

Universidad Cardenal Herrera-CEU

Departamento de Cirugía



Estudio transversal multicéntrico de
biopsia selectiva de ganglio centinela
en pacientes con carcinoma ductal “*in
situ*” de mama

.....TESIS DOCTORAL

.....PRESENTADA POR:

.....Verónica González Vidal

.....DIRIGIDA POR:

.....Dra. Belén Merck Navarro

.....Dr. Carlos Ferrer Albiach

Valencia, 2016

En primer lugar, quiero expresar mi más sincero agradecimiento a los directores de esta tesis:

A la Dra. Belén Merck Navarro, cirujana con especial dedicación a la mama y profesora de la Universidad CEU Cardenal Herrera, por haber confiado en mi y haberme prestado su apoyo incondicional para el desarrollo de este proyecto.

Al Dr. Carlos Ferrer Albiach, Director del Instituto Oncológico del Consorcio Hospitalario Provincial de Castellón por haber sido un gran referente durante mis cuatro años de formación y haberme brindado la oportunidad de encauzar este proyecto.

Al Dr. David Martínez Ramos y Dr. Miguel Alcalde, cirujanos de la Unidad de Patología Mamaria del Hospital General de Castellón, así como al resto del equipo por su profesionalidad, generosidad y buena predisposición en la selección de pacientes y gestión de datos.

Al Servicio de Cirugía General y Patología Mamaria del Consorcio Hospitalario Provincial de Castellón integrado por el Dr. Enrique Boldó, Dr. Rafael Lozoya, Dr. Andrés Armelles, Dr. Jose Boix Guerola y Dr. Guillermo Pérez de Lucía por su dedicación e implicación en el tratamiento de las pacientes con cáncer de mama.

A la Dra. Ana Torrella Ramos, técnico de Salud Pública de la Consejería de Sanidad, por la gestión y cooperación en la obtención de los datos. Su profesionalidad y plena dedicación son fundamentales para la elaboración de los registros de cáncer en nuestra comunidad.

Al Servicio de Medicina Nuclear del Consorcio Hospitalario Provincial de Castellón y en especial al Dr. Marcos Tajahuerce, Dr. Diego López, Dr. Francisco Romero y Dr. Daniel Flores por su inestimable y desinteresada colaboración.

A D. Enrique B. Hevilla Cucarella, técnico de estadística de la Consejería de Sanidad y profesor de bioestadística de la Universidad Católica de Valencia, sin cuya colaboración e implicación hubiera sido imposible el trabajo estadístico de este estudio.

Al Dr. Francisco Morales Oliva, Catedrático de Farmacología de la Universidad de Valencia y miembro del Comité Ético de Investigación Clínica del Consorcio Hospitalario Provincial de Castellón por su asesoramiento en el planteamiento del estudio.

A todos mis compañeros del Consorcio Hospitalario Provincial de Castellón por haberme permitido crecer como profesional y a mis actuales compañeros del Hospital NISA Virgen del Consuelo por permitirme seguir creciendo, así como por su buen recibimiento y acogida.

A la Dra. Adriana Calvo por facilitarnos las imágenes del estudio anatomopatológico y a Mario Simó por su valiosa colaboración.

Gracias a Mateo, por su apoyo incondicional en lo profesional y en lo personal.

A mi familia, en especial a mis padres y a mi hermana por haber estado siempre a mi lado.

Y por supuesto, a todas aquellas pacientes que han desarrollado un cáncer de mama, a quienes debemos nuestro trabajo y por quienes debemos seguir investigando. Por todas aquellas que están luchando y por aquellas que perdieron la batalla.

Abreviaturas

AECC: Asociación Española Contra el Cáncer

AJCC: *American Joint Committee on Cancer*

ARNm: Ácido desoxi-ribo-nucleico mensajero

ASBS: *American Society of Breast Surgeons*

ASTRO: *American Society of Radiation Oncology*

ASCO: *American Society of Clinical Oncology*

BAG: Biopsia con aguja gruesa

BI-RADS: *Breast Imaging Report and Database System*

BRCA1: *Breast Cancer Susceptibility Gen 1.*

BRCA2: *Breast Cancer Susceptibility Gen 2.*

BSGC: Biopsia selectiva del ganglio centinela

Ca 15.3: Antígeno glicoproteico Ca 15.3

CEA: Antígeno Carcinógeno Embrionario

CDIS: Carcinoma ductal *in situ*

CDISM: Carcinoma ductal *in situ* con microinfiltración

CK19: Citoqueratina 19

CLIS: Carcinoma lobulillar *in situ*

EBCTCG: *Early Breast Cancer Trialist Collaborative Group*

ECOG: *Eastern Collaborative Oncology Group*

EORTC: *European Organization of Research and Treatment Cancer*

ESTRO: *European Society of Radiation Oncology*

EEUU: Estados Unidos de América

GC: Ganglio centinela

HER-2/neu: Factor de crecimiento epidérmico humano

H&E: Hematoxilina y eosina

IARC: *International Agency for Research on Cancer*

IHQ: Inmunoquímica

IMC: Índice de masa corporal

IMRT: *Intensity Modulated Radiation Therapy*

ITC: *Isolated tumor cells*

KI 67: Índice de proliferación celular

MBq: Megabequerel

mCi: Millicurios

MeV: Megaelectronvoltios

min: minutos

mL: mililitros

mm: milímetros

mRNA: Ácido desoxi-ribonucleico mensajero

NCCN: *National Comprehensive Cancer Network*

NCCTG: *North Central Cancer Treatment Group*

NSABP: *National Surgical Adjuvant Breast and Bowel Project*

nm: nanómetros

OMS: Organización Mundial de la Salud

OSNA: *One-step-nucleic-acid-amplification*

PAAF: Punción aspiración con aguja fina

PBI: *Partial Breast Irradiation*

PET: *Positron Emission Tomography*

POCV: Plan Oncológico de la Comunidad Valenciana

RMN: Resonancia Magnética Nuclear

RT: Radioterapia

RT-LAMP: *Reverse transcription loop-mediated isothermal amplification*

RTOG: *Radiation Therapy Oncology Group*

SEOM: Sociedad Española de Oncología Médica

SESPM: Sociedad Española de Senología y Patología Mamaria

SNOLL: *Sentinel Node and Occult Lesión Location*

VPN: Valor predictivo negativo

18-FDG: 18- Fluoro-Desoxi-Glucosa

ÍNDICE

Resumen	1
I. Introducción	7
I.1. Epidemiología del cáncer de mama	9
I.2. Epidemiología del cáncer de mama en la Comunidad Valenciana	12
I.3. Factores de riesgo en cáncer de mama	13
I.4. Cáncer de mama no invasivo	17
I.4.1. Lesiones histológicas	17
I.4.1.1. Hiperplasia ductal con atipias	18
I.4.1.2. Carcinoma lobulillar <i>in situ</i> (CLIS)	19
I.4.1.3. Enfermedad de Paget	19
I.4.2. Carcinoma ductal <i>in situ</i> (CDIS)	21
I.4.2.1. Definición	21
I.4.2.2. Presentación clínica	21
I.4.2.3. Características histopatológicas	22
I.4.2.4. Diagnóstico por imagen	23
I.4.2.4.1. Mamografía	23
I.4.2.4.2. Resonancia Magnética Nuclear	24
I.4.2.5. Carcinoma ductal <i>in situ</i> con microinvasión	25
I.4.2.6. Subtipos inmunohistoquímicos en CDIS	26
I.4.2.7. Importancia del método de biopsia	27
I.4.2.7.1. Biopsia con aguja gruesa (BAG)	27
I.4.2.7.2. Biopsia asistida por vacío	33
I.4.2.8. Tratamiento	34
I.4.2.8.1. Tratamiento quirúrgico	34
I.4.2.8.1.1. BSGC en cirugía conservadora	35
I.4.2.8.1.2. BSGC en mastectomía	36
I.4.2.8.2. Papel de la radioterapia adyuvante en CDIS	38
I.4.2.8.3. Tratamiento sistémico adyuvante	49
I.5. Estadificación mediante biopsia selectiva del ganglio centinela	51
I.5.1. Antecedentes históricos	51
I.5.2. Definición ganglio centinela	51
I.5.3. Técnica. Descripción del procedimiento	52
I.5.3.1. Administración del marcador (colorantes o radiotrazadores)	52

I.5.3.1.1.	Gammagrafía linfática preoperatoria	52
I.5.3.1.2.	Detección intraoperatoria con sonda gamma	53
I.5.3.1.3.	Análisis histopatológico del ganglio centinela	53
I.5.4.	Indicaciones de la biopsia selectiva del ganglio centinela en CDIS	54
I.5.5.	Consenso de la SESPM en ganglio centinela	62
I.5.5.1.	Aspectos técnico-quirúrgicos	63
I.5.5.2.	Aspectos relacionados con el procesamiento y el estudio de la pieza quirúrgica	64
I.5.5.3.	Conducta a seguir en caso de ganglio centinela positivo	64
II.	Justificación del estudio	69
II.1.	Justificación	71
II.2.	Hipótesis del estudio	74
II.3.	Objetivos del estudio	74
III.	Pacientes y Método	77
III.1.	Selección de pacientes	79
III.2.	Elaboración de la base de datos	82
III.2.1.	Variables relacionadas con la población a estudio	82
III.2.2.	Variables relacionadas con la presentación y diagnóstico	82
III.2.3.	Variables relacionadas con el tumor	83
III.2.4.	Variables relacionadas con el tratamiento	83
III.3.	Metodología estadística	84
III.4.	Procedimiento para la realización de la biopsia selectiva del ganglio centinela	86
IV.	Resultados	93
IV.1.	Análisis de las variables relacionadas con la población a estudio	96
IV.1.1.	1. Hospital de referencia	96
IV.1.1.2.	Edad al diagnóstico	97
IV.1.2.	Análisis de las variables relacionadas con la presentación y diagnóstico	98
IV.1.2. 1.	Presentación inicial de la enfermedad	98
IV.1.2.2.	Técnica diagnóstica	101
IV.3.	Análisis de las variables relacionadas con las características del tumor	103
IV.1.3. 1.	Tamaño tumoral	103
IV.1.3.2.	Grado histológico	104
IV.1.3.3.	Presencia de comedonecrosis	104
IV.1.3.4.	Determinación de los receptores hormonales	105

IV.1.3.5. Factor de crecimiento epidérmico humano (HER-2)	106
IV.1.3.6. Índice de proliferación celular (Ki 67)	107
IV.4. Análisis de las variables relacionadas con el tratamiento	109
IV.1.4. Tratamiento quirúrgico	109
IV.5. Análisis de las variables relacionadas con la BSGC	112
V. Discusión	125
V.1. Análisis estadístico descriptivo	127
V.1.1. Variables relacionadas con la población a estudio	127
V.1.1.1. Hospital de referencia	127
V.1.1.2. Edad al diagnóstico	128
V.1.2. Variables relacionadas con la presentación y diagnóstico	128
V.1.2.1. Presentación inicial de la enfermedad	128
V.1.2.2. Técnica diagnóstica	129
V.1.3. Variables relacionadas con las características del tumor	130
V.1.3.1. Determinación de los receptores hormonales	130
V.1.3.2. Factor de crecimiento epidérmico humano (HER-2)	131
V.1.3.3. Índice de proliferación celular (ki 67)	132
V.1.3.4. Multicentricidad y/o multifocalidad	132
V.1.4. Variables relacionadas con el tratamiento	133
V.2. Análisis estadístico inferencial	135
V.2.1. Tamaño tumoral	136
V.2.2. Grado histológico	136
V.2.3. Presencia de comedonecrosis	137
V.2.4. Pacientes candidatas a mastectomía	138
V.2.5. Masa palpable al diagnóstico	139
V.3. Limitaciones del estudio	140
VI. Conclusiones	143
VII. Consideraciones éticas	149
VIII. Bibliografía	153
IX. Anexos	173

RESUMEN

El cáncer de mama representa la principal causa de muerte por cáncer en las mujeres españolas y valencianas. Con la introducción de los programas de cribado se ha detectado un aumento en la incidencia de cáncer de mama en estadios iniciales y del carcinoma intraductal.

El carcinoma *in situ* es, por definición, una proliferación celular limitada exclusivamente al sistema ductal mamario que carece de capacidad de invasión y ,por tanto, de producir metástasis a distancia. La tasa de afectación axilar es baja, oscilando entre el 0 y el 5%, según las series.

La biopsia selectiva del ganglio centinela es una técnica estandarizada para la valoración de afectación ganglionar axilar en pacientes con cáncer de mama invasivo. Su papel en CDIS es controvertido por la baja probabilidad de metástasis. Existen determinadas características clínico-patológicas (tamaño tumoral, alto grado histológico, presencia de comedonecrosis, masa palpable al diagnóstico, pacientes candidatas a mastectomía...) asociadas en la literatura con la capacidad de invasión y de producir metástasis. Este subgrupo de pacientes podría beneficiarse de la realización de la biopsia selectiva del ganglio centinela.

Los objetivos de este trabajo son:

- Analizar los factores clínico-patológicos (tamaño tumoral, alto grado histológico, presencia de comedonecrosis, masa palpable al diagnóstico y pacientes candidatas a mastectomía) asociados con la existencia de afectación ganglionar axilar en una muestra poblacional
- Determinar los criterios establecidos para la realización de la biopsia selectiva del ganglio centinela en cada caso
- Valorar la aplicación de las recomendaciones establecidas por el Consenso del Grupo Español de Senología y Patología Mamaria para la realización de ganglio centinela en CDIS

La población a estudio han sido 117 mujeres con carcinoma *in situ* de mama confirmado histopatológicamente, intervenidas y tratadas en el Hospital General y en el Consorcio Hospitalario Provincial de Castellón entre Octubre de 2006 y Noviembre de 2013. Se han descartado 8 pacientes por diferentes motivos por lo que la muestra ha quedado reducida a 109 pacientes. Se elaboró una base de datos con el programa SPSS Statistics® versión 20 de IBM®.

Se han recogido diferentes variables agrupadas en los siguientes apartados:

- Variables relacionadas con la población a estudio
- Variables relacionadas con la forma de presentación y diagnóstico
- Variables relacionadas con las características histopatológicas del tumor
- Variables relacionadas con el tratamiento
- Variables relacionadas con el resultado de la BSGC

Además de la estadística descriptiva de las variables, se ha realizado comparación estadística. En las variables cualitativas se aplicó el ji-cuadrado con la corrección de Yates y la prueba exacta de Fisher. En las cuantitativas se ha utilizado el análisis de la varianza o la prueba no paramétrica de Kruskal-Wallis en caso de ausencia de normalidad. En la comparación de variables cuantitativas se ha utilizado la prueba T para muestras independientes, tras comprobación de la normalidad de la distribución mediante la prueba de Kolmogorov-Smirnov.

En la estadística analítica se han estudiado las posibles asociaciones entre las variables establecidas por el Consenso Español de Senología y Patología Mamaria para la realización del ganglio centinela y el resultado obtenido en el mismo.

Se han detectado algunas asociaciones estadísticamente significativas. Esto puede estar en concordancia con la tasa de realización del ganglio y el número de pacientes en las que se ha realizado.

INTRODUCCIÓN

I. Introducción

El cáncer de mama es el tumor maligno más frecuente en las mujeres del mundo occidental (Globocan 2012). Se estima que el riesgo de una mujer para desarrollar cáncer de mama a lo largo de su vida es de 1 de cada 8 mujeres (Asociación Española Contra el Cáncer). No se dispone de un Registro de Tumores de ámbito nacional. Los datos de incidencia, prevalencia y mortalidad tumoral referentes a España son recogidos por la Organización Mundial de la Salud (OMS) a través de la Agencia Internacional para la Investigación del Cáncer (IARC).

I.1 Epidemiología del cáncer de mama

La incidencia del cáncer de mama aumenta con la edad siendo el grupo de mayor prevalencia el comprendido entre los 55 y los 65 años. En los últimos años se ha observado un aumento de incidencia en mujeres jóvenes probablemente debido a la introducción de los métodos de diagnóstico precoz (1-3).

La incidencia es especialmente elevada en EEUU y norte de Europa, intermedia en España y baja en el este asiático (figura 1).

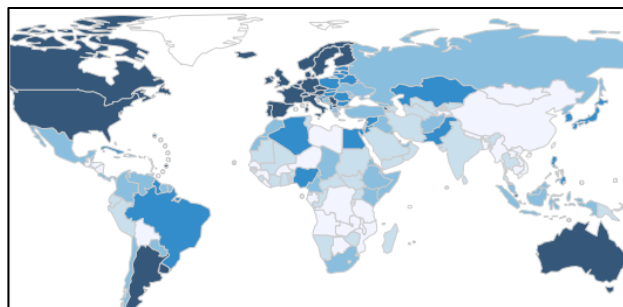


Figura 1. Distribución mundial del número de casos nuevos de cáncer de mama por año (Disponible en <http://globocan.iarc.fr>).

En España el cáncer de mama representa el 20-30% del total de tumores diagnosticados y es la primera causa de muerte por cáncer en mujeres (Sociedad Española de Oncología Médica) (figura 2).

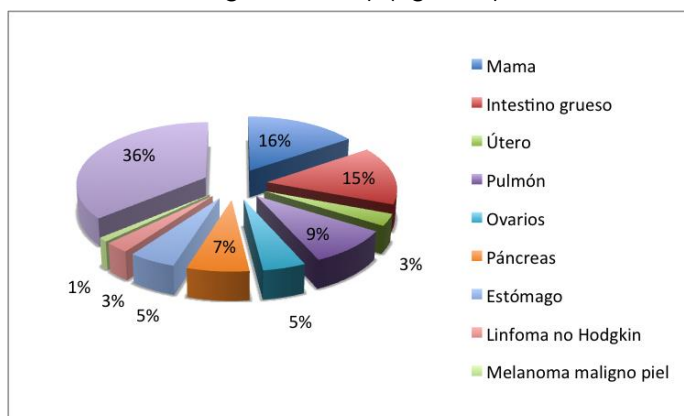


Figura 2: Representación gráfica del porcentaje de muertes por cáncer de mama en la población española (Adaptado de <http://globocan.iarc.fr>)

La edad de máxima incidencia se sitúa por encima de los 50 años, pero aproximadamente un 6% se diagnostica en mujeres menores de 35 años (SEOM).

Los últimos datos publicados por Globocan (<http://globocan.iarc.fr>) en referencia al 2012 hablan de una incidencia en la población femenina española de 25.215 nuevos casos y una mortalidad de 6075 casos. La prevalencia a 5 años es de 104.210 casos (figura 3).

Incidencia - Female	Spain	25,215	67.3	5		112
Mortality - Female	Spain	6,075	11.9	2		28
Prevalence (5yr) - Female	Spain	104,210	516.2	15		899

Figura 3: Incidencia, mortalidad y prevalencia del cáncer de mama en España por cada 100.000 habitantes en el año 2012 (Disponible en <http://globocan.iarc.fr>).

Las predicciones de Globocan para el año 2015 en España estiman 26.282 nuevos casos de cáncer de mama. El 61% (16.092) en personas menores de 65 años y el 39% (10.190) en mayores de 65 años. Esto supone un incremento del 4% (1067 nuevos casos) respecto al año 2012 (figura 4).

Año	Nº estimado casos nuevos (todas edades)	Hombres	Mujeres	Ambos sexos
2012		--	25215	--
	Edad < 65 años	--	15625	--
	Edad ≥ 65 años	--	9590	--
2015		--	26282	--
	Edad < 65 años	--	16092	--
	Edad ≥ 65 años	--	10190	--

Figura 4: Número de casos estimados de cáncer de mama en la población femenina española en los años 2012 y 2015 en diferentes grupos de edad (Adaptado de <http://globocan.iarc.fr>)

I.2. Epidemiología del cáncer de mama en la Comunidad Valenciana

El cáncer de mama en la Comunidad Valenciana representa el 32,5% del total de los cánceres diagnosticados en la comunidad. Esto la convierte en la patología tumoral más frecuente y la principal causa de muerte en las mujeres valencianas (17 de cada 100). El mayor grupo de incidencia es el comprendido entre los 30 y los 54 años. La tasa de mortalidad por cáncer de mama ha disminuido en la Comunidad Valenciana, probablemente en relación con los métodos de diagnóstico precoz y los avances en los tratamientos (4).

En 1995 se creó el Registro de Tumores de Castellón como monográfico de cáncer de mama. En una de sus primeras publicaciones, "Incidencia y supervivencia del cáncer de mama femenino en la Provincia de Castellón", se detallan las cifras de incidencia y supervivencia del cáncer de mama en esta provincia desde el año 1995 hasta el 2002.

En otro informe (4) que amplía el periodo estudiado hasta 2008, el carcinoma *in situ* supuso el 8,5% (rango 4,7-15,2%) del total de cánceres de mama de la provincia de Castellón (figura 5).

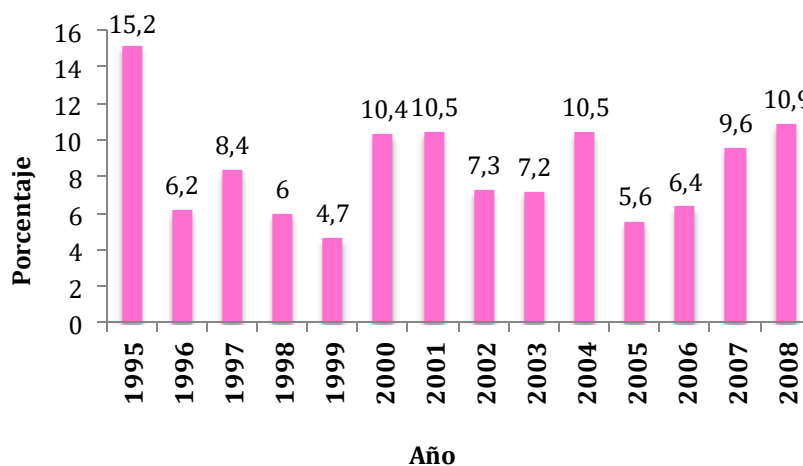


Figura 5: Porcentaje de CDIS diagnosticados en la provincia de Castellón en el período comprendido entre 1995 y 2008. (www.sp.san.gva.es/DgspWeb/epidemiologia/cancer).

La diferencia en la frecuencia se debe a que en la provincia de Castellón existen tres Unidades de Prevención de Cáncer de Mama; Castellón 1, Castellón AECC y Vinaroz. La incidencia media de CDIS en dichas unidades para el año 2011 ha sido 10,6% (4).

El CDIS constituyó el 16% de los cánceres de mama diagnosticados en la Comunidad Valenciana en el año 2011, según se recoge en el POCV de ese mismo año (figura 6) (4).



Figura 6: Adaptado del Programa de Prevención de Cáncer de Mama. Informe anual 2011

I.3 Factores de riesgo en cáncer de mama

Los factores de riesgo del carcinoma *in situ* son los mismos que para el cáncer de mama infiltrante e incluyen:

- **Edad:** El riesgo de desarrollar un cáncer de mama aumenta de forma exponencial con la edad hasta la menopausia en la cual se observa una pequeña disminución del riesgo que se acentúa más a partir de los 80 años (5,6). Para mujeres en la década de los 30 años, el riesgo de cáncer de mama es aproximadamente del 0,07% al año. Sólo el 0,43% de las mujeres desarrollan cáncer de mama antes de los 40 años, riesgo que aumenta hasta el 4% en edades comprendidas entre los 40 y los 59 años y alcanza el 7% entre los 60 y los 79 años (5,6).

- **Nuliparidad/Edad primer embarazo/Lactancia materna:** El efecto protector de la edad juvenil en el primer embarazo fue demostrada por *Mac Mahon et al.* (7) quienes evidenciaron hasta un 50% de disminución del riesgo en mujeres multíparas con edades comprendidas entre los 20 y los 25 años en comparación con las mujeres nulíparas. El *Oxford Collaborative Group* demostró una disminución del 4,3% de dicho riesgo en aquellas mujeres que habían dado lactancia materna durante 12 meses (8).
- **Función ovárica:** La menarquia precoz y la menopausia tardía influyen en el desarrollo de cáncer de mama. Las mujeres con menopausia precoz (antes de los 45 años) tienen un riesgo 0,73 veces más elevado de cáncer de mama en comparación con aquellas que presentan una menopausia tardía (después de los 45 años) en las cuales el riesgo alcanza el 1.48 (9).
- **Factores hormonales:** El cáncer de mama es un tumor hormonodependiente. El riesgo de cáncer de mama asociado al tratamiento hormonal sustitutivo tras la menopausia es controvertido. Un metaanálisis, en el que se incluyeron 150.000 mujeres, demostró un incremento del riesgo relativo de 1.35 en el grupo de pacientes que recibían o habían recibido tratamiento hormonal (8). Estos autores demostraron que la terapia hormonal sustitutiva aumentaba un 2,3% el riesgo anual de desarrollar un cáncer de mama, especialmente en la época postmenopáusica (10). Otros estudios, como el de *Schairer et al.* (11), también han demostrado un aumento del riesgo, especialmente en tratamientos de larga duración.
Sin embargo, no se ha podido establecer una clara relación entre cáncer de mama y uso de anticonceptivos orales (12). La toma de éstos durante más de 4 años antes de la primera gestación aumentarían el riesgo de cáncer de mama. Otros estudios no han podido demostrar dicha asociación incluso con exposiciones mayores de 15 años (13).

