamario circundante (carcinoma de mama invasivo), y a continuación propagarse a los ganglios linfáticos cercanos o a otros órganos del organismo. Sin embargo, es lesión precursora no obligada del carcinoma ductal invasivo, por eso se ha propuesto el término “neoplasia ductal intraepitelial” para reemplazar el término “carcinoma ductal in situ”.

Gracias a los notables avances en las técnicas de imagen mamaria en las últimas décadas, hasta un 90% de los casos de CDIS se diagnostican en un periodo subclínico (5). Además, la supervivencia específica por cáncer de mama a los 20 años es superior al 96% en pacientes con CDIS, siendo el 98 % curables. Por lo que, su diagnóstico precoz, ha contribuido a la disminución de la mortalidad por cáncer de mama (4) (7).

Si en la mamografía de cribado se detecta una lesión sospechosa, el siguiente paso, es la realización de una biopsia. Se utiliza biopsia con aguja gruesa (BAG) si se trata de una de imagen nodular, o biopsia dirigida por estereotaxia asistida por vacío (BAV) para microcalcificaciones. La BAV tiene la ventaja de que se obtiene más muestra, aumentando la precisión diagnóstica (4). Sin embargo, se puede descubrir infraestimación tras la biopsia, dado que solo analiza es una parte pequeña de la lesión.

El manejo del CDIS depende fundamentalmente del diagnóstico del patólogo con la biopsia. Si el informe anatómo-patológico de la muestra del tejido biopsiado, llega al diagnóstico de un CDIS, el tratamiento es una cirugía conservadora, casi siempre seguida de RT, o una mastectomía, dependiendo del índice mama-tumor y preferencia de la paciente. La radioterapia, tras una cirugía conservadora, se asocia a una disminución del riesgo de recaída ipsilateral y tiene resultados comparables a la mastectomía (4).

Tras la cirugía, el patólogo analiza la pieza quirúrgica y emite su informe con el diagnóstico histopatológico definitivo. Sin embargo, puede existir discordancia con el diagnóstico previo a la escisión y en muchos casos, el diagnóstico inicial de CDIS se asocia o coexiste con un carcinoma ductal invasivo. Asimismo, un porcentaje de pacientes con diagnóstico preoperatorio de CDIS en la muestra de biopsia, mostrará infraestimación de un carcinoma invasivo en el estudio anatómo-patológico de la pieza quirúrgica (6).

En la práctica clínica, el objetivo es poder determinar el pronóstico de cada CDIS y realizar el tratamiento más adecuado, evitando la posible progresión a un carcinoma invasivo. A pesar de ello, resulta difícil predecir en que pacientes diagnosticadas de un CDIS, la lesión progresará a un carcinoma invasivo. Es decir, el porcentaje de cáncer de mama diagnosticado como CDIS en la biopsia preoperatoria y como carcinoma de mama invasivo en el examen histológico definitivo.

Este fenómeno de infraestimación, ocupa un lugar central en el debate actual, dada la complejidad de equilibrar los riesgos de un tratamiento insuficiente por infradiagnóstico. La cirugía sirve como base del tratamiento tanto para el CDIS como para la enfermedad invasiva, sin embargo, las

opciones de tratamiento adicional difieren entre ambas lesiones y la técnica quirúrgica también puede variar, ya que en presencia de invasión se requiere una estadificación axilar.

El estado de los ganglios linfáticos axilares, es uno de los mejores indicadores pronósticos del carcinoma de mama invasivo. Así, la biopsia selectiva del ganglio centinela (BSGC) permite predecir el estado ganglionar global de la axila. La cadena axilar constituye el principal drenaje linfático y, en el cáncer de mama son los ganglios que con más frecuencia presentan metástasis. La diseminación de las células tumorales parece seguir un patrón anatómico determinado con afectación, en primer lugar, del ganglio centinela (GC), siendo el que primero se afecta en el proceso de diseminación.

De manera que, si la BSGC está libre de enfermedad, las posibilidades de que existan más ganglios enfermos son tan bajas que la linfadenectomía axilar (LA) puede ser obviada. Con este procedimiento, la no es necesaria en todas las pacientes diagnosticadas de carcinomas invasivos, disminuyendo las comorbilidades asociadas (dolor, limitación en la movilidad del hombro, linfedema, etc.) que pueden limitar la calidad de vida de la paciente, hecho por el que se ha restringido su uso a aquellos casos en los que sea estrictamente necesaria.

Así como en las pacientes con carcinoma invasivo, se indica realizar un manejo adecuado de los ganglios linfáticos axilares mediante BSGC. Por el contrario, para aquellos con CDIS, tal operación parece ser innecesaria, ya que la naturaleza del CDIS describe su incapacidad para invadir, y el uso de la BSGC puede constituir un sobretreatmento que afecte a la calidad de vida de las pacientes (9). Por eso, poder predecir preoperatoriamente el riesgo de carcinoma invasivo tiene gran implicación de cara a la planificación de la BSGC.

En efecto, la Sociedad Americana de Oncología Clínica (ASCO) sí recomienda la realización de BSGC en pacientes con CDIS tratadas mediante mastectomía, ya que esta técnica no se puede aplicar después de la intervención y las pacientes que se someten a una mastectomía deben someterse a una LA, si posteriormente se detecta un carcinoma invasivo. En cambio, no recomienda realizar BSGC en CDIS cuando se va a realizar una cirugía conservadora de mama, ya que las pacientes aún son candidatas a BSGC (10). En estos casos, de cirugía conservadora, se debe considerar la BSGC en pacientes con CDIS y alto riesgo de infraestimación, para intentar evitar una reintervención para la evaluación axilar.

La subestadificación del carcinoma invasivo es un factor que dificulta su correcto abordaje, ya que las opciones de tratamiento son más limitadas cuando la lesión ya ha sido sometida a una intervención quirúrgica, y, a menudo, significa que se requiere más de una cirugía (11).

Hoy en día para el tratamiento del CDIS se intenta realizar el tratamiento menos agresivo posible en el cáncer de mama, priorizando la conservación de la mama, ya que las consecuencias a nivel físico y psicológico de una mastectomía repercuten de manera importante sobre la mujer (12).

Por lo tanto, analizar qué factores pronósticos influyen en la progresión y ser capaces de identificar preoperatoriamente los casos de CDIS que con alta probabilidad presenten un carcinoma de mama invasivo, permitiría tener más información y planificar un tratamiento más adecuado a cada

paciente. Asimismo, aumentaría la probabilidad de un tratamiento definitivo de la lesión maligna en un solo acto quirúrgico, manejando de manera más conservadora y reservando los tratamientos más agresivos para pacientes con factores de riesgo de carcinoma invasivo.

Esta información es también importante para identificar a las mujeres que, por tener un riesgo muy alto de subestimación, saldrían beneficiadas de la realización una evaluación preoperatoria adicional, como la biopsia selectiva del ganglio linfático centinela en el momento de la escisión.

2. Objetivos

El objetivo principal de este estudio es analizar el porcentaje de pacientes diagnosticadas de carcinoma ductal in situ (CDIS) durante el PDPCM, que presentarán infraestimación de carcinoma invasivo tras el informe histopatológico definitivo de la pieza quirúrgica.

Asimismo, identificar qué factores se asocian a la infraestimación del carcinoma invasivo y ser capaces de identificar preoperatoriamente los casos de CDIS que con alta probabilidad presenten invasión.

Además del objetivo principal, se ha tratado de identificar tras la revisión de los estudios más recientes, cuándo está recomendado la realización de una BSGC en las pacientes con diagnóstico inicial de DCIS.

Adicionalmente, este trabajo fue realizado con el objetivo de aprender a realizar una revisión y encontrar la mejor evidencia disponible. Por lo tanto, me ha servido para iniciarme un poco en el mundo de la investigación.

3. Material y métodos

Para este estudio se analizó retrospectivamente un subgrupo de pacientes con diagnóstico de cáncer de mama, pertenecientes al estudio RICIS, aprobado por el Comité de Ética de la Investigación del Área Sanitaria de A Coruña – Ferrol (No 2019/446).

Se seleccionaron aquellas pacientes con diagnóstico inicial de CDIS durante el periodo de cribado. De esta forma, se incluyeron en el estudio 78 pacientes con diagnóstico de CDIS, incluidas en el PGDPCM, tratadas en el Hospital Abente y Lago desde enero de 2014 hasta octubre de 2019.

Se analizaron variables que incluyen la edad, el tamaño tumoral, el tipo de biopsia realizada, el grado histológico, la presencia de comedo-necrosis, el estado del receptor de estrógeno (RE) y el tratamiento quirúrgico final.

Se estudió la subestimación del carcinoma invasivo y la asociación entre las características tumorales, clínicas y patológicas. Los resultados se analizaron identificar los factores que predicen la infraestimación de infiltración.

Las pacientes fueron diagnosticadas con biopsia asistida por vacío (BAV) de calibre 10, ante la presencia microcalcificaciones radiológicas y mediante e biopsia con aguja gruesa (BAG) de calibre 11, ante la presencia de masa, nódulo o distorsión arquitectural.