- **Historia familiar:** La asociación familiar del cáncer de mama está bien establecida (14). La historia de cáncer de mama en familiares de primer grado multiplica por 1,7 y 2,5 veces el riesgo de desarrollar el tumor. En el caso de familiares de segundo grado el riesgo se multiplica por 1,5. Se han identificado dos genes, BRCA1 y BRCA2, como los principales responsables de más de la mitad de los cánceres de mama hereditarios. Las mujeres portadoras de la mutación con historia familiar previa, tienen mayor riesgo de desarrollar enfermedad contralateral o de presentar otros tumores como el de ovario (7,14).

- **Historia personal de biopsias mamarias previas:** Algunos estudios han demostrado que mujeres con hiperplasia ductal atípica tienen 4,3 veces más riesgo de desarrollar cáncer de mama (15-17). En un estudio de *Hartmann et al.* (18), el riesgo relativo de cáncer de mama en mujeres con biopsias previas de enfermedades benignas ha oscilado entre el 1,27 en el caso de enfermedades no proliferativas y el 4,24 en aquellas con proliferación y atipia. *Claus et al.* (14) también han observado un aumento del riesgo de CDIS en mujeres con historia de biopsias mamarias previas.

- **Exposición previa a radiaciones:** La exposición a radiaciones, antes o durante la pubertad, aumentan el riesgo de desarrollar cáncer de mama. Se ha descrito un aumento del riesgo en mujeres tratadas con radioterapia por Enfermedad de Hodgkin (19,20).

- **Índice de masa corporal, actividad física y factores dietéticos:** El IMC se ha relacionado con un aumento del riesgo de desarrollar cáncer de mama, especialmente en mujeres postmenopáusicas (21). Una revisión reciente de la IARC ha concluido que la asociación entre la actividad física y el cáncer de mama era estrictamente casual (22). Tradicionalmente se creía que la obesidad y el consumo de alimentos grasos parecía aumentar el riesgo de cáncer de mama. El análisis de 8

estudios prospectivos no estableció una relación significativa entre los factores dietéticos y el cáncer de mama (23).

- **Consumo de alcohol:** El análisis del *Oxford Group* demostró que el consumo de 4 o más bebidas alcohólicas aumentaría un 50% el riesgo de desarrollar cáncer de mama (24).

- **Aumento de densidad mamográfica:** *Boyd et al.* (25) observaron un aumento del riesgo de cáncer de mama en mujeres con parénquima mamario mayor o igual al 75% (10,16).

- **Marcadores genéticos y moleculares** como el p53, p21, interleukina-6 y el factor de necrosis tumoral alfa (TNF-alfa) se asocian con un aumento de riesgo de cáncer de mama contralateral. La presencia del oncogen HER-2/neu también se asocia con un aumento del riesgo (16).

1.4. Cáncer de mama no invasivo

El carcinoma no invasivo de mama incluye diferentes entidades clínicas, entre las que se encuentran la Enfermedad de Paget y dos entidades patológicas totalmente diferentes en cuanto a su presentación clínica y a su comportamiento biológico; el carcinoma lobulillar *in situ* (CLIS) y el carcinoma ductal *in situ* (CDIS).

En la última década, se ha apreciado un aumento en la incidencia de este tipo de lesiones que se relaciona con el uso de los métodos de diagnóstico precoz (15,16). La presentación clínica es muy variable pero la mayoría de las pacientes son asintomáticas. La edad media al diagnóstico se encuentra comprendida entre los 40 y los 50 años. La presencia de masas, asimetrías, distorsión arquitectural y presencia de microcalcificaciones son algunos de los hallazgos radiológicos característicos (15).

1.4.1. Lesiones histológicas

Las lesiones intraductales de mama son grupos de proliferaciones citológicas y arquitecturales originadas en la unidad ducto-lobulillar terminal y que quedan confinadas dentro de ella (16). Se asocian con un aumento, entre 1,5 y 2, del riesgo de cáncer invasivo y obligan a plantear el diagnóstico diferencial con CDIS. Incluyen :

- Hiperplasia ductal con atipia
- Carcinoma lobulillar *in situ*
- Enfermedad de Paget
- Carcinoma ductal *in situ* con microinvasión (CDISm)

1.4.1.1 Hiperplasia ductal con atipia

Consiste en una proliferación uniforme de células de pequeño o mediano tamaño, redondeadas, cuboideas, poligonales e hipercromáticas. Representa el 4% de las biopsias benignas y, en la mayoría de las ocasiones, es un hallazgo incidental. Para algunos autores (16) aumenta 4 ó 5 veces el riesgo de desarrollar un carcinoma invasivo y puede llegar a ser algo mayor en las mujeres premenopáusicas (16). El patrón arquitectural celular, la citología y la extensión de la enfermedad (la proliferación celular ocupa menos de 2 ductos con una extensión < 2mm) son datos característicos para su diagnóstico. Plantea el diagnóstico diferencial con el CDIS de bajo grado (26-28) (figura 7).

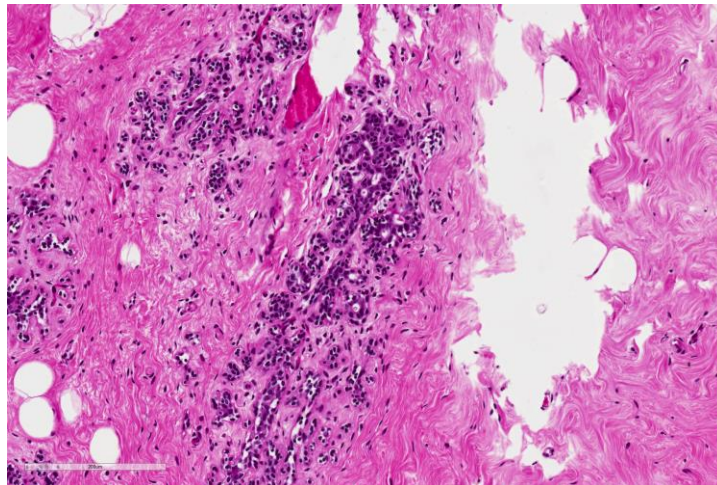


Figura 7: Hiperplasia ductal con atipia
(Cortesía de la Dra. Cano)

1.4.1.2 Carcinoma lobulillar in situ (CLIS)

El carcinoma lobulillar *in situ* fue descrito en 1978 por Haagensen (29). Es considerado uno de los factores de riesgo para desarrollar carcinoma invasivo(28). Histopatológicamente se distinguen dos variedades; sólido y pleomórfico (30). El carcinoma lobulillar *in situ*, en su variedad pleomórfica, presenta hallazgos similares con el CDIS de alto grado (comedonecrosis, microcalcificaciones, etc...). Presenta marcadores de carcinomas agresivos tales como el Ki67, p53, ausencia de expresión de receptores hormonales y tendencia a sobreexpresión de HER-2. La ausencia de expresión de E-cadherina permite realizar el diagnóstico diferencial con CDIS (26,28).

El tratamiento del CLIS consiste en resección quirúrgica con márgenes libres sin necesidad de tratamientos adyuvantes como la radioterapia.

1.4.1.3 Enfermedad de Paget

La enfermedad de Paget mamaria es un trastorno del complejo areola-pezón descrito en 1874 por Sir James Paget. Es una alteración poco frecuente, representa entre el 1 y el 4,3% de todos los cánceres de mama. Con frecuencia se asocia a carcinoma ductal *in situ* o carcinoma ductal infiltrante subyacente. Presenta un pico de incidencia en la sexta década de la vida (31).

Clínicamente se caracteriza por la aparición de piel enrojecida o eczematosa que afecta al complejo areola-pezón y ocasiona deformidad del mismo en estadios avanzados. Estas alteraciones obligan a plantear el diagnóstico diferencial con el carcinoma inflamatorio (31).

Histopatológicamente se caracteriza por la invasión de la epidermis de las llamadas células de Paget: células tumorales de citoplasma claro, pleomórfico, con núcleo hiper cromático y nucléolo prominente con abundantes mitosis. Desde el punto de vista inmunohistoquímico presentan positividad para citoqueratinas de bajo peso molecular, como la citoqueratina 7 (CK7). También expresan otros marcadores como el antígeno epitelial de membrana (EMA), el antígeno carcinogénico embrionario (CEA), la proteína 15 (GCDFP-15) y gran cantidad de mucinas.

Habitualmente los receptores de estrógenos y progesterona son negativos con sobreexpresión de HER-2 (31) (figura 8).

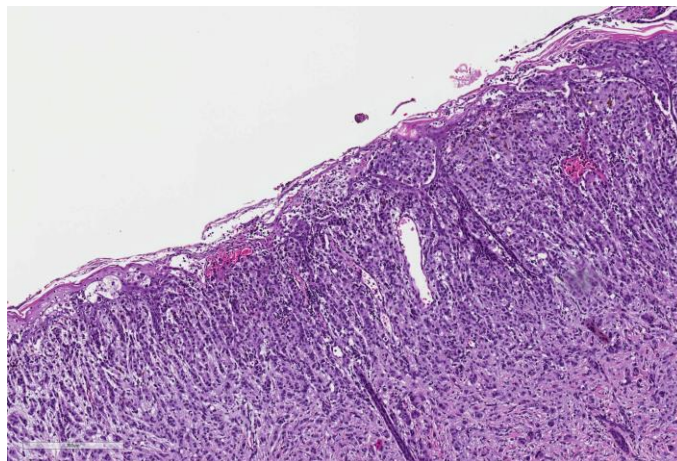


Figura 8: Enfermedad de Paget de la mama

(Cortesía de la Dra. Cano)

Sus hallazgos histopatológicos obligan a plantear el diagnóstico diferencial con dermatitis y eczema crónico de la areola-pezones, psoriasis, ectasia ductal mamaria, enfermedad de Bowen, carcinoma de células basales, melanoma maligno, adenomatosis erosiva o hiperplasia mamaria (31).

I.4.2. Carcinoma ductal *in situ*

I.4.2.1 Definición

El término “*carcinoma in situ*” fue descrito por primera vez en 1932 por Broder (6). Es un proceso neoplásico limitado al sistema ductal mamario. Las células carecen de capacidad invasora para producir una disrupción de la membrana basal e invadir el estroma subyacente (27,32). La afectación axilar en este tipo de tumores es rara pues oscila entre el 0 y el 5% en las diversas series (1-3) (28,33-35). Si se aprecia, esta puede ser debida a la existencia de focos de carcinoma invasivo no detectados previamente (32).

Los factores de riesgo para desarrollar un CDIS son los mismos que para el cáncer de mama invasivo (3). Las mujeres con CDIS tienen mayor riesgo de desarrollar un cáncer de mama invasor o bien un *carcinoma in situ* en la mama contralateral a razón del 0,5-1% al año (32).

I.4.2.2 Presentación clínica

Previo al diagnóstico precoz, el CDIS se presentaba clínicamente como una masa mamaria palpable y con secreción a través del pezón (1,6,35). Con la introducción de las técnicas de cribado se pueden detectar tumores en estadios iniciales (menores de 1 cm), lo que permite un diagnóstico y tratamiento precoces con un aumento de la supervivencia (36).

La gran mayoría de CDIS son asintomáticos y se diagnostican por pruebas de imagen. El 95% de estos tumores presentan microcalcificaciones como alteración mamográfica más frecuente (6,37). El 5-10% de las pacientes muestran asimetría en las densidades de la mama, de las cuales un 6% son galactogramas anormales (25). Hasta un 13% de los CDIS se presentan clínicamente como masa palpable, retracción del complejo areola-pezón, piel de naranja, edema, etc... (6).

I.4.2.3 Características histopatológicas

El carcinoma *in situ* incluye 5 subtipos histológicos principales: comedo, sólido, cribiforme, papilar y micropapilar, existiendo en ocasiones un componente mixto entre ellos (26). Otros subtipos histológicos, menos frecuentes, son el apocrino y el neuroendocrino (26). En 1997 un grupo de expertos concluyó, tras analizar los resultados de varios estudios, que además del tipo histológico existían otros factores, tales como el grado nuclear, porcentaje de necrosis, estado de los márgenes quirúrgicos, tamaño de la lesión y extensión de las microcalcificaciones que condicionarán el pronóstico de este tipo de tumores (38). La existencia de uno o varios de estos factores aumentaría hasta 10 veces el riesgo de transformación de CDIS en un carcinoma invasor. Se ha comprobado también que algunas alteraciones genéticas en estos tumores que pueden desencadenar dicha transformación. En el caso del CDIS de bajo grado se ha descrito la delección del brazo largo del cromosoma 16 (16q) (26) así como la existencia de aneuploidias para los CDIS de alto grado (26). Esta característica también se observa en el 50% de las hiperplasias ductales atípicas, en el 77% de los CDIS tipo no comedo y en el 80% de los comedo (39,40) (figuras 9 y 10).

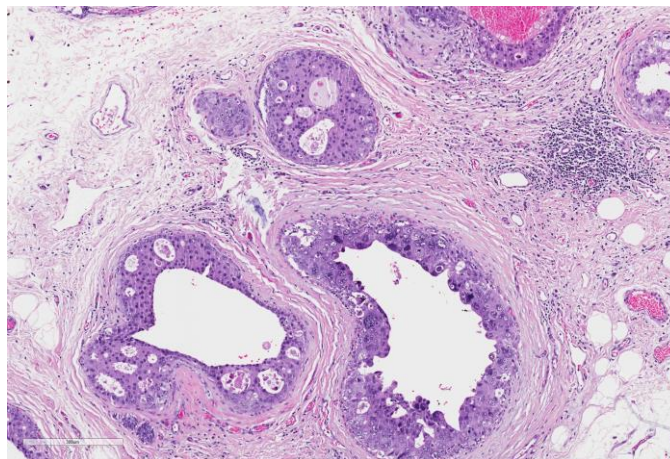


Figura 9: Carcinoma ductal *in situ* de alto grado sin comedonecrosis
(Cortesía de la Dra. Cano)

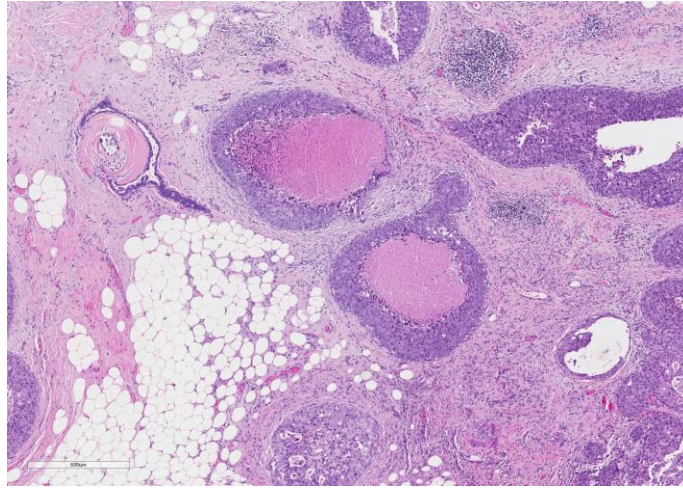


Figura 10: Carcinoma ductal *in situ* de alto grado con comedonecrosis
(Cortesía de la Dra. Cano)

La presencia de receptores estrogénicos positivos ha sido identificada hasta en el 70% de los CDIS. Es más frecuente en las lesiones de bajo grado (90%). La sobreexpresión del protooncogen HER2/neu y del gen supresor de tumores p53 se ha descrito en 2/3 de las lesiones de alto grado y en menos de un 20% de las de bajo grado (39-43).

I.4.2.4 Diagnóstico por imagen:

1.4.2.4.1. Mamografía

La introducción rutinaria de las mamografías en los programas de cribado de cáncer de mama ha supuesto un aumento en el diagnóstico del CDIS (33) (34). Los programas de cribado se iniciaron entre 1963 y 1982 a raíz de los estudios publicados por el *Health Insurance Plan Study* (44), *Malmö Study* (45), *Swedish Two-Country Trial* (46), *Edinburgh Trial* (47), *Canadian National Breast Screening Studies 1* (48) and *2* (49) y *Göteborg Breast Screening Trial* (50). En estos estudios menos del 20% de los tumores de mama detectados se correspondían con CDIS.

El diagnóstico precoz permite detectar tumores de menor tamaño y poca afectación ganglionar, lo que facilita realizar un mayor número de cirugías conservadoras (51). Más de un 80% de los carcinomas intraductales presentan microcalcificaciones como alteración más frecuente (33). La sensibilidad de la mamografía para CDIS es del 86% frente al 75,1% del cáncer invasor siendo el grupo de mujeres con edades comprendidas entre los 40 y los 49 años, sin estudios mamográficos previos, las que obtienen un mayor beneficio (33).

1.4.2.4.2. Resonancia Magnética Nuclear

Entre un 10 y un 20% de los CDIS permanecen mamográficamente ocultos (52). La resonancia magnética permite diagnosticar este subgrupo de tumores, así como determinar la extensión de la enfermedad y planificar el tratamiento quirúrgico (52-54). Su papel es controvertido en casos de reciente diagnóstico (53).

El CDIS presenta radiológicamente diferentes patrones de comportamiento, pero la forma de presentación más frecuente es el realce (54). Las variaciones de tamaño, lesiones densas o difusas y presencia de comedonecrosis guardan correlación histopatológica y de imagen con el análisis postoperatorio de la pieza (55).

Varios estudios han tratado de demostrar una mayor sensibilidad de la resonancia magnética frente a la mamografía (56,57). Dicha sensibilidad sería superior en el carcinoma invasivo (90-100%) que en el carcinoma *in situ* (77-96%) (52), excepto en aquellos casos de enfermedad multicéntrica (28). Los CDIS de alto grado y grado intermedio serían los que obtendrían un mayor beneficio (28,54,56).

Nuevas técnicas como la resonancia magnética dinámica y con difusión podrían aumentar la precisión diagnóstica. Las principales limitaciones son su escasa disponibilidad en los centros hospitalarios, su elevado coste (6) y la frecuente tasa de falsos positivos (28). Aunque no hay estudios que demuestren una mejora de los resultados en términos de recurrencia local y supervivencia con el uso de la resonancia magnética, se observa una disminución de la necesidad de reintervenciones secundarias a cirugías incompletas o márgenes positivos (28).

Las guías de la NCCN en última versión (v 1.2016) contemplan el uso de la RMN para definir la extensión del tumor, la presencia de multicentricidad y multifocalidad (categoría 2B).

El Plan de Prevención de Cáncer de Mama de la Comunidad Valenciana (4) establece como indicaciones para la realización de resonancia magnética en cáncer de mama:

- Metástasis axilares de origen desconocido con técnicas de imagen habituales negativas
- Detección de recurrencias tras tratamiento conservador, cuando se plantea el diagnóstico diferencial entre cicatriz y recidiva tumoral
- Evaluación de pacientes portadoras de prótesis de mama si las técnicas habituales de imagen no precisan el diagnóstico y existe sospecha de cáncer de mama

I.4.2.5 Carcinoma *in situ* con microinvasión (CDISm)

La presencia de componente microinvasivo oculto es detectado ocasionalmente en las pacientes con CDIS.

Las células epiteliales malignas rompen la membrana basal e invaden el estroma subyacente. La *American Joint Committee on Cancer (AJCC)* define microinvasión como la presencia de componente invasivo con una profundidad menor o igual a 1 mm (58). Se puede presentar como células simples o grupo de células en un área definida del carcinoma *in situ* o en diversos puntos a lo largo del ducto afecto. Es más frecuente en lesiones con tamaño superior a 2,5 cm, con masas clínicamente palpables, secreción a través del pezón y en CDIS de alto grado o subtipo histológico tipo comedonecrosis (26,58,59). Se asocia entre un 3 y un 10% con el riesgo de afectación ganglionar axilar, generalmente en forma de micrometástasis o células tumorales aisladas (26,28,60). Cuando se sospecha la presencia de microinvasión se precisan estudios inmunohistoquímicos con marcadores mioepiteliales, tales como miosina o p63 que ayudan a su identificación (61). Las pacientes con CDISm tienen mayor riesgo de infraestadificación.

La principal diferencia en el manejo del CDIS con microinvasión frente al CDIS sin presencia de microinvasión es que la cirugía conservadora exclusiva sin radioterapia adyuvante no es suficiente, excepto en aquellas pacientes con receptores estrogénicos positivos y postmenopáusicas que podrían beneficiarse del tratamiento hormonal adyuvante (28).

I.4.2.6. Subtipos inmunohistoquímicos en el carcinoma ductal *in situ*

Las técnicas de análisis génico (microarrays) y las técnicas de inmunohistoquímica han permitido definir diferentes subtipos moleculares en el cáncer de mama (62). *Zhou et al.* proponen los mismos subtipos moleculares en CDIS que para el cáncer de mama infiltrante (63).

Los receptores hormonales de estrógenos y progesterona son evaluados de forma rutinaria en el CDIS. Otros biomarcadores presentes en el carcinoma invasor, HER-2/neu, p53, bcl-2, moléculas de angiogénesis y de adhesión celular como la E-cadherina, proteínas de la matriz extracelular como metaloproteinasa 13 y ciclooxigenasa-2, pueden analizarse en el carcinoma *in situ* (64). *Livasy et al.* (65) analizaron el perfil molecular de sus pacientes diagnosticadas de CDIS y demostraron que hasta un 61% de ellas presentaban un perfil molecular Luminal A, un 9% Luminal B, 8% Basal-Like, 16% HER-2/neu y un 6% indeterminados. Para otros autores (66) la positividad de HER-2 en el CDIS guardaba relación con el grado nuclear, presencia de extensa comedonecrosis, inflamación estromal y positividad en los receptores de progesterona, que es el fenotipo más agresivo y menos frecuente (26,67).

El subtipo inmunohistoquímico “Basal-like” (triple negativo) representa entre el 4 y el 8% de los casos (26). Se asocia con tumores de alto grado histológico. Sus células expresan antígenos típicamente presentes en las células mioepiteliales del epitelio mamario (CK5/6, CK 14, CK 17, vimentina y EFGR). Histopatológicamente se caracterizan por un patrón arquitectural sólido, infiltración linfocítica prominente, necrosis, alta puntuación Nottingham y grado nuclear bajo. Los receptores hormonales (estrógenos y progesterona), así como el HER-2 son negativos y se asocian a peores resultados clínicos (26).

1.4.2.7 Importancia del método de biopsia

La biopsia excisional ha sido la técnica “*gold estándar*” en lesiones no palpables (2,6). Con mayor frecuencia está siendo reemplazada por técnicas menos agresivas, como la biopsia con aguja gruesa (BAG), que tiene entre otras ventajas el ser una técnica más segura, más costo-efectiva, menos estresante psicológicamente, menos desfigurante y con menor interferencia en las pruebas de imagen (33). Sus cifras de sensibilidad y especificidad oscilan en torno al 97 y al 100% respectivamente.

La punción aspiración con aguja fina (PAAF) no permite distinguir entre el componente *in situ* e invasor (33) y se desaconseja como método diagnóstico.

- **Biopsia con aguja gruesa (BAG)**

La mayoría de los carcinomas *in situ* se diagnostican de forma preoperatoria mediante biopsia con aguja gruesa. La BAG se asocia con un mayor riesgo de cáncer invasor en el estudio histopatológico final, con tasas de infraestadificación que varían entre el 8,3 y el 43.6% según las series (68-71). *Kyoung Son et al.* (72) analizaron la indicación de la biopsia selectiva del ganglio centinela en pacientes con diagnóstico inicial de CDIS e infraestadificación de cáncer invasor en el análisis histopatológico definitivo. Se incluyeron un total de 78 pacientes con diagnóstico de carcinoma ductal *in situ* (CDIS) o carcinoma ductal *in situ* microinvasor (CDISM) diagnosticadas de forma preoperatoria mediante biopsia con aguja gruesa y biopsia excisional. Los ganglios centinela positivos presentaban micro o macrometástasis y los negativos presentaban células tumorales aisladas. Se consideró enfermedad microinvasiva cuando el tumor invadía ≤ 1 mm. De las 78 pacientes estudiadas, 30 (38,5%) fueron sometidas a cirugía conservadora, y 48 (61,5%), a mastectomía. La presencia de invasión se detectó en 11 de las 35 pacientes (31,4%) diagnosticadas mediante BAG, y en ninguna de las diagnosticadas a través de biopsia excisional. Los factores relacionados con la infraestadificación fueron la existencia de masas palpables, método diagnóstico mediante biopsia con aguja gruesa,

mastectomías, tamaño tumoral, comedonecrosis y receptores estrogénicos positivos.