En las pacientes sometidas a BAV se realizó posteriormente un examen radiológico para confirmar la presencia de microcalcificaciones. En aquellas lesiones de pequeño tamaño, después de realizar la biopsia, se colocó un clip marcador. Todas las muestras de biopsia se fijaron de forma rutinaria en formalina tamponada al 10%, se incluyeron en parafina y se tiñeron con hematoxilina-eosina estándar para realizar el análisis histopatológico. Todas las pacientes fueron tratadas mediante cirugía mamaria. La presencia o ausencia de carcinoma invasivo se reflejó en el informe anatomo-patológico definitivo de la pieza quirúrgica.

Se calculó la incidencia de infraestimación de carcinoma invasivo mediante un análisis estadístico univariante. Mediante el test de X² o el test exacto de Fisher para variables categóricas, se examinó la asociación entre las características iniciales del tumor y la presencia de invasión en el estudio anatomo-patológico final. Un valor de $p < 0,05$ se consideró estadísticamente significativo. Todos los análisis estadísticos se realizaron con el software SPSS.

Además del registro de pacientes mencionado anteriormente, se han comparado los resultados obtenidos en este trabajo con estudios similares. Para ello, se ha realizado una revisión de los artículos más recientes sobre CDIS, a través de la base de datos PubMed, publicados en inglés y castellano, incluyendo aquellos que sí proporcionaban datos sobre las subestimaciones del CDIS y los factores predictivos de invasión.

Además del estudio retrospectivo y los artículos, se han utilizado libros de texto para la realización de la introducción y poder partir de una base de conocimientos, para la correcta lectura y comprensión de la bibliografía.

4. Resultados

En nuestro registro de pacientes la tasa de infraestadificación del carcinoma de mama invasivo de mama fue del 17,94 % (14 de 78 pacientes de nuestro estudio presentaron infiltración en el informe histopatológico definitivo).

Las características clínicas y patológicas de las pacientes se muestran resumidas en la tabla 1. La mediana de edad de nuestra muestra fue de 60 años y la mediana del tamaño tumoral preoperatorio fue de 2,3 cm. El diagnóstico preoperatorio de CDIS se realizó mediante biopsia asistida por vacío en 64 de las 78 pacientes (82,1 %).

El grado histológico de la lesión tras el análisis inicial de la biopsia, reflejó carcinoma ductal in situ de alto grado en 53 pacientes y de grado bajo-intermedio en 25 pacientes (67,9 % vs. 32,1%). De las 78 paciente se encontró comedo-necrosis en el 69,3 %, estando ausente en el 30,7 %. Por otra parte, el estado de RE fue positivo en 49 casos y en contraste, negativo en 14 (77,8 % vs. 22,2%). En total, 57 pacientes se trataron mediante cirugía conservadora de mama y 11 mediante mastectomía.

A continuación, se comparan las características de los tumores del estudio con la presencia de invasión en pieza quirúrgica, resumidas en la Tabla 2.

La infraestimación de carcinoma invasivo fue significativamente mayor entre las pacientes con una extensión inicial de la lesión mayor de 2 cm, en comparación con las pacientes con una lesión inicial menor o igual a 2 cm (29,3% vs. 5,4 %; $p=0,006$).

En las pacientes diagnosticadas de CDIS mediante BAG, en el 35,7% fue infradiagnosticado un carcinoma invasivo; y de las pacientes sometidas a BAV, el 14,1%. De las pacientes con un alto grado histológico, un 22,3% presentó invasión en la pieza quirúrgica y en las pacientes con grado bajo-intermedio este porcentaje fue menor, con un 8% de invasión.

La infraestimación se encontró en mayor proporción en los casos con presencia de comedo-necrosis, frente a los que no presentaban comedo-necrosis (21,2 % vs. 8,7%). Los resultados fueron similares en las pacientes con RE positivos en comparación con las pacientes con RE negativos.

El único factor asociado significativamente a la infraestimación del carcinoma invasivo fue el tamaño inicial del tumor. El tipo de biopsia realizada, el grado histológico, la presencia de comedo-necrosis y el estado de los receptores de estrógenos, no se asociaron significativamente con la predicción de la enfermedad invasiva.

Tabla 1: Características de los pacientes y tumores (n=78)

<u>VARIABLES</u>	<u>Media</u>	<u>Desv.est</u>	<u>Mediana</u>
Edad (años)	59,5	6,7	60
Tamaño tumoral (cm)	2,6	1,9	2,3
VARIABLES/VALORES			
	<u>n</u>	<u>%</u>	
Tipo de biopsia			
BAG	14	17,9	
BAV	64	82,1	
Grado histológico			
Bajo-intermedio	25	32,1	
Alto	53	67,9	
Comedo-necrosis			
Presente	52	69,3	
Ausente	23	30,7	
No consta	3	-	
Estado de RE			
Positivo	49	77,8	
Negativo	14	22,2	
No consta	15	-	
Tratamiento quirúrgico final			
Conservador	67	85,9	
Mastectomía	11	14,1	
BAG: biopsia con aguja gruesa; BAV: biopsia asistida por vacío; RE: receptor de estrógeno			

Tabla 2: Comparación de las características de los tumores del estudio con la presencia de invasión en pieza quirúrgica.