En el año 2010, *Mun Yew Patrick Chan y Serene Lim (73)* analizaron 109 pacientes diagnosticadas de CDIS a través de biopsia con aguja gruesa. Los factores clínicos analizados incluían la edad, el estado menstrual al diagnóstico, la existencia de masa palpable, tamaño de dicha masa y microcalcificaciones. Los métodos de biopsia utilizados fueron: 11% biopsia con aguja gruesa, 6% estereotaxia convencional, 32% guidas por ultrasonidos y 51% biopsias asistidas por vacío. Las muestras fueron procesadas utilizando técnicas de hematoxilina-eosina e inmunohistoquímica (citoqueratina 5/6 y p63). Se incluyó el grado, tipo histológico, tipo de necrosis (comedo vs no comedo), calcificaciones intraluminales y afectación lobular. En 19 de las 100 biopsias incluidas (19%) se detectó presencia de componente invasor. En ninguna de las pacientes diagnosticadas de CDIS puro se detectó afectación axilar o del ganglio centinela. Los factores predictivos asociados a cáncer invasor en este estudio fueron tamaño radiológico de la lesión ≥ 20 mm y la obtención ≤ 10 cilindros en la biopsia (73). El riesgo de sobreestadificación a carcinoma microinvasor o invasor en este estudio fue del 21%, principalmente relacionado con el tamaño de la lesión.

En el estudio de *Renshaw(74)*, la combinación de un tamaño global > 4 mm y extensión lobular se asociaba con la presencia de invasión. *Huo et al. (75)* demostraron que un tamaño > 1.5 cm significaba mayor riesgo de cáncer invasor, al igual que *Pandelidis et al. (76)*. Para *Jackman y Rodríguez-Soto (77)* esta asociación oscilaba según el tamaño de la lesión; era del 11,9% en lesiones con tamaños comprendidos entre 1-10 mm, 14,6% para lesiones entre 11-20 mm y del 21,9% para lesiones ≥ 21 mm.

Otros de los factores relacionados con la posibilidad de invasión es el número de cilindros obtenidos en la biopsia. *Lee (2)* y *Pandelidis (76)* demostraron que las tasas de infraestadificación eran mayores cuando se obtenían menos de 10 cilindros por biopsia que en los que obtenían más de 10 cilindros.

Esto podría deberse a un gran tamaño de la lesión que aumentaría la superficie diana para la obtención de la muestra. Un mayor número de muestras obtenidas implica un mayor volumen de tejido extirpado.

Huo (75) y Goyal (78) establecen el tamaño radiológico de la lesión diana y el número de cilindros obtenidos durante la biopsia como factores predictivos de cáncer invasor en CDIS diagnosticados mediante biopsia con aguja gruesa, así como la necesidad de obtener más de 10 cilindros para evitar la infraestadificación del tumor. Las pacientes con CDIS de gran tamaño y escasos cilindros obtenidos en la biopsia deberían ser subsidiarias de BSGC (2,73,75,76,78,79).

Las pacientes diagnosticadas a través de biopsia con aguja gruesa, en las que posteriormente se demostraba la existencia de componente invasor, eran sometidas a una segunda intervención para evaluar el estado de los ganglios axilares. Algunos estudios han demostrado que la BSGC diferida tiene una elevada tasa de errores (80,81), por lo que es preferible realizarla durante el primer acto quirúrgico. En 65 pacientes con CDIS puro (17,3%) y en 16 pacientes con CDISM (4,3%) que presentaban componente invasor se confirmó el diagnóstico de CDIS puro. La presencia de masa palpable fue un factor predictivo fuertemente relacionado con la existencia de invasión, pese a que la mayoría de lesiones no fueron palpables al diagnóstico (80,81).

Los factores preoperatorios asociados con la sobrestadificación fueron: presencia de masa palpable, densidad o distorsión de la arquitectura normal en la mamografía, y tamaño mamográfico grande (≥ 20 mm). La presencia de alto grado histológico se consideró factor predictivo de sobrestadificación en el análisis univariante pero en el multivariante (78).

Seok Park et al. (82) analizaron retrospectivamente 340 pacientes diagnosticadas preoperatoriamente de CDIS mediante biopsia con aguja gruesa. Se incluyeron a todas las pacientes que habían recibido tratamiento conservador, mastectomía y aquellas con o sin afectación axilar, biopsia selectiva del ganglio centinela, linfadenectomía axilar o ambas. La selección del tratamiento axilar se realizó según las preferencias del cirujano y también los factores predictores de invasión como tamaño tumoral, hallazgos en técnicas de imagen, grado histológico, método de biopsia y presencia de

focos sospechosos de microcalcificación. Las pacientes fueron divididas en dos grupos; 195 pacientes con carcinoma *in situ* y 145 con cáncer invasor de acuerdo con el resultado patológico final, que incluía en el grupo invasor las pacientes con componente microinvasor. Se analizó el método diagnóstico inicial; biopsia con aguja gruesa o asistida por vacío y la correlación existente entre los hallazgos de las imágenes preoperatorias (mamografías y ecografías) con el estudio histopatológico definitivo de la pieza quirúrgica. En 145 (42,6%) de las 340 pacientes diagnosticadas mediante BAG, se detectó presencia de componente invasor. El riesgo de infraestadificación estuvo asociado, de forma significativa, con el método de biopsia empleado. Masa palpable, grado y presencia de focos sospechosos de microinvasión se acompañaban de invasión en el análisis histopatológico definitivo (82).

Estos autores (82) sugieren la utilización rutinaria del ganglio centinela en aquellas pacientes con alto riesgo de cáncer invasor y metástasis ganglionares axilares (alto grado histológico, gran tamaño tumoral, lesiones palpables en el examen físico o en estudios de imagen, candidatas a mastectomía y sospecha de lesiones microinvasivas en el diagnóstico preoperatorio, especialmente si éste se ha realizado mediante biopsia con aguja).

Un grupo americano (68) estudió prospectivamente 85 pacientes diagnosticadas de CDIS; 55 de ellas (74,7%) fueron diagnosticadas mediante biopsia excisional, y 30 (35,3%) con aguja gruesa. Se encontraron diferencias estadísticamente significativas a favor de la biopsia selectiva del ganglio centinela, en el método de obtención de biopsia (la necesidad de realización de ganglio centinela es mayor en aquellas pacientes que habían sido diagnosticadas a través de biopsia con aguja gruesa que en aquellas en las que se había realizado biopsia excisional), la presencia de comedonecrosis o grado histológico. En 9 de las 44 pacientes (22%) en las que se realizó ganglio centinela, éste resultó positivo. En 7 de las 44 pacientes (8,3%) se detectó presencia de invasión, en 6 de ellas ya presente en la BAG. La biopsia selectiva del ganglio centinela, durante el procedimiento quirúrgico, sería necesaria en todas las pacientes diagnosticadas de CDIS a través de biopsia con aguja gruesa (68).

Dichos resultados han sido respaldados por el estudio de *Schultz S. et al.* (83). En 37 de las 205 pacientes analizadas (18%) se apreció infraestadificación. Los factores relacionados fueron existencia de una lesión clínicamente palpable, masa diagnosticada ecográfica o mamográficamente, distorsión arquitectural o alteraciones de la densidad, puntuación BIRADS mayor o igual a 5, tamaño lesional mayor de 50 mm y un porcentaje mayor o igual al 50% de los ductos histológicamente afectados. En el análisis multivariante la existencia de una lesión clínicamente palpable fue el único factor predictor de invasión.

Ruvalcaba-Limón (84) analizaron retrospectivamente 168 pacientes con carcinoma *in situ* de mama de las que sólo 4 pacientes presentaron positividad en el ganglio centinela. Eran pacientes más jóvenes, con tumores palpables, mayor tamaño, menor grado de diferenciación, presencia de comedonecrosis y bajo porcentaje de receptores hormonales positivos. Ninguna de estas variables obtuvo significación estadística cuando se comparaba con aquellas pacientes en las que el ganglio centinela resultó negativo. Los autores establecen como indicación para la realización de la BSGC: mastectomía, tumor clínicamente palpable, lesión mayor o igual de 5 cm, inadecuada relación mama-tumor y aquellos casos en los que la excisión pudiera afectar el flujo linfático, que altera, por tanto, el resultado del ganglio (84).

Un estudio español ha analizado, entre 2003 y 2011, 135 pacientes con CDIS diagnosticadas mediante BAG a las que se ha realizado BSGC (85). Su objetivo era identificar los factores de riesgo asociados con la sobreestadificación y positividad del ganglio centinela. Se analizaron variables como la edad, hallazgos mamográficos, método diagnóstico inicial, tamaño, grado tumoral, estado de los receptores hormonales, índice de proliferación celular (Ki67), estado del HER-2 y tratamiento quirúrgico (conservador o mastectomía). El ganglio centinela fue analizado empleando 3 procedimientos diferentes: estudio intraoperatorio convencional con citología y cortes por congelación; estudio diferido mediante hematoxilina-eosina y técnicas de inmunohistoquímica con anticuerpos anticitoqueratina incluyéndose a partir de 2009 técnicas moleculares (método OSNA). En 45 de las 135 pacientes incluidas (33%) se detectó presencia de invasión (22,2% microinvasión).

En el análisis univariante la presencia de CDIS con microinfiltración y la existencia de componente infiltrante se asoció con tumores de mayor tamaño, alto grado histológico, HER-2 positivo y un alto índice de proliferación celular. La afectación del ganglio centinela guardaba relación con la expresión de HER-2 y la presencia de un elevado índice de proliferación celular (Ki67). Los autores concluyen que, previa realización del ganglio centinela en CDIS, se debe tener en cuenta el estado del receptor HER-2, el índice de proliferación celular (Ki67) y otros factores (edad, tamaño tumoral, apariencia radiológica o método diagnóstico).

Un estudio sueco (86) analiza los factores de riesgo que condicionan la metástasis del ganglio centinela de forma postoperatoria. Incluye a todas las pacientes de CDIS del registro sueco del cáncer entre los años 2008 y 2009. El objetivo fue comprobar tasas de invasión oculta. Para ello se compararon las pacientes que presentaban metástasis en el ganglio centinela (incluyendo células tumorales aisladas) con aquellas pacientes en las que el resultado fue negativo. En 11 de las 753 pacientes incluidas se detectaron metástasis (2 macrometástasis, 3 micrometástasis y 6 células tumorales aisladas). Sólo una paciente presentó invasión oculta (9%); ésta estuvo presente en 2 de las pacientes del grupo control (10%). Para estos autores el análisis histopatológico del tumor puede detectar invasión oculta tanto en las pacientes con ganglio centinela positivo como negativo y ,por tanto, su valor es limitado (86).

El estudio de *Prendeville et al.* (87) incluyó a 296 pacientes diagnosticadas de CDIS mediante BAG. En 7 de las 183 pacientes en las que se realizó biopsia selectiva del ganglio centinela resultó positivo, en su mayoría células tumorales aisladas. Para estos autores el riesgo de afectación del ganglio centinela es bajo y ,por tanto, la BSGC no sería necesaria.

Otros autores como *Sato et al.* (88) analizaron un total de 280 pacientes diagnosticadas mediante BAG. En 6 de ellas se evidenció la presencia de micro y macrometástasis en el ganglio centinela. En ninguna de las 14 pacientes con presencia de células tumorales aisladas se detectó afectación axilar en la linfadenectomía. Concluyen que la BSGC es necesaria en aquellas pacientes con riesgo de infraestadificación.

Sin embargo, la linfadenectomía axilar debería evitarse en aquellas pacientes con negatividad o presencia de células aisladas en el ganglio centinela.

- **Biopsia asistida por vacío (*Vacuum-assisted biopsy*)**

El grupo de Milán, liderado por *Trentin et al.* (89) publicó en 2012 un análisis de 1115 casos de CDIS diagnosticados mediante biopsia asistida por vacío. La biopsia selectiva del ganglio centinela se realizó en 552 pacientes (75.3%). En 502 de ellas (90.9%) resultó positivo, 411 eran carcinomas *in situ* y 91 carcinomas invasivos. El vaciamiento axilar se completó en 37 pacientes (3,1%) (1 carcinoma *in situ* y 36 carcinomas invasivos). La afectación ganglionar fue positiva en 28 pacientes (3,8%), de los cuales 3 eran CDIS. En ninguna de estas pacientes se detectó recurrencia axilar a los 2 años. La edad < 40 años, tamaño mamográfico > 20 mm y presencia de lesión residual se asociaron de forma estadísticamente significativa con la presencia de componente invasor. El tamaño mamográfico > 20 mm y la presencia de lesión residual se asociaron con la existencia de afectación axilar. Una sobreexpresión de ki67 y la presencia de invasión perineural se asociaron de forma significativa con enfermedad invasiva y afectación ganglionar. Los autores concluyen que el CDIS incluye un abanico heterogéneo de variables con potencial capacidad de malignización cuya historia natural no es del todo conocida. Los métodos diagnósticos han aumentando de forma importante la precisión diagnóstica, pero el manejo de la axila en este tipo de pacientes se debe realizar de forma individual a través del estudio de las variables pronósticas (89).

El estudio publicado por *Kotani et al.* (90) analizó la utilidad de la biopsia selectiva del ganglio centinela en 1458 pacientes con carcinoma ductal *in situ* diagnosticadas mediante biopsia asistida por vacío. La tasa de metástasis ganglionares axilares fue del 0,62%, y se asoció con el grado histológico y calcificaciones extensas, aunque de forma no estadísticamente significativa ($p=0,23$). Para los autores la tasa de afectación ganglionar axilar es baja y se podría evitar la realización del ganglio centinela en estas pacientes.

I.4.2.7. Tratamiento

El tratamiento del carcinoma *in situ* es multidisciplinar e incluye la cirugía, la radioterapia y la hormonoterapia.

I.4.2.7.1. Tratamiento quirúrgico

Dado que se trata de una enfermedad con muy buen pronóstico, la cirugía conservadora es la técnica de elección en la mayoría de los casos (91).

El objetivo principal de la cirugía es eliminar en su totalidad el foco tumoral con márgenes libres, preservando en la medida de lo posible el mejor resultado estético. Cuando el resultado cosmético es inaceptable, existen microcalcificaciones difusas, contraindicaciones para la radioterapia posterior o simplemente las preferencias de la paciente obligan a la realización de una mastectomía (78,90). Nace así el concepto de la cirugía oncoplástica para aquellas pacientes candidatas a mastectomía (tumores mayores de 5 cm, multicéntricos o multifocales y pacientes previamente irradiadas que presentan una recidiva tumoral) conservando el mejor resultado estético (92).

La cirugía conservadora en el CDIS abarca la excisión local, tumorectomía y cuadrantectomía seguidas o no de radioterapia adyuvante.

Entre sus principales indicaciones se encuentran: lesiones detectadas en la mamografía y no palpables, tamaños inferiores o iguales a 25 mm y márgenes de resección negativos. La tasa de fallos locales se encuentra comprendida entre el 10 y el 15% principalmente en el subtipo histológico tipo comedo, márgenes quirúrgicos inadecuados y pacientes jóvenes (28).

I.4.2.7.1.1. Papel de la biopsia selectiva del ganglio centinela en la cirugía conservadora

Para determinar la afectación del ganglio centinela y linfadenectomía axilar en pacientes con CDIS y cirugía conservadora, la Sociedad Americana de Oncología Médica (ASCO) (93) analizó 62935 mujeres con CDIS tratadas entre los años 2000 y 2008. Las variables recogidas incluían: edad, raza, año de diagnóstico, grado histológico, tamaño CDIS, estado de los receptores hormonales y localización regional. En un 15% se realizó estadiaje ganglionar axilar al mismo tiempo que la cirugía conservadora. Un 4% de las pacientes

sometidas a vaciamiento ganglionar axilar o BSGC presentaban CDIS con tamaño ≥ 5 cm y en su gran mayoría receptores de estrógenos positivos.

El uso de la biopsia selectiva del ganglio centinela aumentó entre un 5 y un 16% en todos los casos de cirugías conservadoras. Varios factores se asociaron con un aumento en la realización de esta técnica: tamaño del CDIS, alto grado histológico, receptores hormonales negativos y pacientes jóvenes, siendo el tamaño del componente CDIS el factor más influyente en el uso de la BSGC. Como potenciales factores de riesgo predictivos de invasión se encontraban la presencia de comedonecrosis, microinvasión o enfermedad palpable.

En la reunión de ASCO 2014 (94) se publicó un documento de actualización de las guías divulgadas en el año 2005. Se recomienda la realización de BSGC en pacientes con CDIS sometidas a mastectomía y se reconoce la escasa evidencia científica disponible para la realización sistemática del ganglio en pacientes con cirugía conservadora. Para aquellos CDIS diagnosticados preoperatoriamente mediante biopsia con aguja gruesa o asistida por vacío, se recomienda la realización de la biopsia selectiva del ganglio centinela en aquellos casos en los que el examen físico o radiológico muestre una masa altamente sugestiva de componente invasivo o presente un tamaño ≥ 5 cm.

Schroen et al. (95) encuestó a 459 cirujanos miembros del *American College of Surgeons* acerca de las indicaciones del ganglio centinela en el CDIS. Para un 84% de ellos la decisión se veía condicionada por la presencia de microinvasión, en un 55% por la presencia de enfermedad palpable y para un 38% lo era la presencia de comedonecrosis.

I.4.2.7.1.2. Papel de la biopsia selectiva del ganglio centinela en la mastectomía

Clásicamente la mastectomía ha sido el tratamiento quirúrgico de las pacientes con CDIS. Permite detectar la presencia de multicentricidad en el espécimen quirúrgico en hasta un 20-30% de los casos así como la presencia de enfermedad invasiva oculta en hasta un 10% de los casos (28). Las tasas de supervivencia y de control local oscilan entre el 96 y el 100% (28).

Las guías más antiguas y las más actuales recomiendan el uso de la BSGC en aquellas pacientes con CDIS sometidas a mastectomía con un nivel de evidencia 2A. La última actualización de las guías de la *NCCN* (versión 1.2016) aconseja, con un nivel de evidencia 2B, la realización de BSGC en aquellos casos de CDIS puro en los que se vaya a realizar mastectomía así como en aquellos en los que por su localización se comprometa su realización posterior.

El objetivo del estudio de *Shah et al.* (91) era determinar la frecuencia de utilización del ganglio centinela en pacientes con CDIS sometidas a mastectomía identificando aquellas pacientes, tumores y factores geográficos que condicionaran su utilización. Analizaron 20.177 pacientes diagnosticadas de CDIS y tratadas mediante mastectomía con biopsia selectiva del ganglio centinela. El análisis multivariante valoró la relación existente entre el tumor y factores relacionados con la paciente: edad, etnia, año de diagnóstico, grado histológico, tamaño del componente in situ, estado de los receptores estrogénicos así como la localización geográfica. En el 51% de ellas no se realizó biopsia selectiva del ganglio centinela simultáneamente con la mastectomía. La biopsia selectiva del ganglio centinela se realizó en aquellas pacientes con CDIS de alto grado (58%), grado intermedio (47%) y en las de bajo grado (38%). Cuando analizaron el tamaño tumoral, un 71% presentaba un tumor mayor de 5 cm, en un 58% el tumor presentaba un tamaño entre 2 y 5 cm y en un 45% de los casos era menor de 2 cm. El estado de los receptores hormonales no fue evaluado o era desconocido entre un 57 y un 60% de las pacientes.

El uso de la BSGC en pacientes con CDIS ha ido aumentando de forma significativa y paralela a la de las mastectomías, pasando de un 19% en el año 2000 a un 70% en el año 2008 (91). Al analizar las variables que influían en la decisión se encontraban: edad al diagnóstico, CDIS con alto grado histológico, gran tamaño tumoral y localización geográfica este. Los factores que se asociaron con un detrimento de su uso fueron pacientes mayores de 56 años, raza asiática o hispana y ausencia de lesiones malignas mamarias previas (90).

A pesar de la tendencia creciente en la realización de BSGC en pacientes sometidas a mastectomía por CDIS, la utilización del ganglio centinela

continúa siendo insuficiente en mujeres mayores, minorías étnicas o raciales y CDIS de bajo riesgo.

Algunos autores (96) cuestionan el uso de la biopsia selectiva del ganglio centinela en pacientes con carcinoma *in situ* sometidas a mastectomía tratando de identificar aquellos factores de riesgo que justificaran su realización. Previo a la introducción del ganglio centinela como método de estadiaje ganglionar, la linfadenectomía axilar se realizaba hasta en un 45% de las pacientes en las que se realizaba cirugía conservadora. Se han estudiado 394 pacientes sometidas a cirugía conservadora y/o mastectomía diagnosticadas a través de biopsia con aguja gruesa. La mastectomía se realizó en el 37,6% de las pacientes. La indicación estaba basada en el tamaño tumoral, especialmente cuando éste era mayor de 2 cm, así como en las preferencias del cirujano. La BSGC se realizó en el 95% de las pacientes en las que se practicó mastectomía y en el 61,1% de las que se realizó cirugía conservadora. El tamaño tumoral y el cirujano fueron las dos variables que se correlacionaron de forma significativa con el uso de la biopsia selectiva del ganglio centinela. En 20 de las 33 pacientes (61%) en las que se evidenció microinvasión en la biopsia preoperatoria, se detectó presencia de invasión en el análisis histopatológico definitivo. El tamaño tumoral fue la única variable que se correlacionó de forma significativa con la aparición de enfermedad invasiva. En 7 de las 10 pacientes mastectomizadas (71%) y en 3 (29%) de las pacientes intervenidas mediante cirugía conservadora el ganglio centinela resultó positivo. El tamaño tumoral y el cirujano fueron dos factores predisponentes para la realización de mastectomía. También se correlacionaron otros factores como la edad, tipo histológico comedo, alto grado, multifocalidad, multicentricidad y masa palpable (95).

I.4.2.7.2. Papel de la radioterapia adyuvante en el CDIS

Una paciente con cáncer de mama sometida a tratamiento quirúrgico conservador se beneficia de la administración de radioterapia adyuvante para eliminar la existencia de cualquier foco microscópico de enfermedad residual.

Existen hasta la fecha cinco estudios aleatorizados prospectivos en los que se compara la cirugía conservadora exclusiva frente a la cirugía

conservadora seguida de radioterapia. El esquema empleado es la aplicación de radioterapia sobre todo el volumen mamario hasta 50 Gy. En 2010, el *Early Breast Cancer Trialists Collaborative Group (EBCTCG)* (97), publicó un metaanálisis en el que incluía a mujeres con CDIS tratadas con cirugía conservadora seguida o no de radioterapia adyuvante. La radioterapia complementaria no producía beneficios en la supervivencia global pero sí disminuía el riesgo de recurrencia local hasta en un 50-60%. La cuadrantectomía exclusiva sin radioterapia adyuvante está aceptada como tratamiento del CDIS. Presenta un riesgo de recurrencia local del 3% anual que desciende hasta el 1-2% si se acompaña de radioterapia (98). No se ha podido demostrar que esta disminución del riesgo estuviera en relación con factores como la edad, el tipo de procedimiento quirúrgico realizado, la asociación con tamoxifeno, método diagnóstico empleado, estado de los márgenes quirúrgicos, multifocalidad, grado nuclear, presencia de comedonecrosis, patrón arquitectural y dimensiones del tumor (28).

Wapnir et al (99) realizó el primer estudio aleatorizado y con mayor seguimiento (NSABP-B17) que confirmó la efectividad de la radioterapia en la disminución del riesgo de recurrencia local tras cirugía conservadora y márgenes libres en mujeres con CDIS. Con un seguimiento a 20 años observaron una disminución del 35 al 19,8% en la incidencia de recurrencias ipsilaterales (invasivas y no-invasivas) con el uso de la radioterapia adyuvante.

La cirugía conservadora de mama seguida de radioterapia en pacientes diagnosticadas de CDIS es actualmente el tratamiento estándar. Se encuentra en estudio pendiente identificar aquellos subgrupos de pacientes de bajo riesgo que no obtendrían beneficio.

Silverstein et al. (100) realizó un estudio retrospectivo en el que incluían a pacientes con CDIS tratadas con cirugía conservadora y márgenes quirúrgicos libres (> 10 mm). No encontró diferencias significativas en el riesgo de recurrencia local.

Dos estudios prospectivos han validado estos resultados. El EORTC 10853, realizado por *Wong et al.* (80) estudió a 158 pacientes con CDIS de riesgo bajo-intermedio, con lesiones $\leq 2,5$ cm y excisión completa con márgenes libres.

Con una mediana de seguimiento de 40 meses sólo 13 pacientes (8%) presentaron recurrencia local. Los datos actualizados a 15 años demostraron una reducción en el riesgo de recurrencia local del 48% en las pacientes que recibieron radioterapia adyuvante. No se observaron diferencias estadísticamente significativas en la supervivencia cáncer específica ni en la supervivencia global (28).