CARACTERÍSTICAS	<u>Invasión (n=14)</u>	<u>No invasión (n=64)</u>	p
	n (%)	n (%)	
TTB (cm)			0,006
≤2	2 (5,4)	35 (94,6)	
>2	12 (29,3)	29 (70,7)	
Tipo biopsia			0,116
BAG	5 (35,7)	9 (64,3)	
BAV	9 (14,1)	55 (85,9)	
Grado histológico			0,204
bajo-intermedio	2 (8,0)	23 (92,0)	
alto	12 (22,6)	41 (77,4)	
Comedo-necrosis			0,321
Sí	11 (21,2)	41 (78,8)	
No	2 (8,7)	21 (91,3)	
Estatus RE			0,492
Positivo	10 (20,4)	39 (79,6)	
Negativo	4 (21,4)	10 (78,6)	

5. Discusión

Analizando nuestro registro de pacientes a estudio, observamos que aproximadamente el 17,94% de las pacientes diagnosticadas inicialmente con CDIS progresarán a carcinoma invasivo en el estudio histopatológico definitivo. Varios estudios similares han intentado cuantificar la subestimación y predecir que lesiones con diagnóstico inicial de CDIS serán infraestimadas.

Los hallazgos de nuestro estudio concuerdan con un metaanálisis reciente, Brennan et al.(11) analizó las pacientes diagnosticadas de carcinoma ductal in situ (CDIS) con biopsia de aguja gruesa (BAG) que progresarán a carcinoma invasivo en el estudio histopatológico definitivo y concluye que la subestimación del carcinoma de mama invasivo es del 25%. Las variables preoperatorias que se asociaron con una mayor subestimación son el uso de un dispositivo de aguja gruesa frente a biopsia asistida por vacío, las lesiones de alto grado, un tamaño de la lesión mayor de 20mm y presencia de una masa mamográfica frente a calcificaciones. De acuerdo con estos hallazgos, Chan y Lim identifica un tamaño de la lesión ≥ 20 mm como predictor de la infraestimación(13).

Schulz et al.(14) reveló una subestimación del 18 % y como factor de riesgo significativo un diámetro de la lesión ≥ 5 cm. Estos resultados son similares al análisis de Kurniawan et al.(15) que observaron una subestimación significativa en lesiones mayores de 2 cm, frente a las lesiones menores de 2cm (26,7% vs. 12,5%). Además, en este análisis, se observó que la presencia de comedo-necrosis tenía más probabilidades de estar asociada con carcinoma invasivo en el examen anatómo-patológico final, pero no fue estadísticamente significativo.

Asimismo, Shin et al.(16) realizó un estudio retrospectivo, de casos de CDIS diagnosticados por biopsia preoperatoria, donde obtuvo una tasa de infraestimación de cáncer invasivo del 19,2%. En dicho estudio, los casos de CDIS diagnosticados mediante biopsia con aguja gruesa, la presencia de masas, el estado negativo del receptor de progesterona y el tamaño tumoral preoperatorio mayor de 5 cm, se encontraron con mayor frecuencia en los pacientes infradiagnosticados.

De igual forma, Liu Y et al.(9) analizó pacientes con diagnóstico preoperatorio de CDIS a través de BAG, en este estudio la tasa de subestimación fue del 29,3%. Este porcentaje es superior al observado en otros estudios, la razón principal de esto puede ser que este estudio se centró en casos diagnosticados con BAG. A través de BAG se obtiene menos muestra y el porcentaje de masa tumoral analizada es inferior.

Además, la BAG está indicada en el diagnóstico de lesiones que se presentan en forma de masas, variable que parece estar asociada también con mayor riesgo de presentar un carcinoma de mama invasivo. Precisamente, Han et al.(17) relata es un estudio como la presencia de masas mamográficas implica en sí mismo un mayor riesgo de invasión y obtiene una tasa de infradiagnóstico del 26%.

Por el contrario, la BAV puede estar asociada con un menor porcentaje de subestimación porque se usa preferentemente cuando se toman muestras de calcificaciones, generalmente lesiones más grandes. Asimismo, tanto Schulz et al.(14) como Kurniawan et al.(15) señalaron que las lesiones

con microcalcificación mamográfica fueron significativamente menos propensas a tener carcinoma invasivo en el examen patológico final. Además, Jackman et al.(18) publicaron una infraestimación del 12,5% en presencia de microcalcificaciones mamográficas y del 24,3 % para masas.