El *Eastern Cooperative Oncology Group (ECOG)* y el *North Central Cancer Treatment Group (NCCTG)* (101) abarcaron 670 pacientes con CDIS de riesgo intermedio, con tamaño tumoral $\leq 2,5$ cm así como CDIS de alto riesgo con un tamaño ≤ 1 cm y márgenes próximos ≥ 3 mm. El objetivo principal del estudio fue determinar el riesgo de recurrencia local ipsilateral tras excisión como tratamiento exclusivo. A los 5 años, el riesgo de recurrencias locales ipsilaterales fue del 6,1% en las pacientes de riesgo intermedio y del 15,3% en las de alto riesgo.

Motwani et al. (102) realizó un estudio retrospectivo en el que incluyeron 263 pacientes con los mismos criterios de selección que en el estudio del ECOG 5194, aleatorizando a las pacientes en 2 brazos de tratamiento: cirugía conservadora seguida de radioterapia vs cirugía conservadora sin radioterapia adyuvante así como en riesgo intermedio-bajo y alto riesgo. En el grupo de las pacientes con riesgo bajo-intermedio que recibieron cirugía conservadora seguida de radioterapia el riesgo de recurrencia local ipsilateral a los 5 años fue del 1,5% y del 4,4% a los 7 años. En el brazo de cirugía exclusiva la recurrencia a los 5 años fue del 6,1% y del 10,5% a los 7 años. El grupo de alto riesgo presentó un 2% de recurrencia local a los 5 y a los 7 años en el brazo de tratamiento combinado, siendo del 15,3% a los 5 años y del 18% a los 7 años en el brazo de cirugía exclusiva. La radioterapia como tratamiento complementario a la cirugía en pacientes con CDIS disminuye el riesgo de recurrencia local a los 6 y a los 7 años de seguimiento.

El grupo de *Radiation Therapy Oncology Group (RTOG)* llevó a cabo otro estudio similar (RTOG 98-04) (103) con la intención de reiterar los beneficios de la radioterapia adyuvante a la cirugía conservadora en pacientes diagnosticadas de CDIS con un perfil “favorable”.

Incluyó a pacientes con CDIS de riesgo bajo e intermedio (diagnosticado mamográfico, tamaño $\leq 2,5$ cm, márgenes quirúrgicos ≥ 3 mm, tratamiento hormonal adyuvante con tamoxifeno). Se aleatorizaron 593 pacientes en dos brazos de tratamiento; cirugía conservadora seguida de radioterapia (50 Gy) y observación con o sin tamoxifeno. Los primeros resultados publicados en 2011 tras una mediana de seguimiento de 6,46 años demostraron un fallo de recurrencia local a los 5 años del 0,4% en el grupo de tratamiento con cirugía y radioterapia y del 3,2% en el grupo de observación con una diferencia estadísticamente significativa ($p=0,023$). Se observaron diferencias en el fallo local para el grupo de observación cuando éste se acompañaba o no de tamoxifeno, siendo ésta del 3% en el grupo de hormonoterapia y del 8,9% en el grupo que no la había recibido. Las recaídas en la mama contralateral fueron mayores en las pacientes que recibían tamoxifeno (3,6%) frente a aquellas que no lo habían recibido (2,7%).

La supervivencia libre de enfermedad y la supervivencia global no presentaron diferencias estadísticamente significativas entre las pacientes que recibieron tratamiento quirúrgico y radioterapia y las que no recibieron ningún tratamiento.

El estudio del grupo italiano (104) es un estudio retrospectivo en el que se analizan 586 mujeres diagnosticadas de CDIS tratadas con cirugía conservadora seguida de radioterapia adyuvante alcanzando una dosis media de 50 Gy. El 50% de estas pacientes recibieron sobreimpresión en el lecho tumoral. Con un seguimiento medio de 136 meses, 59 de las 586 pacientes (10%) presentaron una recurrencia local, 37 en forma de carcinoma invasivo. La incidencia de recurrencias locales fue mayor en pacientes menores de 40 años (31,3%) ($p= 0.0009$). La supervivencia global a los 10 años fue del 95,5% con una supervivencia cáncer-específica del 99%. Los autores plantean la edad, especialmente pacientes jóvenes (menores de 40 años) como factor de riesgo significativo de recurrencia local.

Amichetti et al. (105) publica en 2012 una revisión en la literatura acerca de los factores de riesgo que justificarían la radioterapia adyuvante tras cirugía conservadora en CDIS. Los márgenes positivos y pacientes jóvenes son dos de los principales factores relacionados con las recurrencias locales en estas pacientes (106).

Un estudio retrospectivo francés (107) analizó 882 pacientes entre los años 1985 y 1995. Las pacientes fueron aleatorizadas en tres grupos de tratamiento: mastectomía, cirugía conservadora exclusiva y cirugía conservadora seguida de radioterapia. En 515 pacientes en las que se realizó cirugía conservadora completaron el tratamiento con radioterapia adyuvante seguido de sobreimpresión. El ratio de recurrencias locales a los 7 años de seguimiento fue del 2% para el grupo de mastectomía, 31% en el subgrupo que recibió cirugía conservadora de forma exclusiva y del 13% en aquellas pacientes con cirugía conservadora seguida de radioterapia con una diferencia estadísticamente significativa a favor del tratamiento combinado ($p < 0,001$). La radioterapia disminuía hasta en un 65% el riesgo de recurrencias en los subgrupos histológicos tipo comedocarcinoma y mixto tipo cribiforme/papilar (107).

Una de las series más largas publicadas en la literatura es la del *William Beaumont Hospital* (USA) en 2005 (108). Analizaron un total de 410 casos; 54 pacientes recibieron cirugía exclusiva y 313 cirugía seguida de radioterapia hasta alcanzar una dosis media de 45 Gy. En 298 de las 313 pacientes se realizó sobreimpresión en el área del lecho quirúrgico hasta 16 Gy. En 30 de las 298 pacientes (8%) que recibieron sobreimpresión presentaron recurrencia local ipsilateral. La recurrencia local también se produjo en el 9,3% de las pacientes en las que únicamente se realizó cirugía conservadora y en el 4,7% del grupo mastectomía. Las supervivencia libre de enfermedad y supervivencia global fueron similares en los tres grupos de tratamiento. El análisis por subgrupos puso de manifiesto que las pacientes menores de 45 años, márgenes quirúrgicos próximos o afectos sin radioterapia posterior, y sobreimpresión con baja energía de electrones (≤ 9 MeV) se asociaban con un mayor riesgo de recurrencia local (108).

Un estudio multicéntrico holandés dirigido por *Schouten Van der Velden et al.* (109) analizó 798 mujeres con carcinoma *in situ* de mama. La supervivencia libre de enfermedad fue del 75% para el grupo de pacientes que recibió cirugía conservadora exclusiva frente al 91% del subgrupo que recibió tratamiento combinado de cirugía seguida de radioterapia. En las pacientes mastectomizadas alcanzó el 99%.

Los factores de riesgo asociados con la recurrencia local fueron la estrategia de tratamiento, carcinoma detectado clínicamente y la presencia de comedonecrosis. Los márgenes positivos sólo alcanzaron significación estadística en el subgrupo de las pacientes tratadas con cirugía conservadora.

El índice pronóstico clásicamente utilizado en las pacientes con carcinoma ductal *in situ* de mama es el Índice Pronóstico de *Van Nuys* publicado por este mismo autor en el año 2002 (110). Este grupo publicó la experiencia de 990 pacientes tratadas entre los años 1971 y 2000. Las tasas de recurrencia local en el grupo de pacientes tratadas de forma conservadora fue del 28% después de cirugía exclusiva y del 20% en el grupo de tratamiento combinado con una diferencia estadísticamente significativa ($p = 0,06$). Dichas diferencias eran más manifiestas en el subgrupo de pacientes con márgenes próximos o afectados. El grado histológico, la presencia de comedonecrosis, el tamaño tumoral y el estado de los márgenes quirúrgicos se asociaron con un mayor riesgo de recurrencia local. En el año 2003, estos mismos autores incorporaron la variable edad como uno de los marcadores pronósticos definiendo tres grupos de riesgo: ≤ 49 años (alto riesgo), 40-60 años (riesgo intermedio), ≥ 61 años (bajo riesgo) (111). La estrategia terapéutica se definió en función del grupo de riesgo; pacientes de bajo riesgo (puntuación de 4 a 6 en el índice pronóstico de *Van Nuys*) la cirugía conservadora podría considerarse como tratamiento exclusivo. Pacientes con una puntuación *Van Nuys* entre 7 y 9 consideradas como riesgo intermedio sería necesaria la radioterapia adyuvante a la cirugía. En las pacientes de alto riesgo con una puntuación entre 8 y 10 estaría indicada la mastectomía (110,111)

	1	2	3
Tamaño (mm)	≤ 15	16-40	> 40
Márgenes (mm)	≥ 10	1-9	< 1
Grado nuclear	1-2	1-2	3
Necrosis	NO	SI	SI
Edad	> 60	40-60	< 40

Tabla 1: Índice Pronóstico de Van Nuys modificado (110,111)

Otro estudio que demuestra el beneficio de la radioterapia adyuvante es el del grupo italiano (112). *Amichetti* (112) publicó la experiencia de 139 pacientes tratadas con cirugía conservadora y RT adyuvante con una mediana de seguimiento de 81 meses. La supervivencia global, la supervivencia libre de enfermedad y el índice de recurrencias locales fueron del 93%, 100% y 86% respectivamente (112). Un estudio retrospectivo del mismo grupo (105) incluyó a 586 pacientes con CDIS tratadas con cirugía conservadora y RT adyuvante. La edad, el tamaño y el grado histológico fueron factores de riesgo asociados con la recurrencia local. La supervivencia global y supervivencia libre de enfermedad en este grupo fueron del 98,5% y del 99% respectivamente (105).

Boyages et al.(113) publicaron un metanálisis en el que se incluyeron 1574 pacientes sometidas a mastectomía, 1148 pacientes con cirugía conservadora exclusiva y 1452 recibieron tratamiento combinado con cirugía y RT adyuvante. El índice de recurrencias locales en los diferentes brazos de tratamiento fueron del 22,5% en el grupo de cirugía conservadora exclusiva, 8,9% en el brazo del tratamiento combinado y 1,4% tras mastectomía. Sólo en el grupo de cirugía conservadora la RT adyuvante conseguía disminuir hasta en un 50% el riesgo de recaídas locales. El mejor control local se producía en los CDIS con necrosis, tipo comedocarcinoma, grado nuclear alto y márgenes próximos o afectos.

El ensayo americano NSABP-B17 (114) aleatorizó 818 pacientes con CDIS. Con un seguimiento medio de 12 años la incidencia de eventos ipsilaterales fue del 31,7% en el grupo control y del 15,7% en el grupo que había recibido RT adyuvante a la cirugía con una diferencia estadísticamente significativa ($p < 0,000005$). Las recaídas locales invasivas fueron del 16,8% en el grupo control y del 7,7% en el grupo que recibió radioterapia con una $p=0,00001$. La presencia de comedonecrosis se consideró un factor pronóstico independiente del riesgo de recaídas locales.

El mismo grupo (99) publica en 2011 los resultados con un seguimiento más largo confirmando el papel de la RT en la disminución del riesgo de desarrollar eventos ipsilaterales en estas pacientes.

Otro estudio prospectivo es el del grupo europeo EORTC-10853 (98) donde se reclutaron 1010 pacientes con diagnóstico de CDIS.

El grupo de RT recibió una dosis total de 50 Gy en 25 fracciones y sólo 5% de estas pacientes recibió una sobreimpresión de 10 Gy en el lecho quirúrgico. La revisión patológica de las piezas puso de manifiesto que en 863 de las 1010 pacientes (85%) los márgenes quirúrgicos estaban afectados o próximos. Con una mediana de seguimiento de 10,5 años la tasa de recurrencias locales fue del 26% en el grupo control frente al 15% del grupo que recibió RT adyuvante ($p < 0,0001$). La incidencia de tumores contralaterales, recaídas regionales y a distancia así como la supervivencia global no presentaron diferencias estadísticamente significativas entre los dos brazos del estudio. Pacientes ≤ 40 años, CDIS diagnosticados radiológicamente, alto grado nuclear (G2-G3), tipo sólido/comedo o cribiforme y la ausencia de márgenes libres estaban asociados con un aumento del riesgo de recaída local.

El estudio sueco (SweDCIS trial) (115) analizó 1046 pacientes con CDIS durante 8,4 años. El grupo de tratamiento con RT adyuvante recibió una dosis total de 50 Gy en 25 fracciones sin sobreimpresión. En un 11% de los casos los márgenes eran positivos. La tasa de recurrencias locales fue de un 27,1% en el grupo control y de un 12,1% en el grupo de RT. El número de eventos contralaterales, metástasis y muertes debidas al tumor no presentaron diferencias estadísticamente significativas entre los dos grupos de tratamiento (115).

En 2014 se han publicado los resultados a 20 años de este estudio (116). Se observó una disminución absoluta del riesgo del 10% a los 20 años para el brazo de radioterapia con una disminución relativa del 37,5%. No se detectó un aumento estadísticamente significativo en el número de eventos contralaterales para el brazo de radioterapia así como modificaciones en la supervivencia cáncer específica y mortalidad global.

El estudio multicéntrico inglés, australiano y neo-zelandés (UK/ANZ CDIS TRIAL) (117) incluía pacientes con excisión completa de la lesión y presencia de márgenes microscópicos libres. Las pacientes se aleatorizaron en dos grupos de tratamiento: RT exclusiva o RT más Tamoxifeno. Las pacientes recibieron una dosis total de 50 Gy en 25 fracciones seguidas o no de sobreimpresión en el lecho quirúrgico. El grupo que recibió tratamiento hormonal debía tomar Tamoxifeno en dosis de 20mg/día durante 5 años.

Una reciente actualización de este estudio (118) con un seguimiento a 12,7 años incluía 1269 pacientes, 1030 aleatorizadas a recibir radioterapia. La incidencia de eventos ipsilaterales en el grupo de la radioterapia adyuvante fue del 19,4% en el grupo control y del 7,1% en el brazo que recibió RT con una diferencia estadísticamente significativa ($p < 0.0001$).

Un metaanálisis los resultados de los estudios aleatorizados (119) analizó 3665 pacientes en las que se evidenció una disminución del riesgo de recaída local del 60% cuando se asociaba RT frente a aquellas pacientes en las que únicamente se había realizado cirugía. Las pacientes con tumores de alto grado y márgenes positivos son las que obtuvieron mayores beneficios. La indicación de RT no supuso diferencias estadísticamente significativas en cuanto a la incidencia de metástasis a distancia o supervivencia global.

Goodwin et al. (120) analizó a 3925 mujeres demostrando una disminución en el número de eventos con la RT adyuvante. Analizó la influencia de la radioterapia adyuvante sobre los factores pronósticos como el estado de los márgenes quirúrgicos, edad (> 50 años vs < 50 años) y presencia de comedonecrosis. Con un seguimiento medio entre 4,4 a 10,5 años, se describieron algunos casos de toxicidad cardiovascular severa. El número de efectos secundarios producido por la RT podría aumentar con seguimientos a más largo plazo.

El desarrollo de nuevas técnicas de irradiación permite utilizar nuevos esquemas de tratamiento. El esquema clásicamente utilizado es la aplicación de radioterapia externa sobre la mama afecta hasta alcanzar una dosis de 45-50 Gy con un fraccionamiento de 180-200 cGy/sesión 5 veces por semana. La necesidad de realizar una sobreimpresión o “boost” sobre el lecho quirúrgico está bien establecido en el cáncer de mama infiltrante pero su papel en el carcinoma *in situ* es cuestionado. Uno de los estudios más destacados por su carácter multicéntrico es el publicado por *Omlin et al.* (121) en el que se incluyeron 373 pacientes menores de 45 años. Un 15% recibieron cirugía conservadora, un 45% cirugía conservadora seguida de radioterapia y un 40% cirugía conservadora y radioterapia con una sobreimpresión en el lecho tumoral. Se observó un incremento en la supervivencia libre de enfermedad a los 10 años del 46% en las que únicamente recibieron cirugía conservadora, del 72% en las que recibieron

cirugía y radioterapia sin “boost” y del 86% en aquellas en las que se realizó sobreimpresión con una diferencia estadísticamente significativa ($p < 0,001$). El estado de los márgenes quirúrgicos y la dosis de radioterapia fueron factores condicionantes en la supervivencia libre de enfermedad. La sobreimpresión demostró mayores beneficios en las pacientes jóvenes especialmente en aquellas menores de 39 años.

El uso de los tratamientos hipofraccionados ha sido validado en el cáncer de mama invasivo pero no disponemos hasta la fecha de estudios concluyentes para el carcinoma *in situ*. *Constantine et al.* (122) reclutaron 59 pacientes con diagnóstico de carcinoma ductal *in situ* puro tratadas con esquema hipofraccionado (dosis de 42 Gy en 15 fracciones). Con un seguimiento medio de 36 meses no se observaron recidivas locales ni tumores contralaterales. *Freedman et al.* (123) analizaron pacientes con cáncer de mama invasivo en estadios iniciales así como pacientes con CDIS. Todas las pacientes recibieron tratamiento de radioterapia con intensidad modulada (IMRT) hasta alcanzar una dosis de 45 Gy en 20 fracciones de forma concomitante con sobreimpresión en lecho quirúrgico hasta alcanzar una dosis de 56 Gy. Los estudios retrospectivos como el de *Wai* (124), *Wong* (80), *Livi* (125) y *Williamson et al.* (126) demostraron excelentes resultados en términos de control local con los esquemas hipofraccionados. Este mismo año se ha aceptado para publicación un meta-análisis (127) de 13 estudios publicados en la literatura donde se analiza el papel del hipofraccionamiento y la sobreimpresión en pacientes con carcinoma *in situ* de mama. La comparación entre los esquemas clásicos de radioterapia frente a los esquemas hipofraccionados y el “boost” no detectaron diferencias estadísticamente significativas ($p=0,08$) en el riesgo de recurrencia local. La sobreimpresión en el lecho quirúrgico se recomienda en todas aquellas pacientes con cáncer de mama en estadios iniciales sometidas a cirugía conservadora, jóvenes y con márgenes quirúrgicos afectados donde si se ha demostrado una disminución estadísticamente significativa ($p=0,01$) en el riesgo de recurrencia local. La Asociación Americana de Oncología Radioterápica (ASTRO) afirma que no existe hasta la fecha evidencia científica suficiente a favor ni en contra del uso de hipofraccionamiento en el CDIS, pero recuerda que los estudios de hipofraccionamiento en el cáncer de

mama son para tumores en estadios iniciales (T1 y T2 N0). Un estudio fase III aleatorizado (TROG 07.01/Breast International Group (IBCSG 38-10)) estudiará dosis y fraccionamientos en CDIS.

La reducción de dosis en los tejidos sanos circundantes al tumor es una prioridad en cualquiera de las técnicas empleadas en Oncología Radioterápica. La Irradiación Parcial de la mama (*Partial Breast Irradiation: PBI*), al igual que ocurre con el hipofraccionamiento, son técnicas validadas en el carcinoma invasivo. Su papel en el CDIS es refutado.

La utilización de irradiación parcial de la mama empezó a popularizarse en el año 2005 cuando la RTOG (*Radiation Therapy Oncology Group*) publicó un estudio fase III, prospectivo, aleatorizado y multicéntrico, el NSABP-39/RTOG 0413 (128), que comparaba la radioterapia externa convencional frente a la irradiación parcial de la mama. Se incluyeron pacientes con diagnóstico de CDIS o carcinoma invasivo estadio I o II (menores o iguales a 3 cm), ganglios negativos o positivos (siempre menores o iguales a 3) tratados mediante cuadrantectomía. Las pacientes fueron aleatorizadas a recibir radioterapia convencional sobre toda la mama (con o sin sobreimpresión) o irradiación parcial de la mama utilizando braquiterapia intersticial (34 Gy a 3,4 Gy/fracción) (129,130). Los autores concluyeron que la irradiación parcial de la mama no representa el tratamiento estándar del CDIS y que son necesarios más estudios prospectivos para analizar el riesgo de recaída local, los resultados cosméticos y la toxicidad a largo plazo además de realizar una correcta selección de pacientes.

La sociedad americana de oncología radioterápica, ASTRO, incluye al carcinoma ductal *in situ* como indicación de irradiación parcial en su último documento de consenso (131) aunque recomiendan su uso de forma individualizada. Para ello se apoya en diferentes estudios publicados. El *ASBS MammoSite Registry Trial* (132) analiza 194 pacientes con CDIS detectando una tasa de recurrencia local a los 5 años del 3,4%. El estudio de *WBH y Bryn Mawr Hospital* (130,131) ratificó los buenos resultados obtenidos aunque con un tamaño muestral inferior. *Shah et al.* (133) analizó 300 pacientes con CDIS tratadas con irradiación parcial de mama.

La tasa de recurrencia local a los 5 años fue del 2,6%. La sociedad europea (GEC-ESTRO) limita las indicaciones de irradiación parcial de mama para aquellos carcinomas *in situ* con un tamaño inferior a 3 cm, unifocal y con márgenes quirúrgicos adecuados (134).

La sociedad americana de cirujanos de mama (*American Society of Breast Surgeons*; ASBS) publica el único registro de datos prospectivos publicados hasta la fecha en lo referente al uso de irradiación parcial de la mama en el CDIS (132). Un total de 194 pacientes fueron incluidas con una mediana de seguimiento de 54,4 meses. La tasa de recurrencia local a los 5 años fue del 3,39% con unos resultados cosméticos aceptables en el 92% de las pacientes.

Actualmente hay en marcha 3 estudios aleatorizados fase III para analizar el papel de la radioterapia en el CDIS; el RTOG 1005 donde se compara un esquema de hipofraccionamiento con sobreimpresión concomitante frente al esquema clásico con sobreimpresión posterior en cáncer de mama estadios tempranos. El estudio BONBIS analiza la utilidad de la sobreimpresión en el lecho quirúrgico en pacientes que han recibido radioterapia previa sobre todo el volumen mamario.

1.4.2.7.3. Tratamiento sistémico adyuvante

El papel de la hormonoterapia adyuvante en el CDIS ha sido estudiado en varios ensayos clínicos. El *National Surgical Adjuvant Breast and Bowel Project* (NSABP-B24 TRIAL) (28,135). Es un ensayo clínico donde las pacientes han sido aleatorizadas a recibir radioterapia adyuvante con tamoxifeno o placebo. Con una mediana de seguimiento de 163 meses (13,6 años) se ha detectado una reducción significativa en el riesgo de recurrencia invasiva local (9% vs 6%). También se ha detectado una disminución en el riesgo de recurrencia local no invasiva ipsilateral (7,6 vs 6,7%) no estadísticamente significativa. El tamoxifeno ha disminuido el riesgo de neoplasia contralateral (8,1 vs 4,9%) siendo este efecto mayor en el subgrupo de mujeres menores de 50 años y en aquellas que presentaban receptores estrogénicos positivos. La tasa de eventos tromboembólicos ha sido <1% y no se registraron accidentes cerebrovasculares.

La incidencia de cáncer endometrial ha sido ligeramente superior en aquellas pacientes que recibieron tamoxifeno sin observarse diferencias en la supervivencia global.

El ensayo clínico, “The United Kingdom, Australia and New Zealand DCIS Trial (UK/ANZ DCIS)” (118) aleatorizaba a las pacientes a recibir radioterapia adyuvante, tamoxifeno o ambos tras cirugía conservadora por carcinoma *in situ*. En 795 pacientes se prescribió tamoxifeno frente a 782 en las que no se prescribió. Con una mediana de seguimiento de 152 meses (12,7 años) observaron que el tamoxifeno reducía de forma significativa el riesgo de nuevos eventos de un 25 a un 18%, la recurrencia ipsilateral de un 12 a un 9% y el riesgo de tumores contralaterales de un 4 a un 2%. No se detectó una disminución en el riesgo de recurrencia invasiva ipsilateral. En aquellas pacientes con radioterapia el tamoxifeno disminuyó de forma significativa el riesgo de recurrencia siendo mayor en aquellos tumores de bajo grado e intermedio. No se observaron diferencias estadísticamente significativas en la supervivencia global a favor del tamoxifeno.

Un metaanálisis de estos dos ensayos clínicos (136) confirmó el escaso beneficio del tamoxifeno en la mortalidad global y en la mortalidad cáncer específica en pacientes sometidas a cirugía conservadora con o sin radioterapia. El mayor beneficio del tamoxifeno se detectó en una disminución relativa y absoluta del riesgo de enfermedad contralateral no invasiva, sin observarse diferencias en el riesgo de enfermedad contralateral invasiva.

Una revisión de la Cochrane (137) publicada en 2012 analizó a 3375 mujeres con DCIS en las que se había administrado tamoxifeno adyuvante procedentes de los 2 ensayos publicados hasta la fecha. Observaron que el tamoxifeno reducía de forma significativa el riesgo de desarrollar un carcinoma *in situ* ipsi y contralateral. En ninguno de estos dos estudios se tuvo en cuenta el estado de los receptores estrogénicos. Por tanto, para algunos autores el papel del tamoxifeno adyuvante con o sin radioterapia tras cirugía conservadora y/o radioterapia es discutido.

Hasta la fecha no se han publicado estudios fase III acerca del uso de inhibidores de la aromatasa en pacientes con carcinoma ductal *in situ*. Hay dos estudios pendientes de publicación, el NSABP-B35 y el *International*

Breast Cancer Intervention Study (IBIS)-II DCIS, donde se compara el uso de anastrozol frente a tamoxifeno en pacientes con CDIS.

Los datos publicados hasta la fecha demuestran que el carcinoma *in situ* de mama expresa con mayor frecuencia que los carcinomas invasivos el factor de crecimiento epidérmico humano (HER-2/neu). Un ensayo fase 3, el NSABP B-43, analiza el papel del trastuzumab en pacientes que reciben tratamiento con radioterapia adyuvante durante 6 semanas y que son aleatorizadas a recibir 2 ciclos de trastuzumab de forma concomitante con la radioterapia frente a las que no reciben tratamiento sistémico (28).

I.5. Estadificación mediante Biopsia Selectiva del Ganglio Centinela

I.5.1. Antecedentes históricos

El concepto de ganglio centinela nace en el año 1977 a raíz de un trabajo publicado por el Dr. Ramón Cabanas. Dicho estudio incluye 80 pacientes afectos de cáncer de pene y establece el concepto de ganglio centinela: “ *El ganglio centinela parece ser el lugar al que primero llegan las metástasis desde el carcinoma de pene y puede ser el único ganglio afectado*”. El Dr. Cabanas fue el primer autor en recomendar la BSGC como paso previo a la linfadenectomía axilar (138).

Donald Morton aplicó este concepto en los pacientes afectos de melanoma. Realiza un estudio experimental con 223 pacientes con exéresis de la lesión acompañada de BSGC (siguiendo los canales linfáticos teñidos de azul tras la inyección del colorante) y linfadenectomía regional completa. Sus buenos resultados hicieron que esta técnica se propagara entre las diferentes instituciones y se aplicara en otros tumores sólidos (138).

El primer autor en utilizar la BSGC en el cáncer de mama fue David Krag en el año 1993. Introdujo la utilización de radiotrazadores como método para la identificación del ganglio centinela. La Medicina Nuclear entraba así a formar parte del tratamiento multidisciplinar del cáncer de mama (138).

I.5.2. Definición ganglio centinela

Se define ganglio centinela como la primera estación de drenaje de una región linfática invadida por las células tumorales procedentes de un

tumor (139). En el cáncer de mama su afectación determina el estado del resto de los ganglios linfáticos y es considerado el factor pronóstico más importante.

I.5.3. Descripción del procedimiento

I.5.3.1 Administración del marcador (colorantes y/o o radiotrazadores)

Los tipos de marcadores utilizados en el ganglio centinela son muy variados. Los coloides proteicos, por su tamaño, son los más utilizados permitiéndoles penetrar en los vasos linfáticos y drenar hasta el GC. Los coloides van unidos a un radiotrazador que permite su detección siendo el Tc 99m el más utilizado. Se trata de un emisor de radiación gamma con un período de semidesintegración de 6,08 horas. Existen diferentes opciones en la inyección del radiotrazador: intra-peritumoral (la más utilizada en el cáncer de mama), superficial subdérmica (en el cuadrante donde se encuentra el tumor), superficial periareolar, profunda en la región periareolar o bien intraepidérmica (periférica a la cicatriz de la biopsia) (140,141) (142).

La dosis total administrada es de 0,8 mL con una actividad de 3 mCi repartida de la siguiente forma:

- Inyección intratumoral de 0,2 ml
- Inyección peritumoral de 0,4 ml repartidos en dos dosis

Si la lesión no es palpable el radiotrazador se inyecta alrededor del arpón localizador (142).

I.5.3.1.1. Gammagrafía linfática preoperatoria

Consiste en la obtención de imágenes gammagráficas una vez inyectado el radiotrazador, con la finalidad de identificar los puntos de drenaje tumoral. Dichas imágenes son obtenidas a los 30 minutos y a las 2 horas tras la inyección del radiofármaco. En el mismo acto se realiza el marcaje cutáneo con tinta en el lugar de depósito del radiofármaco que se corresponde con el lugar teórico del ganglio centinela.

- **Características de adquisición**

Inicialmente se obtienen imágenes dinámicas precoces de 30 segundos de duración por imagen durante 20 minutos. A continuación se obtienen imágenes tardías a las 2 horas siendo posible hasta las 18 horas. Se utiliza el colimador LEHR (blanco). Tras la obtención de imágenes se procede a la delimitación anatómica con marcas una vez localizado el ganglio. Dicha definición se realiza con pintura en piel (mejor en oblícuo lateral a 70 ° si está en axila) como en imágenes.

Para la obtención de las imágenes se emplean dos proyecciones. En la identificación del nódulo axilar se realiza una proyección anterior simple con brazo afecto en cruz y lateral de mama colgante con la paciente en decúbito prono sobre cojines adecuados. Para la identificación de los nódulos de la cadena mamaria se utiliza la proyección anterior supina.

Debemos centrar nuestra atención en los ganglios axilares homolaterales pero también hay que prestar atención a otras cadenas ganglionares.

El intervalo transcurrido entre la inyección y la cirugía debe ser de al menos 2 horas para que alcance los nódulos linfáticos de drenaje.

I.5.3.1.2. Detección intraoperatoria con sonda gamma

Esta sonda detecta la radiación gamma emitida desde el ganglio y la reproduce en señal acústica. Esto permite identificar y extirpar el ganglio centinela para su posterior examen histopatológico con la mínima incisión posible.

I.5.3.1.3. Análisis histopatológico del ganglio centinela

El ganglio centinela es incluido en su totalidad, realizándose cortes de 2 mm de espesor. De las secciones obtenidas una parte se tiñe con hematoxilina-eosina (HE) y la otra parte se estudia empleando técnicas de inmunohistoquímica.

I.5.4. Indicaciones de la BSGC en CDIS

El manejo axilar en pacientes con carcinoma *in situ* de mama es un tema controvertido (10). La incidencia de afectación ganglionar axilar en pacientes con carcinoma *in situ* es baja (1-2%) (10). En hasta un 10% de los CDIS que se presentan como masas clínicamente palpables la probabilidad de afectación ganglionar axilar aumentaría hasta el 26% (107).

La biopsia selectiva del ganglio centinela (BSGC) se ha convertido en los últimos años en la técnica *gold standard* para la valoración de la afectación ganglionar axilar en las pacientes con cáncer de mama (9). Su uso como método rutinario en carcinoma *in situ* es un tema controvertido dado que por definición el carcinoma ductal *in situ* no tiene por si mismo capacidad de metastatizar. *Lee et al.* (2) proponen la valoración individual de las pacientes en función del resultado anatomopatológico de la pieza quirúrgica. La BSGC ocasiona menor morbilidad que la linfadenectomía axilar pero no está exenta de efectos secundarios (2).

Gipponi et al. (143) han perfeccionado la validación histopatológica de la biopsia selectiva del ganglio centinela en 334 pacientes con cáncer de mama en estadios iniciales con una sensibilidad entre el 93-95% y una especificidad del 100%. *Veronesi et al.* (144) estudiaron a 953 pacientes sometidas a vaciamiento axilar con biopsia selectiva del ganglio centinela negativa para valorar la probabilidad de afectación axilar. Con una mediana de seguimiento de 38 meses sólo se evidenciaron metástasis en 3 pacientes, alcanzando una supervivencia global a los 5 años del 98%. El valor de la BSGC en pacientes con recurrencia local en las que inicialmente fue negativo no está bien definido. Podría estar en relación con la experiencia de los cirujanos o las diferentes técnicas de inyección utilizadas en los diferentes centros hospitalarios (145).

Autores como *Meretoja et al.* (146) han pretendido examinar el valor positivo del ganglio centinela en pacientes diagnosticadas de CDIS y CDISM. Un total de 246 pacientes con CDIS y 34 pacientes con CDISM fueron sometidas a excisión local y BSGC o mastectomía seguida de BSGC. Las indicaciones para BSGC incluyeron: microinvasión o sospecha de la misma en la biopsia con aguja gruesa, mastectomía o cirugía conservadora cuando el tumor o

masa era palpable y/o detectado en la mamografía y ecografía. En 14 pacientes (6%) con CDIS y 7 pacientes con CDSIM (21%) se detectaron ganglios positivos. La afectación ganglionar axilar estaba asociada al diámetro del tumor, la realización de mastectomía o la existencia de microinvasión. En 16 pacientes (10 pacientes con CDIS puro y 6 CDISM) se completó el estadiaje ganglionar con vaciamiento axilar. Con un seguimiento de 50 meses, 6 pacientes (3 CDIS y 3 carcinomas invasivos) han desarrollado cáncer de mama contralateral, 5 de las cuales presentaron una recurrencia local en la mama ipsilateral (3 CDIS y 2 invasivos). Una paciente con CDIS puro y BSGC negativa ha desarrollado metástasis axilares un año tras la cirugía y metástasis a distancia (pulmón, hígado, hueso y cerebro) 4 años después. Un total de 5 pacientes fallecieron por causas no relacionadas con el cáncer.

Tada et al. (147) ha estudiado la incidencia de ganglios axilares afectados en pacientes con CDIS puro. Han comparado la incidencia de CDIS con componente intraductal frente a aquellos que presentaban pequeños focos de carcinoma invasivo $\leq 0,5$ cm. Para ello han seleccionado pacientes intervenidas quirúrgicamente con BSGC sin tratamiento neoadyuvante. Se registraron 1302 pacientes de las cuales 255 presentaban CDIS puro. En una paciente (0,39%) con CDIS puro se detectaron 2 ganglios centinela positivos para metástasis. Los autores han concluido que el riesgo de afectación ganglionar axilar fue significativamente más bajo en aquellas pacientes con CDIS puro que en aquellas que previamente presentaban lesiones invasivas. Los resultados de este estudio hicieron que los autores plantearan la posibilidad de evitar la BSGC en aquellos casos de CDIS puro. Este planteamiento se enfrenta a dos problemas principales; el diagnóstico tanto preoperatorio como postoperatorio de CDIS puro es muy complicado. La mayoría de CDIS son diagnosticados mediante biopsia con aguja gruesa (BAG). La BAG no garantiza que toda la lesión presente ausencia de invasión estromal teniendo en cuenta que una invasión $\leq 0,5$ cm aumenta la probabilidad de afectación ganglionar axilar.

Por este motivo muchos investigadores afirman que el rendimiento de la BSGC aumenta de forma considerable cuando el CDIS es lo suficientemente grande para ser palpado clínicamente o precisar de una mastectomía.

Schwartz F Gordon et al. (148) han evaluado la utilidad del análisis intraoperatorio del ganglio centinela a través de secciones/cortes congelados. El objetivo principal del estudio ha sido determinar el valor predictivo negativo (VPN) de las secciones congeladas de forma intraoperatoria. El objetivo secundario fue identificar las características del tumor primario que permitieran seleccionar a aquellas pacientes con alto riesgo de falsos negativos en la BSGC. Se estudiaron 236 ganglios centinela con secciones congeladas negativas. Se recogieron otras variables como la edad de la paciente, tipo de tumor, tamaño tumoral, presencia de componente *in situ*, grado nuclear e histológico, invasión linfovascular, estado de los márgenes quirúrgicos, estado de los receptores hormonales de estrógenos y progesterona, resultados de los cortes congelados así como los resultados del ganglio en parafina y técnicas de inmunohistoquímica. Para la identificación del ganglio centinela se inyectaron 3 ó 4 ml de azul de isosulfán intradérmico y peritumoral en la mama afecta. Posteriormente se masajeara la mama durante aproximadamente 4 minutos con la finalidad de que el trazador se repartiera de forma uniforme. A continuación se extraían los ganglios y se realizaban cortes con intervalos de 2-3 mm. Cada corte se dividía en tres partes para exámen utilizando hematoxilina-eosina. Parte de dichos cortes se fijaban en formol y el tejido restante se incluía en parafina. Se realizó también estudio inmunohistoquímico con citoqueratinas asumiendo que algunos artefactos podrían producir falsos positivos en dicho análisis. En el caso de que se identificaran metástasis, éstas se clasificaron en 3 grupos:

- Submicrometástasis (< 0,2 mm identificadas por citoqueratina y confirmadas mediante H&E)
- Micrometástasis ($\geq 0,2 - 2$ mm)
- Macrometástasis (> 2 mm)

En 11 de las 236 pacientes (4,7%) las metástasis se evidenciaron mediante la fijación en formol y posterior tinción en H&E (9 micrometástasis, 1

macrometástasis y 1 células tumorales aisladas). La sensibilidad de los cortes congelados alcanzó el 95,3% siendo la especificidad del 100%.

Las dos variables con significación estadística fueron la presencia de invasión linfovascular ($p=0,019$) así como la presencia de componente *in situ* asociado ($p=0,001$). Cuando la biopsia con aguja gruesa identifica la presencia de invasión linfovascular adyacente al tumor hay que prestar especial atención a las secciones congeladas obtenidas de forma intraoperatoria por el elevado riesgo de falsos negativos. Las secciones congeladas pueden fallar en la detección de micrometástasis especialmente en tumores grandes, con invasión linfovascular y presencia de componente *in situ* asociado.

Con la finalidad de mejorar el rendimiento diagnóstico del ganglio centinela se introdujeron técnicas de diagnóstico molecular, como el método OSNA. Se trata de una técnica molecular con rendimiento comparable a las técnicas intraoperatorias clásicas que permite clasificar las metástasis en micrometástasis, macrometástasis o presencia de células tumorales aisladas. Se basa en la amplificación del mRNA de la citoqueratina 19 no presente en los ganglios linfáticos normales. Utiliza la RT-LAMP (*reverse transcription loop-mediated isothermal amplification*) cuya utilidad ya ha sido demostrada en virus (149) (150-156).

Godey *et al.* (157) analizaron 810 ganglios centinela de 367 pacientes con cáncer de mama en estadios iniciales. Se ha realizado una comparación entre el ratio de ganglios centinela con resultado positivo utilizando el método OSNA en pacientes con cáncer de mama < 2 cm y una cohorte de pacientes con ganglio centinela positivo mediante el exámen histopatológico convencional. No detectaron diferencias estadísticamente significativas siendo la tasa de detección del 24,4% para pacientes con ganglio centinela positivo mediante método OSNA y del 24,8% en las que se utilizaron técnicas convencionales. La principal ventaja de la realización del ganglio centinela intraoperatorio es que su positividad permite la realización durante el mismo acto quirúrgico del vaciamiento axilar disminuyendo los costes, los inconvenientes y los efectos secundarios de una segunda cirugía.

Un grupo italiano liderado por Tafurelli (158) ha analizado la sensibilidad y especificidad del uso de esta técnica en un estudio en el que se incluyeron 753 mujeres con cáncer de mama. Como objetivo secundario se

evaluó la necesidad de la linfadenectomía axilar cuando se identificaban micrometástasis o células tumorales aisladas. En cada paciente se recogieron variables como el tamaño tumoral, tipo histológico, presencia componente invasivo, número de ganglios centinela identificados, resultado intraoperatorio del ganglio centinela, anatomía patológica del ganglio centinela así como el resultado de la linfadenectomía axilar en caso de que se realizara. En el caso de que se detectaran micro o macrometástasis se completaba el procedimiento con una linfadenectomía axilar.

En 156 de las 753 pacientes (20,7%) en las que el ganglio centinela intraoperatorio resultó positivo se realizó vaciamiento axilar. Un 2,6% de los ganglios analizados resultaron positivos para macrometástasis, un 11,8% para micrometástasis y un 8,3% para células tumorales aisladas. Un 32,4% de las pacientes en las que se realizó vaciamiento presentaron al menos 1 ganglio positivo. Con un seguimiento de 32 meses, 2 pacientes (0,43%) no sometidas a linfadenectomía axilar presentaron recurrencia local axilar. Estas pacientes fueron sometidas a linfadenectomía y tras un intervalo de seguimiento de 15 meses se encontraban libres de enfermedad. No se detectó recurrencia local en ninguna de las pacientes en ninguna de las pacientes con micrometástasis o células tumorales aisladas en las que no se completó el estudio axilar.

Los autores confirman la utilidad del ganglio centinela intraoperatorio así como su elevada sensibilidad para la detección de macrometástasis y en la posterior realización de la linfadenectomía axilar durante el mismo acto quirúrgico. En las pacientes con micrometástasis o células tumorales aisladas la utilidad del vaciamiento axilar está cuestionada al no haberse detectado en este estudio ninguna recurrencia axilar.

Osako et al. (159) ha realizado un estudio de cohortes retrospectivo donde se ha comparado el rendimiento para la detección de metástasis en el ganglio centinela por OSNA frente a las técnicas tradicionales de cortes congelados. Se han analizado pacientes con CDIS puro sometidas a ganglio centinela y se han dividido en dos grupos en función del método utilizado para la detección de metástasis. Cuando se identificaban uno o más ganglios centinela positivos se realizó linfadenectomía axilar durante el mismo acto quirúrgico.

En total 623 fueron analizadas, 338 en el brazo de cortes congelados y 285 por método OSNA. La detección de metástasis ganglionares fue más frecuente en el grupo OSNA que en el grupo de cortes congelados. Se detectaron 12 metástasis en las 285 pacientes del grupo OSNA (4.2%) y en 1 de las 339 pacientes de las técnicas tradicionales (0.3%). Estas diferencias podrían deberse a la presencia de invasión oculta en las muestras quirúrgicas o bien a la presencia de un componente oculto multicéntrico, carcinoma *in situ* de gran tamaño, alto grado histológico, tipo comedonecrosis y masas mamográficas o palpables (160). Otra posibilidad que justificaría esta diferencia es la tasa de falsos positivos en el método OSNA a pesar de su elevada sensibilidad (96-98%) (150,151,153-155). Una de las principales limitaciones del método OSNA es la imposibilidad de poder utilizar las muestras para estudios posteriores ya que éstas quedan destruidas tras el análisis.

Un grupo español estudió la aplicación técnica del método OSNA en el cáncer de mama (149). Las principales desventajas de los métodos tradicionales son las tasas de falsos negativos (entre un 5 y un 23%) así como las diferencias en la validación de la misma muestra entre diferentes patólogos que establecen como puntos de corte:

- Macrometástasis ($> 5 \times 10^3$ copias mRNA/mL)
- Micrometástasis ($2,5 \times 10^2$ y 5×10^3 copias mRNA/mL)
- Ausencia de metástasis ($< 2,5 \times 10^2$ copias mRNA/mL)

Un total de 38 pacientes con cáncer de mama con un tamaño tumoral de 5 cm (en RMN) con ganglios axilares clínica y ecográficamente negativos se incluyeron en el análisis. En todas ellas se realizó la técnica quirúrgica adecuada (cirugía conservadora o mastectomía simple) acompañada de biopsia selectiva del ganglio centinela y análisis del mismo mediante método OSNA. En 32 de estas pacientes no se detectó la presencia de metástasis, en 3 de ellas se detectaron micrometástasis y en otras 3 macrometástasis. En las pacientes en las que se evidenciaron metástasis se completó el tratamiento con una linfadenectomía axilar extirpándose una media de 16,5 ganglios. En sólo uno de ellos se detectó afectación metastásica además de

positividad del ganglio centinela. Al comparar los resultados obtenidos mediante OSNA frente al estudio histopatológico convencional obtuvieron una concordancia entre los resultados positivos y negativos de la técnica del 96,4%.

Entre las ventajas de esta técnica se encuentra su elevada sensibilidad y especificidad diagnóstica (94-95%), rapidez (30 minutos aproximadamente, lo que permite su uso intraoperatorio), automatización de la técnica, buena relación coste/efectividad (sólo un procedimiento), evita reintervenciones y no necesita condiciones estériles ni altas temperaturas para la desnaturalización e hibridación de las cadenas de ácidos nucleicos. Permite un análisis cuantitativo y no observador-dependiente de las metástasis ganglionares (149).

Un grupo español liderado por Goñi-Gironés (85) ha publicado un estudio en el que analizaron los factores asociados con la sobreestadificación y la positividad del ganglio centinela en pacientes con carcinoma ductal *in situ*. Incluyeron un total de 135 pacientes detectándose sobrestadificación en 45 de ellas. Un 22,2% eran CDIS con microinfiltración. La positividad del ganglio centinela se asoció con un mayor tamaño, alto grado histológico, Her-2 positivo y Ki67 elevado.

Autores como *Matsen et al.* (161) han estudiado si la multifocalidad se asociaba con la presencia de metástasis en el ganglio centinela. Han analizado un total de 414 pacientes, 179 (43%) presentaban más de dos focos tumorales. Cuando han evaluado los resultados del ganglio centinela se detectaron macrometástasis en un 1,4% y micrometástasis en un 6,3% sin observarse diferencias estadísticamente significativas en función del número de focos ($p=1.0$).

Otros autores como *Ponti et al.* (10) consideran innecesaria la realización de vaciamiento axilar en pacientes con CDIS dada la baja incidencia de afectación ganglionar. Este grupo italiano analizaban 15 programas de cribado.

La tasa de linfadenectomía fue del 5% en las pacientes tratadas con cirugía conservadora y del 20% en las sometidas a mastectomía. Estos autores recomiendan la realización de biopsia selectiva del ganglio centinela en aquellas mujeres en las que se vaya a realizar mastectomía así como en aquellas con tumores de gran tamaño (> 5 cm) por el aumento del riesgo de microinvasión o invasión.

1.5.5 Consenso de la Sociedad Española de Senología y Patología Mamaria para la Biopsia Selectiva del Ganglio Centinela

La Sociedad Española de Senología y Patología Mamaria (SESPM), es una sociedad científica que reúne a especialistas de diferentes áreas (cirujanos, patólogos, radiólogos, oncólogos médicos y radioterápicos). Dicha sociedad ha publicado un documento de consenso acerca del uso de la biopsia selectiva del ganglio centinela en el cáncer de mama (141).

El consenso define el **ganglio centinela** como el ganglio o los ganglios detectados en la linfogammagrafía. Los *ganglios secundarios* o *accesorios* son aquellos que presentan con menor actividad captación del radiotrazador siguiendo el drenaje linfático desde el ganglio centinela.

Se considera **ganglio centinela intraoperatorio** aquel que presenta una actividad representativa y que está ubicado en el área preseleccionada gammagráficamente. *Ganglio secundario* o *accesorio* sería aquel que independientemente de haber sido previamente identificado en la linfogammagrafía tenga una actividad significativamente menor en la misma área de drenaje del ganglio centinela.

Los expertos recomiendan siempre el diagnóstico histológico de carcinoma infiltrante para indicar la BSGC. También se recomienda el ganglio centinela en aquellos casos con pruebas de imagen altamente sugestivas de carcinoma y/o citología compatible con carcinoma

Las indicaciones del consenso de BSGC para carcinoma intraductal incluyen:

- Tamaño tumoral ≥ 4 cm
- Alto grado histológico
- Presencia de comedonecrosis
- Candidatas a mastectomía

Desde el punto de vista técnico, el consenso establece de forma imprescindible el uso de radiotrazadores como marcadores del ganglio.

Aceptan también la utilización de técnicas mixtas (radiotrazador más colorante) especialmente en los períodos de aprendizaje y en aquellos casos

que presenten dificultad para la visualización en la linfogammagrafía preoperatoria. Se desaconseja el uso exclusivo de colorante.

Los trazadores isotópicos recomendados son el nanocoloide de albúmina, el coloide de estaño y el sulfuro de renio. La actividad total administrada oscilará entre 18,5 y 111 MBq (0,5 y 3 mCi) inyectados entre las 2 y las 24 horas previas a la cirugía. La localización del radiotrazador será preferentemente intra-peritumoral siendo la periareolar y/o subdérmica otras opciones válidas especialmente en aquellos tumores multifocales y multicéntricos.

En el caso de las lesiones no palpables se recomienda la utilización de la técnica SNOLL (*sentinel node and occult lesión localization*) realizando la inyección intra-peritumoral del trazador asistida por técnicas de imagen (ecografía o estereotaxia). En aquellos casos en los que no sea posible se recomienda la inyección periareolar, pericavitaria o intradérmica del trazador. Es imprescindible la realización preoperatoria de una linfogammagrafía en el período postinyección con la finalidad de confirmar la migración axilar y evidenciar drenajes extraaxiales.

I.5.5.1. Aspectos técnico quirúrgicos

En el caso del uso de colorante se recomienda el azul de isosulfán, azul patente o azul de metileno. Las dosis recomendadas son de 2 mL 10-15 minutos antes de iniciar la intervención según los patrones anteriormente descritos realizando masaje tras la inyección del radiotrazador. La intervención se puede realizar bajo anestesia general o bien bajo anestesia loco-regional o local con sedación (142).