Por otra parte, el tamaño de la aguja de biopsia diagnóstica determina la cantidad de tejido tumoral que se analiza. El estudio de Kim et al. (19) encontró que el uso de una aguja más grande se asocia con menor riesgo de subestadificación. Este resultado coincide con otros estudios similares.

Rutstein et al.(20) tras un análisis de los predictores de invasión, obtiene como resultado que un 8% de las pacientes diagnosticadas de CDIS por BAG fueron infradiagnosticadas, presentando un cáncer invasivo tras el análisis de la pieza de escisión. De estos pacientes con invasión, todos menos dos tenían comedo-necrosis por BAG. Concordando con lo observado, Son et al.(21) realizó un estudio a pacientes con un diagnóstico inicial de CDIS y sus resultados analizan una tasa de subestimación de carcinoma invasivo del 17,9% y la tasa fue mayor en las pacientes diagnosticadas de CDIS con BAG (37,1%). Igualmente, Jackman et al. encontró una tasa de subestimación en las lesiones diagnosticadas con BAV del 11% y del 20,4% con BAG.

Renshaw et al.(22) refleja una subestimación del 19%, en pacientes con diagnóstico de CDIS mediante BAG. Del mismo modo, el estudio de Gumus et al.(23) describe un 17,8 % de invasión, aunque analizando solamente lesiones con microcalcificación diagnosticadas a través de BAV.

Los autores coinciden en el análisis del tamaño inicial como factor predictivo con fuerte asociación para la infraestimación de carcinoma invasivo, las lesiones más grandes se relacionan con una mayor tasa de subestimación. En la misma línea, en nuestro registro de pacientes encontramos que la infraestimación de carcinoma invasivo es mayor entre las pacientes con una extensión inicial de la lesión > 2 cm. Los estudios han utilizado diferentes categorías de tamaño, se encontró que el uso de 2 cm como punto de corte como predictor de carcinoma de mama invasivo produce una mayor asociación.

En los estudios revisados se identifican otros factores que predicen una infraestimación, como el tipo de biopsia. El carcinoma invasivo se produce más en los casos diagnosticados con biopsia de aguja gruesa. En nuestro estudio el resultado es similar respecto y encontramos que entre los pacientes diagnosticados con BAV es menos frecuente el diagnóstico de carcinoma invasivo que en las pacientes diagnosticadas mediante BAG, aunque el resultado no es estadísticamente significativo se trata de un estudio limitado por un número reducido de pacientes.

Coincidentemente, los estudios referidos anteriormente reflejan que los carcinomas invasivos generalmente se manifiestan como masas sin calcificación; es decir, la mayoría de los carcinomas que se presentaban solo como una masa eran invasivos, en comparación con aquellos sin calcificación y la tasa de infraestimación fue mayor en los casos diagnosticados con biopsia de aguja gruesa.

Por otra parte, aunque existe acuerdo en realizar BSGC en casos de CDIS tratados mediante mastectomía, parece que no existe acuerdo en el resto de los casos. La realización de BSGC no se recomienda de forma rutinaria en pacientes con diagnóstico preoperatorio de CDIS tratadas

mediante cirugía conservadora, sin embargo, estudios recientes sugieren realizar una BSGC en las pacientes con CDIS y existe alto riesgo de rediagnóstico a carcinoma invasivo. Esto es debido a que la detección del carcinoma invasivo posteriormente a la intervención, aumenta la necesidad de una segunda operación, que podría causar más daño a los pacientes. (6)

Estudios recientes como Chegade et al.(24) sugieren que en casos de CDIS con alto riesgo de presentar enfermedad invasiva, dejar los ganglios linfáticos intactos puede aumentar el riesgo de recurrencia local y deberían someterse a una biopsia de ganglio linfático centinela. De manera similar, Brennan et al.(11) concluye que las mujeres que tienen un riesgo muy alto de subestimación saldrían beneficiadas de biopsia selectiva del ganglio linfático centinela en el momento de la escisión.

El porcentaje de metástasis en los ganglios linfáticos en pacientes con CDIS puro es bajo, generalmente menor al 2%. En el estudio realizado por Shin et al.(16) se analiza una tasa de metástasis en el ganglio linfático centinela de solo un 1,9%. El bajo porcentaje de metástasis ganglionares en el CDIS, apoya la recomendación de omitir la cirugía axilar en pacientes con diagnóstico preoperatorio de CDIS en los casos de tratamiento conservador.

En este contexto, Miyake et al.(25) recomiendan, a pesar de la baja prevalencia de ganglios linfáticos positivos, la realización de BSGC cuando existe riesgo elevado de carcinoma invasivo y abstenerse de este procedimiento en CDIS puro.

De igual forma, revisiones como la de Chegade et al.(24) han sugerido que los casos de carcinoma ductal in situ con alto riesgo de enfermedad invasiva, pueden requerir BSGC. Este estudio concluye que la BSGC puede valorarse en pacientes seleccionadas con CDIS de alto grado mayor de 2 cm. En pacientes con CDIS tratadas mediante cirugía conservadora, no está indicado de forma rutinaria para carcinoma de bajo grado, ni para carcinoma de alto grado si este es menor 2 cm.

Asimismo, la BSGC innecesaria pueden disminuir la calidad de vida en estas pacientes, ya que aumenta la incidencia de linfedema y de otras complicaciones como lesión nerviosa, parestesias, entumecimiento, disminución del uso de las extremidades y disfunción del hombro y dolor persistente (18). Dado que la afectación axilar es rara y el riesgo de linfedema después de la biopsia del ganglio linfático centinela no es insignificante el examen del contenido axilar para CDIS debería limitarse a las pacientes seleccionadas de riesgo.

En resumen, los resultados encontrados tras la revisión de la literatura, muestran coincidencias en el porcentaje de infradiagnóstico de carcinoma invasivo. Además, parece indiscutible la necesidad de identificar los factores de riesgo implicados.

Encontramos múltiples estudios que analizan los factores asociados a la infraestimación de un carcinoma de mama invasivo. Sin embargo, son escasos los estudios que buscan desarrollar un modelo que ayude a identificar preoperatoriamente las pacientes con DCIS y alto riesgo de invasión. Houssami et al.(26) desarrollaron un modelo específico para pacientes con calcificaciones diagnosticados mediante BAG, el rendimiento fue aceptable pero no generalizable a pacientes sin calcificaciones. Más recientemente, Park et al.(27) desarrollaron un nomograma

para predecir la subestimación de la invasividad en el CDIS diagnosticado mediante biopsia con aguja preoperatoria.

De igual forma, Lee et al. (28) realizaron un estudio con el objetivo de identificar los factores de riesgo para el carcinoma de mama invasivo en pacientes con CDIS en la biopsia preoperatoria y desarrollaron un nomograma basado en los factores asociados más significativamente con la infraestimación para predecir el riesgo de invasión. Este nomograma podría ser útil para planear una BSGC en pacientes con CDIS.

Por lo tanto, varios autores coinciden en la necesidad de crear un nomograma, para predecir preoperatoriamente el riesgo de infraestimación de cáncer invasivo y poder realizar un tratamiento adecuado.

6. Conclusiones

De acuerdo con los resultados de este estudio, y tras analizar los resultados de diversos autores en la literatura disponible actualmente sobre el infradiagnóstico en pacientes con CDIS, se puede concluir lo siguiente acorde con los objetivos propuestos en este trabajo.

El porcentaje de pacientes con diagnóstico de CDIS durante el periodo de cribado que presentarán carcinoma invasivo tras el informe histopatológico definitivo de la pieza quirúrgica, se estima en un 13%-50%, pero predecir qué lesiones CDIS progresarán es más complicado.

Analizando los determinantes de infraestimación, encontramos que las características de las lesiones en la mamografía y el tamaño del tumor son variables que nos pueden ayudar a predecir la invasión en pacientes con diagnóstico de CDIS en la muestra de biopsia inicial.

El único factor asociado significativamente a la infraestimación del carcinoma invasivo fue el tamaño inicial del tumor, se aumenta el riesgo en lesiones mayores de 2 cm y se utiliza este tamaño como punto de corte para comparar lesiones.

Respecto al diagnóstico con BAG frente a BAV, el carcinoma invasivo se produce con más frecuencia en los casos diagnosticados mediante BAG. Asimismo, la BAG se usa preferentemente cuando se toman muestras de masas mamográficas, factor que también se asocia al infradiagnóstico en comparación con la presencia de calcificaciones. También se observó que la presencia de comedo-necrosis tenía más probabilidades de estar asociada con carcinoma invasivo, al igual que la presencia de CDIS de alto grado.

Según los datos actualmente disponibles, no se justifica el uso rutinario de BSGC en todas las pacientes con diagnóstico preoperatorio de CDIS. Saldrían beneficiadas de la realización una BSGC de forma concomitante, las pacientes tratadas mediante mastectomía y las pacientes tratadas con cirugía conservadora que tengan alto riesgo de infraestimación de carcinoma invasivo. Por lo tanto, se puede considerarse en pacientes sometidas a cirugía conservadora y CDIS de alto grado mayor de 2 cm.