La secuencia temporal de la BSGC y el tratamiento del tumor son indiferentes excepto en los casos en los que el estudio intraoperatorio se realice mediante técnicas moleculares. En estos casos estaría indicado iniciar la intervención por la axila a fin de evitar la contaminación del tejido mamario. Se recomienda concluir la valoración de la axila con una exploración digital para descartar la existencia de adenopatías sospechosas susceptibles de ser biopsiadas. La BSGC de la cadena mamaria interna ante sospecha de afectación debe ir acompañada de biopsia del o los ganglios centinela.

I.5.5.2. Aspectos relacionados con el procesamiento y el estudio de la pieza quirúrgica

El diagnóstico del ganglio centinela debe ser intraoperatorio. La linfadenectomía axilar debería realizarse en aquellos casos en los que el ganglio centinela se encuentre afecto evitando así la necesidad de reintervenciones. Se recomienda un número máximo de tres ganglios centinela aunque puede ser aceptable hasta cuatro. La técnica aconsejable en el estudio intraoperatorio es el método OSNA (*one-step nucleic acid amplification*).

I.5.5.3. Conducta a seguir en caso de GC positivo

La linfadenectomía axilar estaría indicada en aquellos casos en los que se detecten metástasis ganglionares axilares. El vaciamiento axilar no sería necesario cuando únicamente se identifiquen células tumorales aisladas a pesar de que no exista evidencia científica al respecto.

Un estudio publicado en *New England Journal of Medicine* que generó gran controversia (162) evaluó el impacto que las micrometástasis y las células tumorales aisladas tienen en las pacientes así como si la supervivencia libre de enfermedad podría verse afectada por los tratamientos adyuvantes. Para ello analizó la supervivencia libre de enfermedad a 5 años en 2707 pacientes. Aleatorizaron a las pacientes en 3 cohortes: 856 pacientes sin afectación ganglionar, 856 pacientes con micrometástasis o células tumorales aisladas sin tratamiento adyuvante y 995 pacientes con micrometástasis o células tumorales aisladas que recibieron tratamiento adyuvante. Las pacientes con células tumorales aisladas que no recibieron tratamiento adyuvante tuvieron una reducción significativa ($p < 0,001$) de la supervivencia libre de enfermedad a 5 años (77.2%) en comparación con aquellas pacientes con CTA sin afectación ganglionar y sin tratamiento adyuvante (85,7%). Las pacientes con micrometástasis que no recibieron tratamiento adyuvante tuvieron una significativa reducción de la supervivencia libre de enfermedad ($p=0,002$) a los 5 años (75.9%) en comparación con

aquellas pacientes que no presentaban afectación ganglionar axilar y tampoco habían recibido tratamiento sistémico (85.7%).

La supervivencia libre de enfermedad a los 5 años en pacientes con afectación ganglionar axilar sin tratamiento adyuvante fue similar en el grupo de las micrometástasis y en el de las células tumorales aisladas (77.2% vs 75.9% respectivamente) sin evidenciarse diferencias estadísticamente significativas ($p=0.77$).

La edad al diagnóstico, tamaño tumoral, grado histológico y estado de los receptores hormonales fueron considerados factores de riesgo que afectaban la supervivencia libre de enfermedad.

Los autores concluyen que la presencia de micrometástasis o células tumorales aisladas en ganglios linfáticos regionales se asocian con una disminución de la supervivencia libre de enfermedad a los 5 años por su potencial capacidad para metastatizar y que la administración de tratamiento sistémico adyuvante permite mejorar dichos resultados (162).

Desde el Comité de Patología Mamaria de Castellón se acordó la realización de linfadenectomía axilar en aquellas pacientes en las que el ganglio centinela evidenciaba la presencia de macrometástasis y la abstención para aquellos casos con micrometástasis o células tumorales aisladas.

En la última reunión de consenso del grupo español celebrada en Valencia, los autores introducen algunas modificaciones en el documento anterior respecto a las indicaciones de ganglio centinela para pacientes con carcinoma intraductal (142):

- Indicación de mastectomía
- Alto riesgo de microinfiltración o infiltración en base a alguno de los siguientes criterios:
 - o Diámetro tumoral ≥ 3 cm (anteriormente 4 cm)
 - o Masa palpable (no estaba incluido anteriormente)
 - o Alto grado histológico
 - o Comedonecrosis

En el estudio se han incorporado estas dos nuevas variables, tamaño tumoral mayor o igual a 3cm y presencia de masa palpable, como parte de mejora de la tesi

JUSTIFICACIÓN, HIPÓTESIS Y OBJETIVOS

II. JUSTIFICACIÓN Y OBJETIVOS

II.1. Justificación del estudio

El cáncer de mama continúa siendo la principal causa de muerte por cáncer en las mujeres españolas y valencianas. La etiología del cáncer de mama es multifactorial. La densidad mamográfica se considera uno de los factores de riesgo que podría explicar hasta un 30% de los cánceres de mama. La detección precoz a través de las mamografías periódicas ha demostrado disminuir la mortalidad por este tumor. Debido a su eficacia se pusieron en marcha los programas de cribado poblacional que abarca a todas las mujeres españolas con edades comprendidas entre los 50 y los 69 años (4).

La *Conselleria de Sanitat* implantó el Programa de Prevención de Cáncer de Mama en la Comunidad Valenciana en el año 1992. Actualmente el programa consta de 29 unidades agrupadas en 23 centros con una población diana de 650.000 mujeres con edades comprendidas entre los 45 y los 69 años. En la provincia de Castellón disponemos de 3 unidades de prevención de cáncer de mama (UPCM); una adscrita al Departamento de Salud de Castellón capital, otra adjunta al Departamento de Salud de La Plana y la tercera asignada al Hospital Comarcal de Vinaroz (4).

Con la introducción de los programas de cribado poblacional se ha observado un aumento del número de tumores diagnosticados en estadios iniciales y de carcinoma *in situ*. Un 26,75% de los tumores infiltrantes diagnosticados en la provincia de Castellón en el año 2011 eran tumores en estadios Tmic, T1a/T1b; mientras que un 43,18% fueron tumores T1c. El CDIS supuso el 16,1% del total de cánceres de mama diagnosticados ese año (4).

El carcinoma *in situ* es por definición una proliferación celular limitada exclusivamente al sistema ductal mamario que carece de capacidad invasora y por tanto de producir metástasis a distancia. La afectación axilar en este tipo de tumores es baja, su frecuencia oscila entre el 0 y el 5% según las series (5). El CDIS comprende un amplio espectro de patologías que abarca

lesiones de bajo y alto grado, pudiendo incluir la presencia de componente infiltrante. Se clasifica de acuerdo a su patrón arquitectural (sólido, cribiforme, papilar y micropapilar), grado tumoral (alto, intermedio y bajo) y presencia o ausencia de comedonecrosis (34).

La incorporación de la biopsia selectiva del ganglio centinela en la estadificación del cáncer de mama ha supuesto un importante avance en la valoración de la enfermedad regional. La biopsia selectiva del ganglio centinela se ha convertido en la técnica “*gold standard*” para la valoración de la afectación ganglionar axilar en las pacientes con cáncer de mama infiltrante (20,34,107). Su papel en CDIS es controvertido dado que por definición el carcinoma *in situ* carece de capacidad invasora. La afectación axilar en pacientes con CDIS podría ser debido a la existencia de focos invasivos o microinvasivos no detectados previamente en la biopsia prequirúrgica (32). Algunos autores (5,34,107,163) insisten en la necesidad de analizar otros factores clínico-patológicos (masa palpable, microcalcificaciones, grado histológico, presencia de comedonecrosis y estado de los receptores hormonales) como factores predictivos de cáncer invasor con mayor riesgo de afectación ganglionar axilar. El análisis histopatológico detallado de los ganglios centinela mediante cortes seriados y técnicas de inmunohistoquímica permite el diagnóstico de enfermedad micrometastásica en algunos casos sin afectación ganglionar clínicamente detectable. El Plan Oncológico de Cáncer de Mama en la Comunidad Valenciana (4) incluye carcinomas intraductales extensos (> 3 cm), tipo comedonecrosis y alto grado histológico como indicaciones para la realización del ganglio centinela.

A pesar de la baja incidencia de afectación ganglionar en CDIS se ha detectado un aumento en la realización del ganglio centinela. Esto podría deberse en parte a la sencillez de la técnica, no exenta de efectos secundarios, tales como linfedema (3%), disfunción del hombro ipsilateral (3%) y parestesias (12%) (3).

Las técnicas de biología molecular como el método OSNA (*one-step nucleic acid amplification*) mejoran la rentabilidad diagnóstica en la detección de micrometástasis para tumores grandes y con presencia de invasión linfovascular. Esta técnica clasifica las metástasis ganglionares basándose en la amplificación del ARNm (ácido ribonucleico mensajero) de la citoqueratina 19. El método OSNA ha demostrado importantes beneficios respecto a las técnicas convencionales como la posibilidad de realizar en el mismo acto quirúrgico, y en los casos en los que esté indicado, un vaciamiento axilar. Esto supone una disminución de los costes, los inconvenientes y los efectos secundarios de una segunda cirugía. Cuando se comparan los resultados obtenidos con ambas técnicas (OSNA y técnicas inmunohistoquímicas) el porcentaje de positividad del ganglio centinela no presenta diferencias estadísticamente significativas siendo del 24,4% en el método OSNA y del 24,8% con las técnicas convencionales (157).

Debido a la infrecuente asociación de tumores *in situ* y afectación ganglionar axilar se podría obviar la estadificación ganglionar axilar mediante BSGC en pacientes con CDIS evitando así la sobrestadificación y sobretratamiento en estas pacientes.

II.2. Hipótesis del estudio

La biopsia selectiva del ganglio centinela es una técnica de estadificación que ha demostrado su validez en el cáncer de mama infiltrante. El CDIS se asocia infrecuentemente a infiltración axilar. Para evitar sobretreatamientos procede estudiar la relación entre BSGC y CDIS en una población determinada así como analizar la adhesión a las indicaciones de biopsia de ganglio centinela y las recomendaciones de los consensos.

II.3. Objetivos del estudio

➤ Objetivo principal

Estudiar las pacientes con diagnóstico de CDIS tratadas en dos de los hospitales de la provincia de Castellón (Hospital General y Consorcio Hospitalario Provincial de Castellón) desde la implementación de la biopsia selectiva del ganglio centinela.

➤ Objetivos secundarios

- Analizar los factores clínico-patológicos (tamaño tumoral, alto grado histológico, presencia de comedonecrosis, pacientes candidatas a mastectomía y masa palpable al diagnóstico) asociados a la coexistencia de microinfiltración en esta muestra poblacional.
- Determinar los criterios establecidos para la realización de BSGC en cada caso.
- Relacionar la adhesión a las recomendaciones establecidas por el Consenso de la Sociedad Española de Senología y Patología Mamaria respecto a la realización de la biopsia del ganglio centinela en CDIS.

PACIENTES Y MÉTODO

III. PACIENTES Y MÉTODO

III.1. Criterios de selección y descripción de la muestra

El cáncer de mama constituye un importante problema de salud por su elevada incidencia y prevalencia así como por las repercusiones físicas, psicológicas, sociales y económicas que representa en aquellas pacientes que lo padecen. A pesar de observarse un aumento en su incidencia, las tasas de mortalidad han disminuido progresivamente gracias a la introducción de los programas de cribado.. En 1993 se crea la primera unidad en la provincia de Castellón que abarca una población diana de 35.512 mujeres. Un año más tarde, en 1994, se crea la segunda unidad de cribado dependiente del departamento de Salud de La Plana con una población diana de 25.497 mujeres.

Para la realización de este estudio se han reclutado en una primera fase las 1.516 mujeres diagnosticadas de cáncer de mama en la provincia de Castellón en el periodo de tiempo comprendido entre Octubre de 2006 y Noviembre de 2013. La técnica OSNA para el estudio del ganglio centinela se introdujo en ambos centros hospitalarios a partir del año 2009.

Tras la revisión de todas las historias clínicas se han seleccionado únicamente aquellas pacientes con confirmación histopatológica de carcinoma *in situ*. La revisión de las historias clínicas se ha realizado con carácter retrospectivo. Se han analizado pacientes procedentes del Hospital General y del Consorcio Hospitalario Provincial de Castellón dado que ambos centros son referencia para pacientes procedentes de las Unidades de Cribado de Cáncer de Mama. Estas unidades incluyen también a las pacientes procedentes del Hospital de La Plana y el Hospital Comarcal de Vinaroz.

Un total de 117 pacientes con carcinoma *in situ* de mama fueron identificadas. No se solicitó consentimiento informado a las pacientes tal y como se recoge en el apartado de consideraciones éticas. Se obtuvo la autorización del Comité de Ensayos e Investigación Clínica (CEIC) del Consorcio Hospitalario Provincial de Castellón (Anexo 1).

Las pacientes seleccionadas cumplían los criterios de inclusión y exclusión previamente establecidos:

➤ **Criterios de inclusión**

- Pacientes con carcinoma *in situ* confirmado histopatológicamente en el espécimen quirúrgico
- Pacientes sometidas a biopsia selectiva del ganglio centinela
- Pacientes en las que no se haya realizado biopsia del ganglio centinela pero presenten carcinoma *in situ* confirmado histopatológicamente

➤ **Criterios de exclusión**

- Ausencia de informe anatomopatológico de la intervención quirúrgica
- Pacientes en las que el análisis definitivo de la pieza quirúrgica pusiera de manifiesto la presencia de microinvasión o componente invasivo
- Carcinoma de localización bilateral
- Enfermedad de Paget
- Carcinoma ductal infiltrante
- Carcinoma lobulillar *in situ*
- Carcinoma de mama infiltrante y sincrónico en la mama contralateral
- Antecedente de cáncer de mama

Un total de 109 pacientes fueron incluidas en el estudio (tabla 2). De las 117 pacientes iniciales 8 fueron excluidas. En 3 de ellas no se obtuvo informe anatomopatológico de la intervención quirúrgica. Otra paciente fue diagnosticada de carcinoma lobulillar. En dos pacientes se objetivó presencia de componente invasivo y otras dos presentaron carcinoma de mama bilateral.

	Número de pacientes	Porcentaje
Presentación clínica		
- Mamografía	74	67,9%
- Nódulo palpable	20	18,3%
- Desconocido	15	13,8%
Tipo lesión radiológica		
- Microcalcificaciones	66	60,6%
- Nódulo palpable	25	22,9%
- Desconocido	18	16,5%
Método diagnóstico		
- Biopsia con aguja gruesa	55	50,5%
- Biopsia excisional	53	48,6%
Grado histológico		
- Grado 3	46	42,2%
- Grado 2	29	26,6%
- Grado 1	14	12,8%
- Desconocido	20	18,3%
Presencia de comedonecrosis		
- Si	68	62,4%
- No	31	28,4%
Receptores hormonales		
- Rc estrógenos	79	72,5%
- Rc progesterona	56	51,4%
- Desconocidos	11	10,1%
Expresión factor crecimiento epidérmico humano (HER-2)		
- Si	21	19,3%
- No	27	24,8%
- Desconocido	61	56%
Tipo cirugía		
- Cirugía conservadora	94	86,2%
- Mastectomía	15	13,8%

Tabla 2: Características clínico-patológicas de las pacientes (n=109)

III.2. Elaboración de la base de datos

Se han incluido las siguientes variables:

III.2.1. Variables relacionadas con la población a estudio

- **Hospital de referencia:** Se trata de una variable cualitativa nominal donde se incluyen el Hospital General y el Hospital Provincial de Castellón.

El Hospital General de Castellón es el principal centro de referencia del Departamento de Salud de Castellón así como de los departamentos del Hospital Comarcal de Vinaroz y el Hospital de La Plana. De él depende también el Centro de Especialidades Jaime I. Dotado con un total de 574 camas dispone de prácticamente todas las especialidades médico-quirúrgicas a excepción de oncología médica y radioterápica.

El Consorcio Hospitalario Provincial de Castellón es un hospital adscrito a la Diputación de Castellón inaugurado en el año 1907. Alberga el Instituto Oncológico “Dr. Vicente Altava” y es el centro de referencia para pacientes oncológicos de la provincia de Castellón. También dispone de algunas especialidades médico-quirúrgicas (urología, cirugía general, radiología, cardiología, medicina digestiva, etc...) que dan soporte a la oncología y algunas de ellas disponen de cupos propios.

- **Edad al diagnóstico:** Variable cuantitativa discreta que engloba la edad en años para las pacientes incluidas en el momento del diagnóstico.

III.2.2. Variables relacionadas con la presentación y diagnóstico

- **Forma de presentación:** Variable cualitativa nominal que circunscribe la forma de presentación clínica o radiológica.
- **Tipo de imagen radiológica:** Variable cualitativa nominal que engloba tres categorías: microcalcificaciones, nódulo o nódulo más microcalcificaciones.
-

- **Método diagnóstico empleado:** Se trata de una variable cualitativa nominal en la que se incluye la biopsia con aguja gruesa o biopsia quirúrgica.
- **Categoría radiológica BIRADS:** Variable cuantitativa continua que establece 6 categorías en función de la probabilidad de malignidad de las lesiones radiológicas.

III.2.3. Variables relacionadas con las características histopatológicas del tumor

- **Tipo histológico:** Variable cualitativa nominal que incluye como única opción posible el carcinoma *in situ*.
- **Grado histológico:** Variable cualitativa nominal que engloba tres grados dependiendo del grado de diferenciación del tumor.
- **Receptores hormonales de estrógenos y progesterona:** Variable cualitativa nominal con tres categorías posibles; receptores positivos, negativos o desconocidos.
- **Factor de crecimiento epidérmico humano (HER-2):** Variable cualitativa nominal en la que se analiza su sobreexpresión con tres categorías.
- **Multicentricidad o multifocalidad:** Variable cualitativa dicotómica.
- **Comedonecrosis:** Variable cualitativa dicotómica.
- **Tamaño tumoral:** Variable cuantitativa continua expresada en milímetros.
- **Índice de proliferación celular (Ki 67):** Variable cuantitativa discreta que reúne tres categorías: menor del 5%, entre el 5 y el 20% y mayor del 20%.

III.2.4. Variables relacionadas con el tratamiento

- **Tipo de cirugía:** Variable cualitativa nominal en la que se incluye la cirugía conservadora y la mastectomía.

III.3. Metodología estadística

A partir de la información obtenida retrospectivamente de las 109 pacientes con carcinoma *in situ* de mama incluidas en el estudio, se ha procedido al análisis estadístico de los mismos utilizando el programa SPSS Statistics® versión 20 de IBM®. Se ha realizado un análisis estadístico descriptivo y un análisis estadístico inferencial.

➤ **Análisis estadístico descriptivo**

El principal objetivo de este análisis ha sido resumir y organizar toda la información obtenida de las diferentes variables incluidas en el estudio así como su representación gráfica.

Las variables cuantitativas se expresaron como media con su desviación estándar (DE) y/o intervalo de confianza del 95% (IC 95%) así como mediana y rango. Las variables cualitativas se expresaron como número total y porcentaje.

Tanto las variables cualitativas y cuantitativas discretas se agruparon en tablas de frecuencia y se representaron gráficamente utilizando diagramas de sectores y de barras. Las variables cuantitativas continuas lo hicieron a través de histogramas utilizando medidas de tendencia central y dispersión.

➤ **Análisis estadístico inferencial**

El objetivo principal de este tipo de análisis es poder establecer conclusiones científicas en términos probabilísticos asumiendo diferentes niveles de error sobre la población objeto de estudio. Como nivel de significación estadística se seleccionó un valor de $p < 0,05$.

Dentro de este análisis cabe destacar:

- **Estudio de normalidad**

Se realizó con cada una de las variables cuantitativas continuas incluidas en el estudio. Pretende determinar si las diferentes variables se comportan de acuerdo con la distribución normal. Se emplearon dos tipos de pruebas; la de

Kolmogorov-Smirnov y la de Shapiro-Wilk aceptando como normalidad cuando el valor de la p fuera inferior o igual a 0,5.

- **Estudio de asociación**

Se realizó con todas aquellas variables cualitativas con la finalidad de poder detectar y establecer la posible asociación entre cada una de ellas así como la necesidad de realización de la biopsia selectiva del ganglio centinela por elevada probabilidad de afectación del mismo. Previa realización de tablas de contingencia de $m \times n$ (2 x2 o 3x3 o 4x3) se realizó el contraste de hipótesis o test de Chi-cuadrado de Pearson con la corrección de Yates. En el caso de aquellas variables donde dicho test no era aplicable se realizó el Test de Fisher. Se aceptó asociación cuando el valor de la p era inferior o igual a 0,05.

- **Estudio comparativo**

Se realizó con cada una de las variables cuantitativas, continuas y discretas con la finalidad de determinar la posible existencia de diferencias en la centralización entre las muestras con afectación y sin afectación axilar. En el caso de aquellas variables que seguían una distribución normal se utilizó el test paramétrico de la T- Student para muestras independientes. Para aquellas que no seguían una distribución normal, la comparación se realizó a través del test no paramétrico de Mann-Whitney. En ambos casos se aceptó diferencia cuando el valor de p era inferior o igual a 0,05.

Cuando las diferencias en la centralización se realizaron entre más de 2 muestras se hizo uso de la prueba paramétrica del análisis de la varianza (ANOVA) en aquellas variables con distribución normal y de la prueba no paramétrica de Kruskal- Wallis en aquellos casos de no normalidad.

III.4. Procedimiento para la realización de la biopsia selectiva del ganglio centinela

Las pacientes ideales para la realización de esta técnica son pacientes con tumor palpable en las que únicamente se ha realizado biopsia con aguja gruesa, tumores infiltrantes y N0. En pacientes ya intervenidas la inyección se realiza dentro de las paredes de la cavidad.

1. Preparación del paciente

El día antes de la intervención la paciente acude al Servicio de Medicina Nuclear del Consorcio Hospitalario Provincial de Castellón para la inyección del radiotrazador previa firma del consentimiento informado. El radiofármaco empleado es el nanocoloide de albúmina humana- Tc99m (Nanocoll®) con un diámetro medio de partículas coloidales de ± 80 nm.

2. Preparación del procedimiento

1. En Servicio de Medicina Nuclear (1º y 2º sólo en el caso de lesiones palpables):

- 1º) Localización de la lesión y del punto de inyección por palpación mamaria.
- 2º) Administración intratumoral del radiofármaco* (0,5 a 3 mCi de ^{99m}Tc -nanocoloide de albúmina en un volumen de 0,2 a 0,4 ml).
- 3º) Obtención de imágenes gammagráficas para verificar la correcta administración y distribución del radiofármaco así como su migración linfática visualizando posibles ganglios linfáticos "en tránsito". Adquisición de imágenes inmediatamente, a los 60 y 90 min en proyecciones anterior y lateral con el paciente en decúbito marcando el contorno del paciente con un puntero de ^{99m}Tc (figura 1).

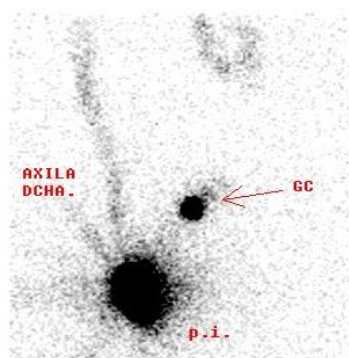
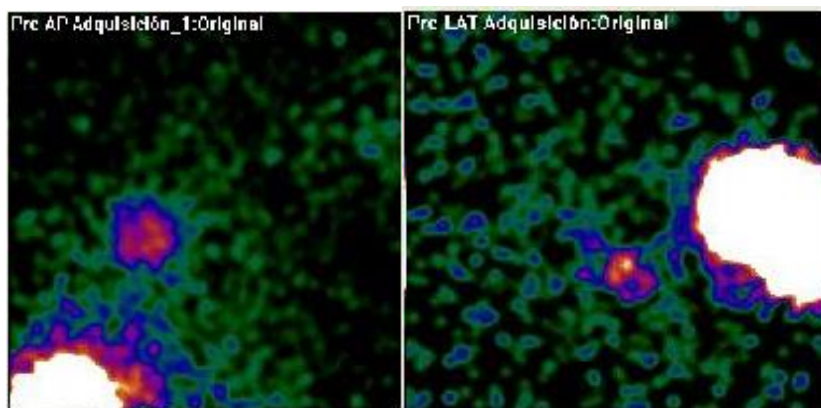


Figura 1. Imágenes gammagráficas para verificar la correcta administración y distribución del radiofármaco así como su migración linfática (Cortesía del Dr. Francisco Romero).

2. En antesala de quirófano:

Verificación de la lesión y del GC con gammacámara portátil. Adquisición de imágenes en proyecciones anterior y lateral con la paciente en decúbito supino. Marcaje del contorno de la paciente con un puntero de ^{99m}Tc marcando con tinta la localización del GC sobre la piel (figuras 2 y 3).



Figuras 2 y 3. Proyecciones anterior y lateral para verificación de la lesión y ganglio centinela (Cortesía del Dr. Francisco Romero).

3. En quirófano:

1º) Establecer lugar de incisión para exéresis del GC (figura 4).



Figura 4. Exéresis del ganglio centinela
(Cortesía del Dr. Francisco Romero).

2º) Verificación *ex vivo* del GC (figura 5)



Figura 5. Verificación "ex vivo" del ganglio centinela
(Cortesía del Dr. Francisco Romero).

3º) Valoración del "lecho quirúrgico".

4º) Establecer lugar de incisión para resección tumoral.

5º) Verificación *ex vivo* de "la pieza tumoral" y comprobación de margen de seguridad (mayor de 1cm.).

6º) Valoración del "lecho quirúrgico " (figura 6).

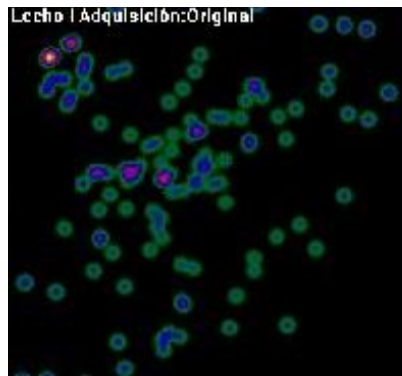


Figura 6. Una vez extirpada la pieza tumoral se realiza valoración del lecho quirúrgico donde sólo debe identificarse actividad residual o "fondo" (Cortesía del Dr. Francisco Romero).

7º) Estudio anatomopatológico del tejido resecado

La técnica de elección para el análisis del ganglio centinela es el método OSNA (*One-step-nucleid-acid*). Es un método cuantitativo y cualitativo basado en la amplificación mediada por "bucles" del ARNm de la citoqueratina 19 (RT-LAMP) (153,156). La citoqueratina 19 es un marcador de células epiteliales que no se expresa en el tejido linfático normal. Es un procedimiento en tiempo real, a temperatura isoterma (65°C) y sin necesidad de purificar previamente el ARN.

La tecnología RT-LAMP utiliza 6 "primers" diferentes lo que le confiere alta especificidad (96-98%) a la técnica (159). Los colorantes o radiotrazadores utilizados en la identificación del ganglio centinela no afectan a la reacción OSNA .

El resultado obtenido es la correlación entre el número de células tumorales y el número de copias del ARNm de la CK19 (153,156,159). El punto de corte más bajo es el establecido, de forma estadística, respecto al número de copias obtenido en el análisis OSNA de los ganglios linfáticos normales. Para las macrometástasis, el punto de corte es el número de

copias de ARNm-CK19 expresado en un foco tumoral de 2 mm . (153,156,159).

Valores inferiores al punto de corte más bajo (< 250 copias ARNm-CK19) se consideran negativos. Valores comprendidos entre 250 y 5000 copias de ARNm-CK19 se corresponden con micrometástasis y valores superiores a las 5000 copias son macrometástasis (142) (159).

Entre las ventajas de esta técnica, frente a las técnicas histopatológicas clásicas, se encuentra su rapidez. Sus resultados están disponibles a los 30 minutos lo que permite su uso de forma intraoperatoria evitando así las reintervenciones y los efectos secundarios del vaciamiento axilar (142,159) (164). Otra de sus ventajas es que permite analizar la totalidad del ganglio así como congelar alícuotas del homogeneizado del ganglio -80° para futuros estudios (159).

Una de sus principales limitaciones es el 2% de tumores de mama con ausencia de expresión de la CK19 donde no se detectaría la presencia de metástasis (152). Por ello es necesario confirmar en la biopsia del tumor primario la expresión de CK19.

RESULTADOS

IV. RESULTADOS

Se han recogido los datos de las 109 mujeres diagnosticadas y tratadas de carcinoma ductal *in situ* en la provincia de Castellón. Las pacientes proceden en su mayoría del Hospital General y del Consorcio Hospitalario Provincial de Castellón. En ambos hospitales se incluyen las pacientes procedentes del Hospital Comarcal de Vinaroz y el Hospital de La Plana ya que el Hospital General es centro de referencia para ambos.

El Hospital General y el Consorcio reciben las pacientes diagnosticadas en las Unidades de Prevención de Cáncer de Mama (UPCM) de la provincia de Castellón. Las pacientes del Hospital de La Plana y aquellas pacientes del Hospital General y del Hospital Comarcal de Vinaroz que precisan de tratamiento oncológicos adyuvantes son remitidas al centro de referencia oncológico de la provincia de Castellón (Consorcio Hospitalario Provincial de Castellón).

El período de tiempo analizado abarca desde Octubre de 2006 hasta Noviembre de 2013. La técnica del ganglio centinela mediante el método OSNA se estableció a partir del año 2007 en el Hospital Provincial y, a partir del año 2009, en el Hospital General.

Las pacientes analizadas cumplían los criterios de inclusión y exclusión previamente establecidos en el apartado III de pacientes y método.

IV.1. Análisis de las variables relacionadas con la población a estudio

- **Hospital de referencia**

La provincia de Castellón cuenta con 601.669 habitantes de los que 300.707 son mujeres (50%) según datos de la *Conselleria* de Economía, Turismo, Industria y Ocupación del 2014.

El 77,1% de las pacientes estudiadas procedían del Consorcio Hospitalario Provincial de Castellón. El 22,9% pertenecían al Hospital General de Castellón (figura 1).

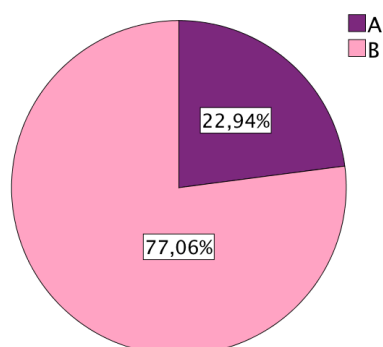


Figura 1. Porcentaje de pacientes procedentes de ambos hospitales

Ambos centros hospitalarios reciben a pacientes procedentes de las tres Unidades de Prevención de Cáncer de Mama de Castellón y provincia (Castellón 1, Castellón AECC y Vinaroz). En 2012, un total de 13.348 mujeres acudieron a los programas de cribado según datos recogidos en el Programa de Prevención de Cáncer de Mama de la Comunidad Valenciana 2012 (4).

- **Edad al diagnóstico**

La edad media de las pacientes incluidas en el estudio ha sido de 56,6 años (rango 33-79 años) con una desviación estándar de 10,89. La mediana obtenida ha sido de 58 años (figuras 2a y 2b).

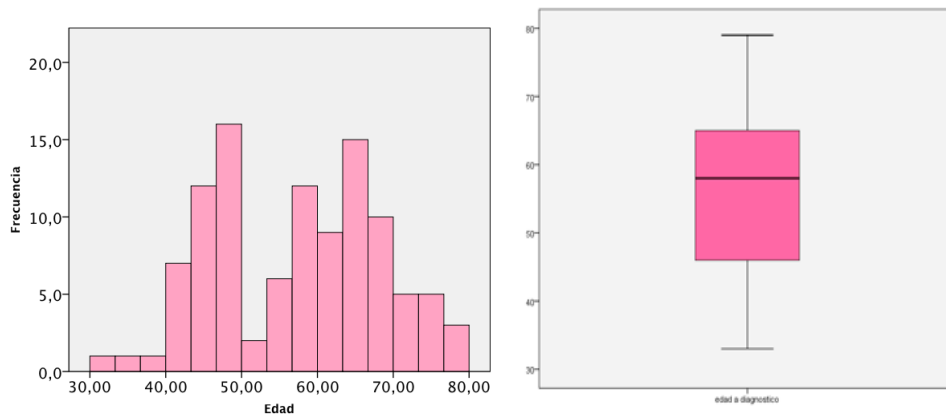


Figura 2a y 2b. Gráfico de barras y diagrama de caja con edad al diagnóstico

En la muestra estudiada se observan dos picos de incidencia en el diagnóstico de CDIS (figura 2a). El primero en la 5ª década de la vida (entre los 40 y los 50 años) y el segundo en la 7ª década de la vida (entre los 60 y los 70 años).

La edad al diagnóstico de distribuye de manera amplia dado que entre los 45 y los 65 años se localiza el 50% de la muestra. El resto de pacientes se encuentra disperso por encima y por debajo de estos valores (figura 2b).

IV.2. Análisis de las variables relacionadas con la presentación y diagnóstico

- **Presentación inicial de la enfermedad**

Dado que la mayor parte de nuestras pacientes proceden de las Unidades de Prevención de Cáncer de Mama (UPCM) no sorprende comprobar que el diagnóstico ha sido principalmente radiológico (67,9%) (figura 3).

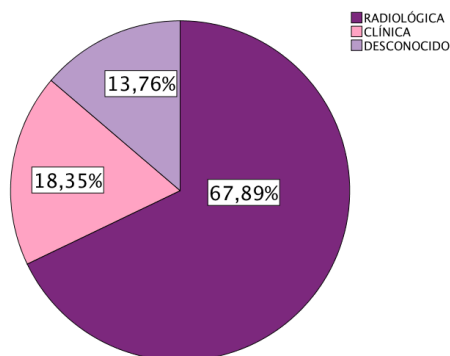


Figura 3. Porcentajes de la forma de presentación de la enfermedad

Las microcalcificaciones han sido la lesión radiológica detectada con mayor frecuencia (60,6%) (figura 4) y hemos constatado un porcentaje elevado en que no estaba referenciada la imagen radiológica en la historia clínica.

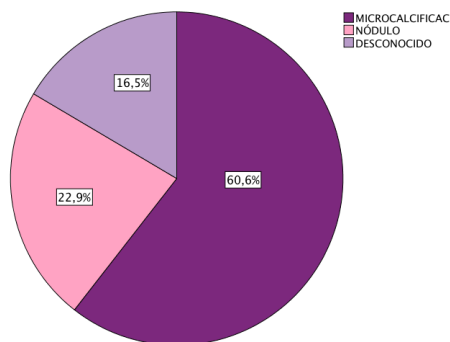


Figura 4. Porcentajes tipo de lesión radiológica

A pesar de su procedencia, sólo hemos encontrado registrada en las historias clínicas revisadas la puntuación BIRADS de 13 pacientes (8 pacientes BIRADS 4, 3 pacientes BIRADS 5 y 2 pacientes BIRADS 6).

La presentación inicial de la enfermedad (clínica y/o radiológica) obtuvo una asociación en el límite de la significación estadística ($p=0,055$) con el hospital de referencia. Esto podría ser debido a las diferencias existentes en el tamaño muestral dado que ambos centros hospitalarios reciben de forma sistemática a las pacientes procedentes de los programas de cribado (figura 5).

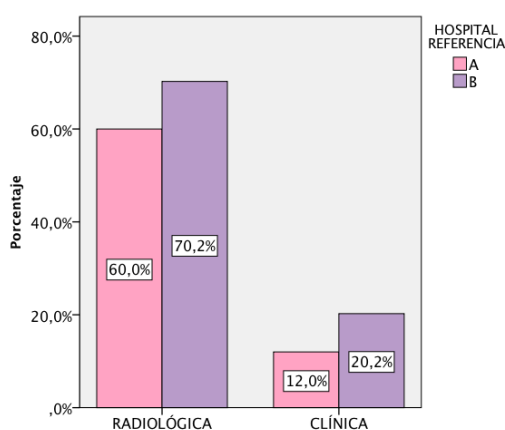


Figura 5: Presentación inicial de la enfermedad según el hospital de referencia

La mayor parte de las pacientes son remitidas desde las unidades de diagnóstico precoz. A pesar de ello, en 20 de las pacientes el diagnóstico se realizó de forma clínica. Esto puede ser atribuible a la edad de dichas pacientes; 4 de ellas han sido menores de 40 años y 5 mayores de 70 años, por lo que se encuentran fuera del marco de los programas de cribado.

En la muestra estudiada, la forma de presentación clínica no se ha asociado de forma estadísticamente significativa ($p=0,316$) con la edad al diagnóstico (figura 6).

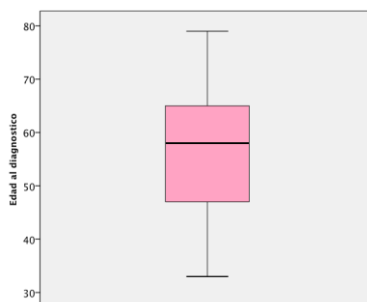


Figura 6: Edad media (años) para presentación clínica

Otra de las causas que podría justificar la presentación clínica en estos tumores es la existencia de un gran tamaño tumoral. El tamaño tumoral medio en este subgrupo de pacientes ha sido de 16 mm (rango 6-34mm) mientras que en los tumores detectados radiológicamente ha sido de 17,7 mm. No se ha detectado asociación significativa ($p=0,342$) entre ambas variables (figura 7).

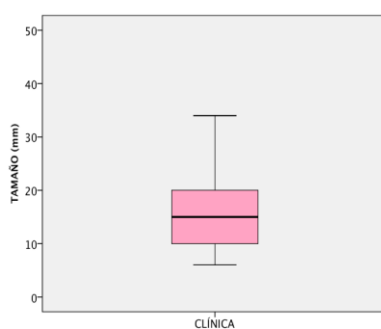


Figura 7: Tamaño tumoral medio (mm) en presentación clínica

- **Técnica diagnóstica**

En un 50,9% de las pacientes el diagnóstico se realizó con biopsia de aguja gruesa. La biopsia quirúrgica se empleó en el 48,6% restante (figura 8).

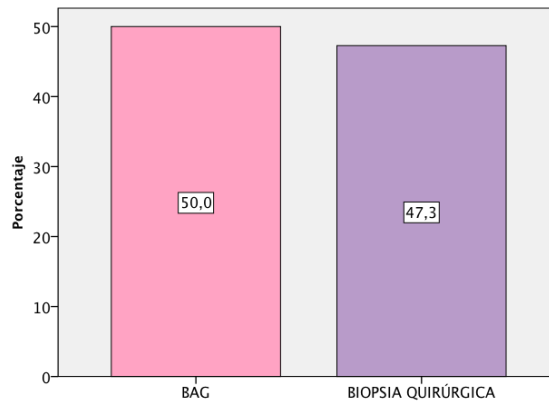


Figura 8. Técnica diagnóstica empleada

Un 79,2% de las biopsias quirúrgicas se realizaron en el Hospital B y el 21% en el Hospital A. Al analizar las tasas de realización por años, la mayor parte de las biopsias quirúrgicas se realizaron entre los años 2007 y 2010. Su uso decrece a partir del año 2011 (figura 9).

La biopsia con aguja gruesa se realizó de forma mayoritaria (75%) en el Hospital B. Al contrario de lo que sucede con la biopsia quirúrgica, se observa un aumento en la realización de esta técnica a partir del año 2011 (figura 9).

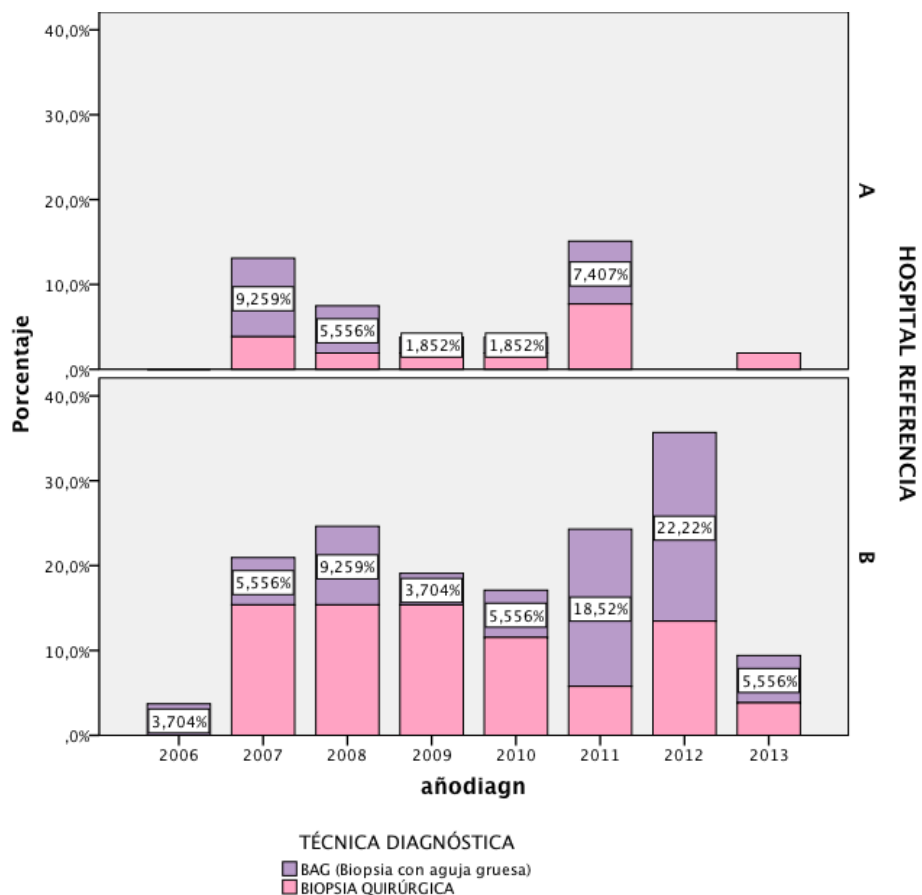


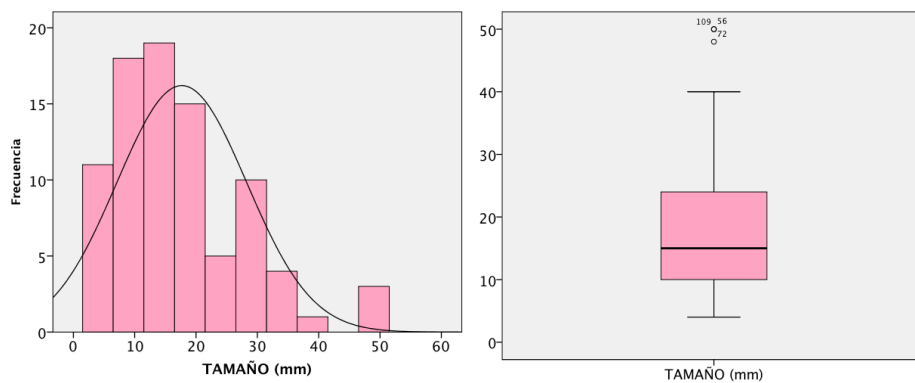
Figura 9: Tasa de realización de BAG y biopsia quirúrgica por hospital y año

Todas las pacientes en las que el diagnóstico se realizó a través de biopsia con aguja gruesa fueron intervenidas posteriormente. Casi la mitad de las pacientes (47,1%) diagnosticadas mediante biopsia quirúrgica precisaron de una segunda intervención. Esto ha ocasionado una sobrecarga de quirófano ya que las pacientes han precisado más recursos hospitalarios. Aunque este aspecto no se ha evaluado en este trabajo, se debe tener en cuenta con la finalidad de evitar los sobrecostes y sobretratamientos de las pacientes. La cirugía conservadora fue la técnica quirúrgica empleada con mayor frecuencia en ambos casos.

IV.3. Análisis de las variables relacionadas con las características del tumor

- **Tamaño tumoral**

El tamaño tumoral medio obtenido en el análisis histopatológico de las piezas quirúrgicas ha sido de 17,6 mm con una desviación estándar de 10,58. La mediana ha sido de 15 con un rango comprendido entre 0,4 y 5 cm.



Figuras 10a y 10b. Gráfico de barras y diagrama de caja representativo del tamaño tumoral (mm).

La mayor parte de las muestras analizadas presentan tumores de tamaño ≤ 3 cm (figura 10a) debido a que la gran parte de los diagnósticos se han realizado en las unidades de cribado. Esto pone de manifiesto la efectividad de los programas de diagnóstico precoz para el cáncer de mama en la provincia de Castellón, ya que la gran mayoría de los tumores son detectados en estadios iniciales. Sólo tres pacientes presentan un tamaño muy superior a la media (figura 10b).

- **Grado histológico**

El grado histológico es uno de los factores descritos en la literatura y establecidos por el Consenso Español de Senología y Patología Mamaria para la realización de la biopsia selectiva del ganglio centinela en CDIS. El grado histológico se determinó en un 81,6% de las piezas extirpadas. Destaca el elevado porcentaje de tumores (42,2%) donde el análisis histopatológico del espécimen quirúrgico reveló la presencia de alto grado histológico (figura 11).

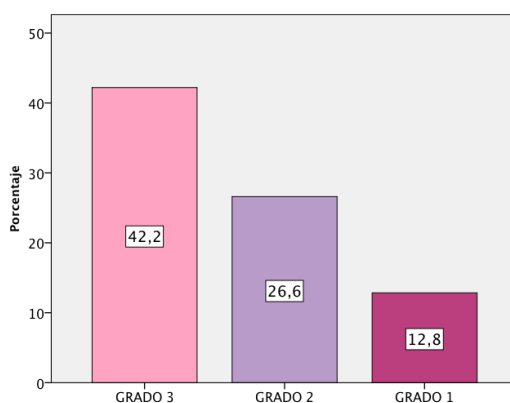


Figura 11: Grado histológico de la muestra

- **Presencia de comedonecrosis**

La presencia de comedonecrosis se evidenció en un 62,4% de los tumores analizados (figura 12). La comedonecrosis se correlaciona con el hallazgo de alto grado histológico. En un 37,6% de los tumores con comedonecrosis se detectó también la presencia de alto grado histológico observándose una asociación estadísticamente significativa ($p < 0,010$).

La presencia de comedonecrosis en el tumor es otro de los factores de establecido por el consenso para la realización de la biopsia selectiva del ganglio centinela.

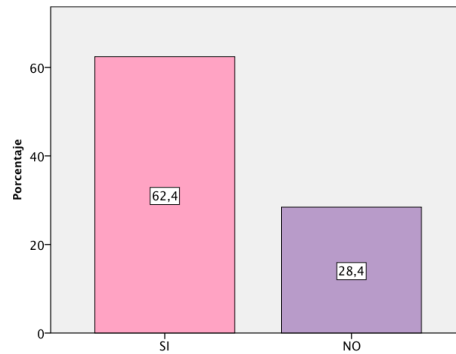


Figura 12. Presencia de comedonecrosis en la muestra

- **Determinación de los receptores hormonales**

- **Receptores hormonales de estrógenos**

Los receptores de estrógenos se determinaron en un 88% de la muestra resultando positivos en un 72,4% de las pacientes (figura 14).

- **Receptores hormonales de progesterona**

Los receptores de progesterona se determinaron en un 84,3% de las pacientes. Un 51,3% obtuvieron un resultado positivo (figura 15).

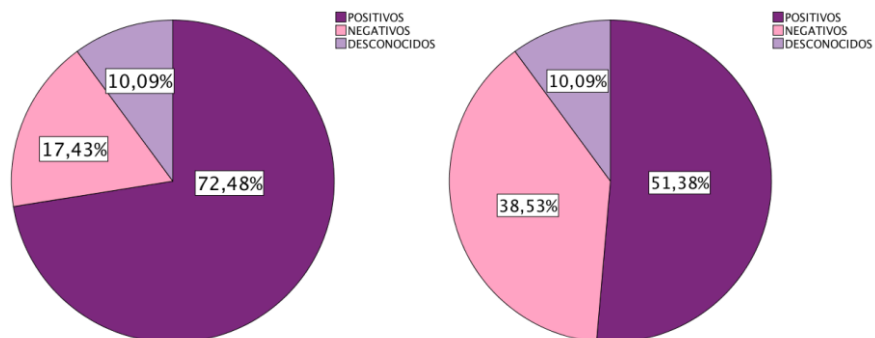


Fig. 14: Porcentaje receptores de estrógenos **Fig. 15:** Porcentaje receptores de progesterona

- **Factor de crecimiento epidérmico humano (HER-2)**

El factor de crecimiento epidérmico humano (HER-2) no se determina de forma rutinaria en CDIS. Sin embargo, se ha analizado en un 44% de las mujeres incluidas en el análisis detectándose sobreexpresión en un 19,3% (figura 16).

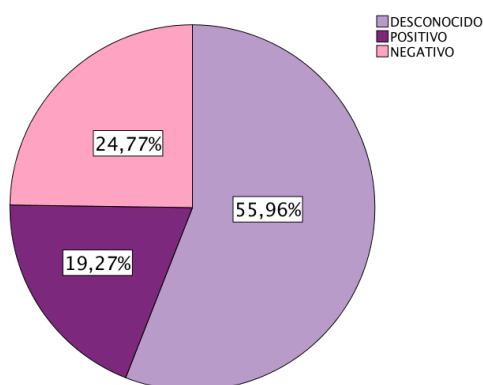


Figura 16: Porcentajes factor de crecimiento epidérmico humano (HER-2)

Aunque no es criterio para su realización, en un 85% (n=59) de las pacientes que presentaron sobreexpresión de HER-2 se realizó biopsia selectiva del ganglio centinela. En 1 de ellas el resultado ha sido positivo para macrometástasis. Otras 2 pacientes presentaron micrometástasis y otra células tumorales aisladas.