En conclusión, factores preoperatorios como el tamaño, el tipo de biopsia realizada, la presencia de masas mamográficas, el grado histológico o la presencia de comedo-necrosis, mostraron una mayor asociación con la subestimación. Es crucial aclarar los predictores de riesgo de subestimación, no solo para la correcta estadificación, sino también para seleccionar el tratamiento más adecuado antes de la operación y mejorar el pronóstico. Además, validar estos hallazgos por ensayos clínicos más profundos y multicéntricos, podrían ser utilizado para desarrollar un normograma con gran utilidad clínica para predecir el riesgo de invasión.

Finalmente, encontramos que las características de las lesiones en la mamografía y el tamaño del tumor son variables que nos pueden ayudar a predecir la invasión en pacientes con diagnóstico de CDIS en la muestra de biopsia inicial. Por lo tanto, este estudio refleja la necesidad de establecer

un algoritmo que permita el manejo adecuado de las pacientes con CDIS, pudiendo predecir preoperatoriamente el riesgo de infraestimación de cáncer invasivo.

7. Bibliografía

1. Cáncer de mama [Internet]. [citado 31 de marzo de 2022]. Disponible en: <https://www.who.int/es/news-room/fact-sheets/detail/breast-cancer>
2. Saz-Parkinson Z, Monteagudo-Piqueras O, Granados Ortega J, Martínez Mondéjar E, Labrador Cañadas MV. “European Commission Initiative on Breast Cancer”: Recomendaciones seleccionadas de cribado de cáncer de mama de las guías europeas. *Rev Esp Salud Pública*. 2020; 94: 16 de diciembre e202012179.
3. Cancer de mama - SEOM: Sociedad Española de Oncología Médica © 2019 [Internet]. [citado 31 de marzo de 2022]. Disponible en: <https://seom.org/info-sobre-el-cancer/cancer-de-mama?start=2>
4. Fernando Domínguez Cunchillos, Juan Blas Ballester Sapiña, Gonzalo de Castro Parga. *Cirugía de la Mama (Guías Clínicas de la Asociación Española de Cirujanos N° 15)*. 2ª ed. Aran Ediciones. Noviembre 2017.
5. Van Deurzen CHM, Hobbelink MGG, van Hillegersberg R, van Diest PJ. Is there an indication for sentinel node biopsy in patients with ductal carcinoma in situ of the breast? A review. *Eur J Cancer*. abril de 2007;43(6):993-1001.
6. Hong YK, McMasters KM, Egger ME, Ajkay N. Ductal carcinoma in situ current trends, controversies, and review of literature. *Am J Surg*. noviembre de 2018;216(5):998-1003.
7. Narod SA, Iqbal J, Giannakeas V, Sopik V, Sun P. Breast Cancer Mortality After a Diagnosis of Ductal Carcinoma In Situ. *JAMA Oncol*. 1 de octubre de 2015;1(7):888.
9. Liu Y, Wang X, Zheng A, Yu X, Jin Z, Jin F. Breast Lesions Diagnosed as Ductal Carcinoma In Situ by Ultrasound-Guided Core Needle Biopsy: Risk Predictors for Concomitant Invasive Carcinoma and Axillary Lymph Node Metastasis. *Front Oncol*. 10 de septiembre de 2021;11:717198.
10. Lyman GH, Giuliano AE, Somerfield MR, Benson AB, Bodurka DC, Burstein HJ, et al. American Society of Clinical Oncology Guideline Recommendations for Sentinel Lymph Node Biopsy in Early-Stage Breast Cancer. *J Clin Oncol*. 20 de octubre de 2005;23(30):7703-20.
11. Brennan ME, Turner RM, Ciatto S, Marinovich ML, French JR, Macaskill P, et al. Ductal carcinoma in situ at core-needle biopsy: meta-analysis of underestimation and predictors of invasive breast cancer. *Radiology*. julio de 2011;260(1):119-28.
12. Mathelin C, Antoni D, Lodi M, Chenard MP, Molière S. Carcinoma ductal in situ. *EMC - Ginecol-Obstet*. 1 de enero de 2021;57(1):1-12.

13. Chan MYP, Lim S. Predictors of invasive breast cancer in ductal carcinoma in situ initially diagnosed by core biopsy. *Asian J Surg.* abril de 2010;33(2):76-82.
14. Schulz S, Sinn P, Golatta M, Rauch G, Junkermann H, Schuetz F, et al. Prediction of underestimated invasiveness in patients with ductal carcinoma in situ of the breast on percutaneous biopsy as rationale for recommending concurrent sentinel lymph node biopsy. *Breast Edinb Scotl.* agosto de 2013;22(4):537-42.
15. Kurniawan ED, Rose A, Mou A, Buchanan M, Collins JP, Wong MH, et al. Risk factors for invasive breast cancer when core needle biopsy shows ductal carcinoma in situ. *Arch Surg Chic Ill 1960.* noviembre de 2010;145(11):1098-104.
16. Shin YD, Lee HM, Choi YJ. Necessity of sentinel lymph node biopsy in ductal carcinoma in situ patients: a retrospective analysis. *BMC Surg.* 22 de marzo de 2021;21(1):159.
17. Han JS, Molberg KH, Sarode V. Predictors of invasion and axillary lymph node metastasis in patients with a core biopsy diagnosis of ductal carcinoma in situ: an analysis of 255 cases. *Breast J.* junio de 2011;17(3):223-9.
18. Jackman RJ, Burbank F, Parker SH, Evans WP, Lechner MC, Richardson TR, et al. Stereotactic breast biopsy of nonpalpable lesions: determinants of ductal carcinoma in situ underestimation rates. *Radiology.* febrero de 2001;218(2):497-502.
19. Kim J, Han W, Lee JW, You JM, Shin HC, Ahn SK, et al. Factors associated with upstaging from ductal carcinoma in situ following core needle biopsy to invasive cancer in subsequent surgical excision. *The Breast.* 1 de octubre de 2012;21(5):641-5.
20. Rutstein LA, Johnson RR, Poller WR, Dabbs D, Groblewski J, Rakitt T, et al. Predictors of residual invasive disease after core needle biopsy diagnosis of ductal carcinoma in situ. *Breast J.* junio de 2007;13(3):251-7.
21. Son BK, Bong JG, Park SH, Jeong YJ. Ductal carcinoma in situ and sentinel lymph node biopsy. *J Breast Cancer.* diciembre de 2011;14(4):301-7.
22. Renshaw AA. Predicting Invasion in the Excision Specimen From Breast Core Needle Biopsy Specimens With Only Ductal Carcinoma In Situ. *Arch Pathol Lab Med.* 1 de enero de 2002;126(1):39-41.
23. Gümüş H, Mills P, Fish D, Gümüş M, Cox K, Devalia H, et al. Predictive factors for invasive cancer in surgical specimens following an initial diagnosis of ductal carcinoma in situ after stereotactic vacuum-assisted breast biopsy in microcalcification-only lesions. *Diagn Interv Radiol Ank Turk.* febrero de 2016;22(1):29-34.
24. Chehade HEH, Headon H, Wazir U, Abtar H, Kasem A, Mokbel K. Is sentinel lymph node biopsy indicated in patients with a diagnosis of ductal carcinoma in situ? A systematic literature review and meta-analysis. *Am J Surg.* 1 de enero de 2017;213(1):171-80.

25. Miyake T, Shimazu K, Ohashi H, Taguchi T, Ueda S, Nakayama T, et al. Indication for sentinel lymph node biopsy for breast cancer when core biopsy shows ductal carcinoma in situ. *Am J Surg.* julio de 2011;202(1):59-65.
26. Houssami N, Ambrogetti D, Marinovich ML, Bianchi S, Macaskill P, Vezzosi V, et al. Accuracy of a Preoperative Model for Predicting Invasive Breast Cancer in Women with Ductal Carcinoma-in-situ on Vacuum-Assisted Core Needle Biopsy. *Ann Surg Oncol.* 1 de mayo de 2011;18(5):1364-71.
27. Park HS, Kim HY, Park S, Kim EK, Kim SI, Park BW. A nomogram for predicting underestimation of invasiveness in ductal carcinoma in situ diagnosed by preoperative needle biopsy. *The Breast.* 1 de octubre de 2013;22(5):869-73.
28. Lee SK, Yang JH, Woo SY, Lee JE, Nam SJ. Nomogram for predicting invasion in patients with a preoperative diagnosis of ductal carcinoma in situ of the breast. *Br J Surg.* diciembre de 2013;100(13):1756-63.

8. Agradecimientos

Ha sido un período de aprendizaje, tanto a nivel científico como personal. Es por eso, que me gustaría agradecer a todas aquellas personas que me han ayudado y apoyado durante este proceso.

Primero de todo, me gustaría agradecer a mi tutor, por haberme guiado y orientado. Definitivamente me ha proporcionado las herramientas necesarias para elaborar este trabajo de fin de grado satisfactoriamente.

También nuestro agradecimiento a mi madre, el hecho de que haya padecido esta enfermedad, me ha motivado a elegir este tema y a realizarlo con el objetivo de adquirir mayores conocimientos.

Por último, agradecer los esfuerzos por parte de todos los profesores y de la universidad, que me han hecho posible llegar hasta aquí.