La sobreexpresión de HER-2 obtuvo una asociación estadísticamente significativa ($p=0,020$) con el resultado obtenido en el ganglio centinela (figura 17) en la población de este estudio.

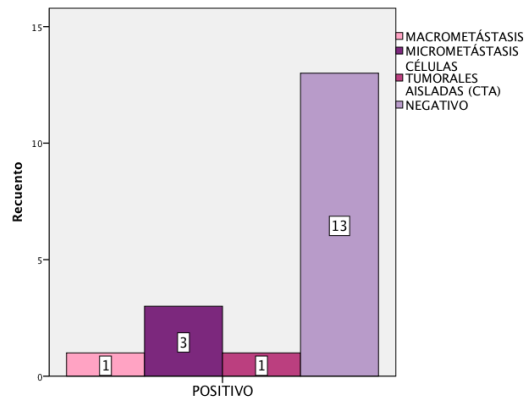


Figura 17. Resultados BSGC en pacientes con sobreexpresión de HER-2

- **Índice de proliferación celular (Ki67)**

El índice de proliferación celular se analizó en un 52,3% de la muestra. Un 11% de las pacientes presentaban un índice de proliferación celular elevado (Ki 67 > 20%) y en un 21,1% (n=25) el índice de proliferación celular fue menor del 5% (figura 18).

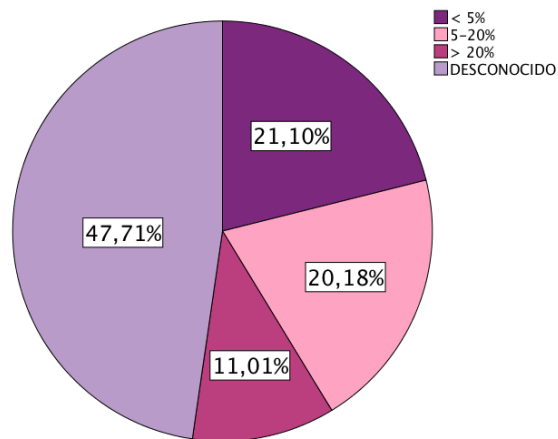


Figura 18. Porcentajes referentes al índice de proliferación celular (KI 67)

Al igual que sucede con HER-2 el análisis del índice de proliferación celular no se estudia de forma habitual en las biopsias de CDIS. En el 90% (n=10) de las pacientes con índices de proliferación

RESULTADOS

celular elevado se ha realizado biopsia selectiva del ganglio centinela. En un 20% (n=2) el ganglio resultó positivo para macrometástasis. En otra paciente se encontró micrometástasis.

Un índice de proliferación celular elevado obtuvo una asociación estadísticamente significativa ($p < 0,01$) con el resultado obtenido en la biopsia selectiva del ganglio centinela (figura 19).

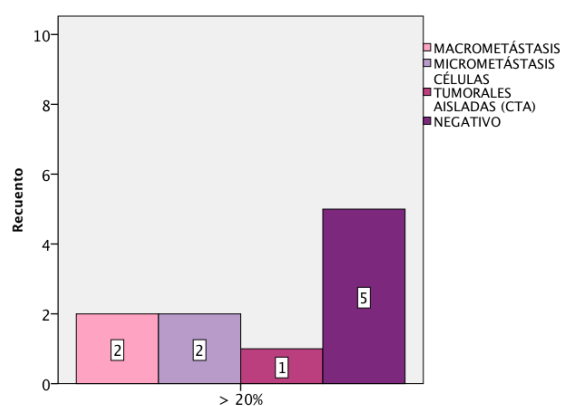


Figura 19. Resultados BSGC para elevado índice de proliferación celular (Ki 67)

IV.4. Análisis de las variables relacionadas con el tratamiento

- **Tratamiento quirúrgico**

La cirugía conservadora se ha realizado en el 86,2% de nuestras pacientes siendo la opción de tratamiento quirúrgico más frecuente (figura 20).

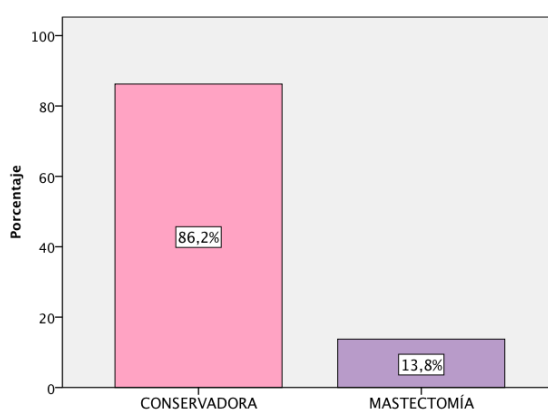


Figura 20: Tratamiento quirúrgico

En el análisis, el tratamiento quirúrgico ha presentado diferencias en función del tamaño tumoral y el hospital de referencia. La media de tamaño tumoral para cirugía conservadora en el hospital A ha sido de 16,45 mm y de 17,25 mm en el hospital B, sin observarse diferencias estadísticamente significativas ($p=0,630$) (figura 20).

El tamaño tumoral medio en las mastectomías ha sido de 25,10 mm en el hospital A y de 43,50 mm en el hospital B. No se han observado diferencias estadísticamente significativas ($p=0,771$) (figura 21). Esto probablemente puede ser debido al bajo número de pacientes de cada subgrupo.

RESULTADOS

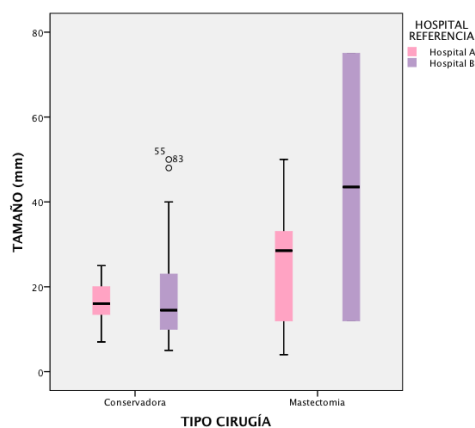


Figura 21: Tratamiento quirúrgico en función del tamaño y hospital de referencia

En un 46,8% de las pacientes sometidas a cirugía conservadora se ha realizado BSGC. El ganglio centinela ha resultado positivo para macrometástasis en 1 de ellas. En otras dos pacientes se detectaron micrometástasis y células tumorales aisladas en otra paciente (figura 22a).

En 14 de las 15 pacientes sometidas a mastectomía (93%) se ha realizado ganglio centinela. En 1 de ellas el resultado ha sido positivo. En otras 3 pacientes se evidenciaron micrometástasis y células tumorales aisladas en otra paciente (figura 22b).

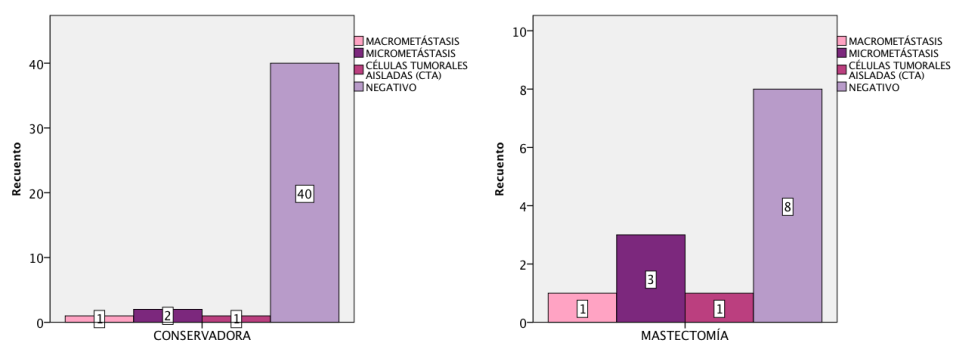


Figura 22 a y b: Resultado de la BSGC en cirugía conservadora y mastectomía

El resultado obtenido en la biopsia selectiva del ganglio centinela alcanzó una asociación estadísticamente significativa ($p < 0,01$) con el tratamiento quirúrgico realizado (conservadora o mastectomía). Esto puede estar en relación con elevado porcentaje de cirugías conservadoras en nuestra muestra, así como con una elevada tasa de realización del ganglio centinela en pacientes candidatas a mastectomía, tal y como recomiendan las guías clínicas y el consenso español.

IV.5. Análisis de las variables relacionadas con la biopsia selectiva del ganglio centinela

- **Biopsia selectiva del ganglio centinela (BSGC)**

En este trabajo hemos aplicado los criterios de los consensos de 2007 y 2014 a la muestra estudiada.

El resultado del ganglio centinela se ha considerado positivo si se detectan macrometástasis, y negativo, si se describe la presencia de micrometástasis y/o células tumorales aisladas. Desde el Comité de Patología Mamaria de Castellón se acordó la realización de linfadenectomía axilar en aquellas pacientes con ganglio centinela positivo para macrometástasis. En aquellas pacientes con micrometástasis no se consideró la realización de vaciamiento axilar en el contexto de CDIS.

- **Tamaño tumoral ≥ 4 cm (Consenso 2007)**

En 3 de las 6 pacientes que presentaron un tamaño ≥ 4 cm en el análisis histopatológico definitivo de la pieza quirúrgica, se realizó BSGC. En una paciente se detectaron micrometástasis y en otra células tumorales aisladas (figura 23). El rendimiento obtenido ha sido del 66,6%.

Sin embargo, el bajo número de pacientes con tamaño tumoral ≥ 4 cm nos impide establecer ninguna conclusión.

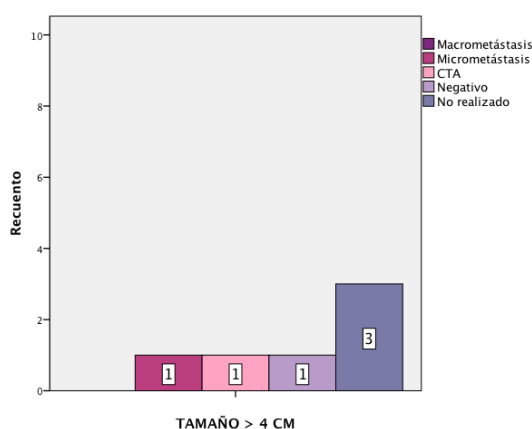


Figura 23: Resultado del ganglio centinela en tumores mayores o iguales a 4 cm

El tamaño tumoral ≥ 4 cm presenta una asociación en el límite de la asociación estadística con el resultado obtenido en la biopsia selectiva del ganglio centinela ($p=0,051$).

Nº paciente	Tamaño tumoral ≥ 4 cm	Realización BSGC	Resultado AP BSGC
11	SI	SI	Negativo
29	SI	NO	
44	SI	SI	CTA
54	SI	NO	
74	SI	SI	Micrometástasis
82	SI	NO	

- **Tamaño tumoral mayor o igual a 3 cm** (Consenso 2014)

Un total de 17 pacientes (15,6%) presentaban tumores de tamaño mayor o igual a 3 cm.

La biopsia selectiva del ganglio centinela se realizó en 7 pacientes (41%), de las cuales en una de ellas se evidenciaron micrometástasis. La otra paciente presentó células tumorales aisladas (figura 24).

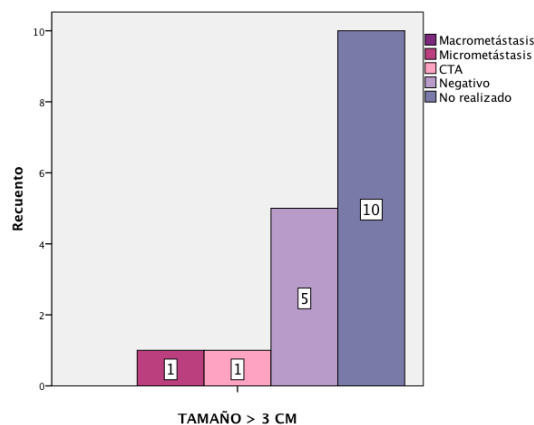


Figura 24: Resultado del ganglio centinela en tumores mayores o iguales a 3 cm

RESULTADOS

Nº Paciente	Tamaño tumoral ≥3 cm	Realización BSGC	Resultado AP BSGC
7	SI	SI	Negativo
11	SI	SI	Negativo
20	SI	NO	
27	SI	SI	Negativo
29	SI	NO	
44	SI	SI	CTA
48	SI	SI	Negativo
54	SI	NO	
61	SI	SI	Negativo
65	SI	NO	
66	SI	NO	
74	SI	SI	Micrometástasis
82	SI	NO	
86	SI	NO	
92	SI	NO	
102	SI	NO	
103	SI	NO	

La existencia de un tamaño tumoral ≥ 3 cm no se ha asociado de forma estadísticamente significativa ($p=0,473$) con el resultado obtenido en la biopsia del ganglio centinela.

El resultado obtenido del ganglio centinela en las pacientes con tamaño tumoral mayor o igual a 3 y 4 cm no modifica la actitud quirúrgica sobre la axila, ya que en ambos subgrupos se detectaron micrometástasis. De acuerdo con las recomendaciones establecidas desde el Comité de Patología Mamaria de Castellón, la linfadenectomía axilar no sería necesaria en pacientes con presencia de micrometástasis en la biopsia del ganglio centinela.

- **Alto grado histológico (Grado 3)**

La presencia de alto grado histológico se observó en un 42,2% de los tumores analizados. En un 61% (n=28) de las pacientes que presentaron tumores grado 3 se realizó biopsia selectiva del ganglio centinela.

El ganglio centinela evidenció la presencia de micrometástasis en 3 pacientes mientras que en otras dos pacientes se describieron células tumorales aisladas (figura 25).

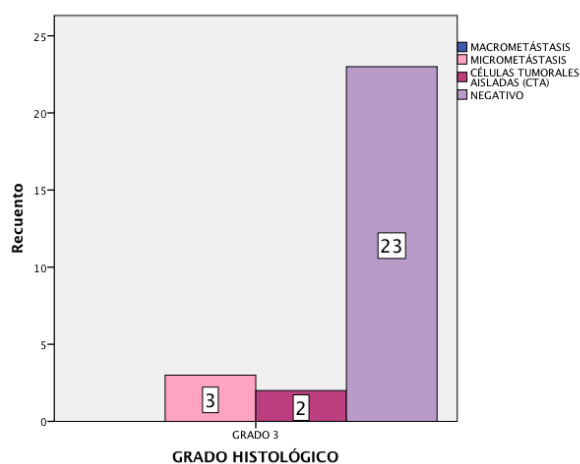


Figura 25: Resultado del ganglio centinela en tumores de alto grado histológico

Un 69,5% de las pacientes con tumores alto grado histológico pertenecían al hospital B. El número de tumores grado 3 ha sido hasta tres veces superior en el hospital B que en el hospital A. Estas diferencias pueden ser atribuibles a las diferencias en el tamaño muestral. En la muestra analizada no se ha observado una asociación estadísticamente significativa ($p=0,2$) entre la presencia de alto grado histológico y el hospital de referencia.

En el análisis, la presencia de alto grado histológico alcanzó el límite de la significación estadística ($p=0,051$) con el resultado obtenido en el ganglio centinela.

El resultado obtenido en el ganglio centinela (micrometástasis) no modificó el manejo axilar en este subgrupo de pacientes.

- **Presencia de comedonecrosis**

La presencia de comedonecrosis se asocia a alto grado histológico. En el 63,2% de las pacientes (n=42) en las que se detectó presencia de comedonecrosis en el análisis histopatológico de la pieza quirúrgica se realizó biopsia selectiva del ganglio centinela. En una de ellas el resultado fue positivo (macrometástasis). Otras 4 pacientes presentaron micrometástasis y dos células tumorales aisladas (figura 26).

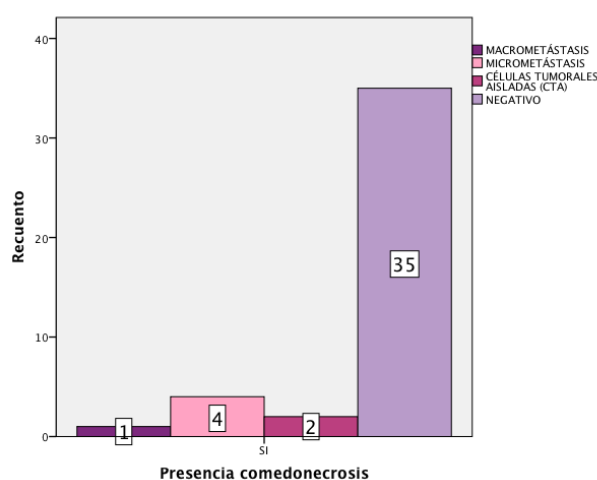


Figura 26: Resultado del ganglio centinela en tumores con presencia de comedonecrosis

En esta serie, la presencia de comedonecrosis guardaba una asociación estadísticamente significativa con el resultado obtenido en el ganglio centinela ($p < 0,001$). Esto puede estar en relación con el elevado porcentaje de tumores en los que se evidenció la presencia de comedonecrosis.

• **Pacientes candidatas a mastectomía**

En 14 de las 15 pacientes sometidas a mastectomía se realizó biopsia selectiva del ganglio centinela. En una de ellas el ganglio resultó positivo para macrometástasis mientras que en otras tres pacientes se describieron micrometástasis. Otra paciente presentó células tumorales aisladas (figura 27).

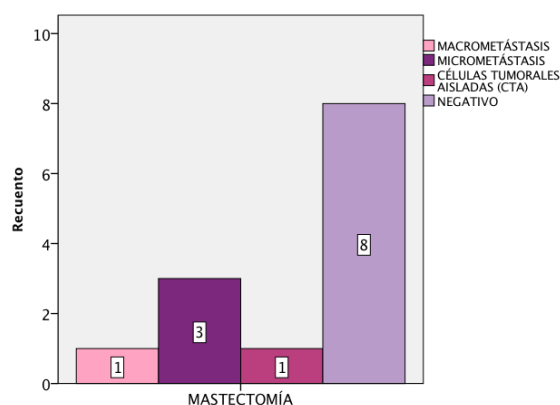


Figura 27: Resultado del ganglio centinela en pacientes candidatas a mastectomía

Nº Paciente	Candidatas mastectomía	Realización BSGC	Resultado AP BSGC
3	SI	SI	Macrometástasis
7	SI	SI	Negativo
8	SI	SI	Negativo
10	SI	SI	Negativo
11	SI	SI	Negativo
24	SI	SI	Negativo
25	SI	SI	Negativo
27	SI	SI	Negativo
34	SI	SI	Micrometástasis
40	SI	SI	Micrometástasis
43	SI	SI	Negativo
44	SI	SI	CTA
59	SI	SI	Desconocido
67	SI	NO	
74	SI	SI	Micrometástasis

En la paciente con macrometástasis en el ganglio centinela se completó el vaciamiento axilar posterior de acuerdo con las recomendaciones establecidas.

El número de mastectomías en el hospital A (n=11) ha sido superior al del hospital B (n=4). Sin embargo, el tamaño tumoral para mastectomía en el hospital A es inferior al del hospital B (25,10 vs 43,5 mm respectivamente). No se puede establecer el motivo de este resultado, ya que no consta en la historia clínica de las pacientes. Si se debe a la preferencia de la paciente o indicación del cirujano (figura 28).

	Hospital de referencia	
	A	B
Número de mastectomías	11	4
Tamaño tumoral medio (mm)	25,10	43,5

Fig.28: Tabla comparativa de mastectomías y tamaño tumoral medio por hospitales

Otra razón que puede justificar dichas discrepancias es la presencia de multicentricidad y multifocalidad. El número de tumores multicéntricos y multifocales es superior en el hospital A de forma significativa ($p=0,008$) (figura 29).

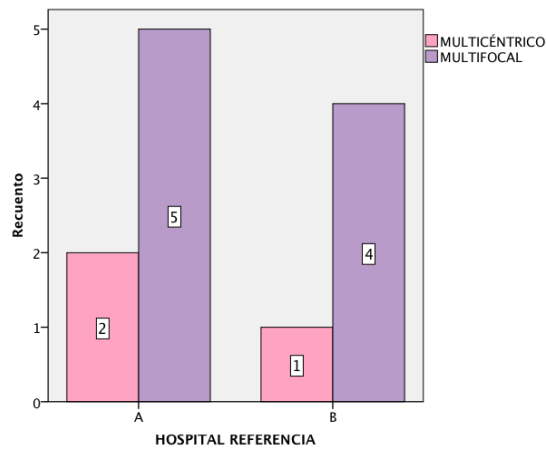


Fig. 29 : Relación de tumores multicéntricos /mutifocales y hospital de referencia

La mastectomía se ha realizado, de acuerdo con las recomendaciones, en 2 de los 3 tumores multicéntricos y en 4 de los 9 multifocales con significación estadística ($p < 0,01$).

El resultado de la biopsia del ganglio centinela obtuvo una asociación estadísticamente significativa ($p < 0,001$) con la variable mastectomía. Esto puede estar en relación con la elevada tasa de realización del ganglio centinela en las pacientes candidatas a mastectomía, tal y como recomiendan el consenso español y las guías clínicas internacionales.

- **Masa palpable al diagnóstico**

La biopsia selectiva del ganglio centinela se realizó en el 55% de las pacientes con presentación clínica del tumor. El resultado fue positivo en una de ellas (5%). En otras dos pacientes se detectaron micrometástasis (figura 30).

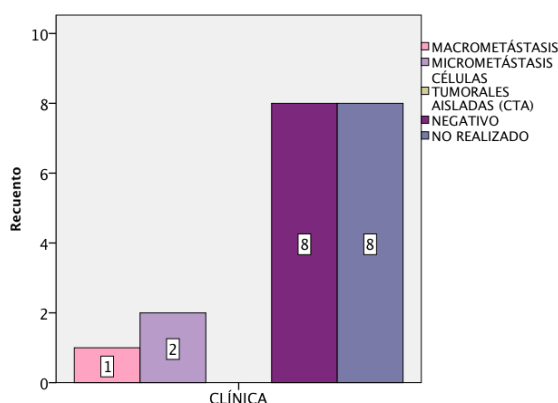


Figura 30: Resultado del ganglio centinela en pacientes con masa palpable al diagnóstico

En la paciente en la que se detectó la presencia de macrometástasis se realizó cirugía conservadora seguida de radioterapia adyuvante. La macrometástasis no originó modificaciones en el manejo axilar de esta paciente.

En aquellas pacientes que tuvieron una forma de presentación clínica no se observó una asociación estadísticamente significativa ($p=0,382$) con el resultado obtenido en la biopsia selectiva del ganglio centinela. Esto puede ser debido a que la mayor parte de las pacientes proceden de las unidades de cribado y por tanto el diagnóstico ha sido principalmente radiológico.

La forma de presentación clínica podría guardar relación con la edad al diagnóstico. Los programas de cribado abarcan a mujeres con edades comprendidas entre los 45 y los 69 años. Podría tratarse de pacientes

menores de 40 años o mayores de 70 años no incluidas de forma rutinaria en los programas de diagnóstico precoz. La edad media de este subgrupo de pacientes ha sido de 55 años (rango 35-79 años) sin observarse una asociación significativa ($p=0,316$) entre ambas variables.

Otra de las razones que puede justificar el diagnóstico clínico es la presencia de gran tamaño tumoral. El tamaño tumoral medio en estas pacientes ha sido de 16 mm (rango 6-34 mm) sin observarse una asociación estadísticamente significativa entre el diagnóstico clínico y el tamaño tumoral ($p=0,342$).

DISCUSIÓN

V. DISCUSIÓN

V.1. Análisis estadístico descriptivo

V.1. 1. Variables relacionadas con la población a estudio

V.1.1. 1. Hospital de referencia

En este estudio se ha observado una distribución desigual de las pacientes ya que ambos centros hospitalarios reciben pacientes procedentes de las Unidades de Cribado de Cáncer de Mama de Castellón. Dicha diferencia podría ser atribuible a la población de pacientes que engloba cada centro hospitalario.

Estas diferencias en el tamaño muestral podrían condicionar sesgos que afectarían a la validez externa del estudio. Uno de ellos es el sesgo de selección, debido a la baja prevalencia del CDIS respecto al total de cánceres de mama diagnosticados en la provincia de Castellón. También podría observarse un sesgo de información debido a que estamos comparando mujeres procedentes de dos hospitales diferentes. Los factores analizados en nuestra muestra se han recogido de forma sistemática en una hoja de recogida de datos para ambos centros (anexo 2).

En el estudio la diferencia en los tamaños de los grupos comparados no ha constituido un hecho limitante. Cada grupo ha resultado significativo de la población estudiada.

El hospital de referencia también puede actuar como factor de confusión. Los tratamientos quirúrgicos de estas pacientes se han realizado por parte de equipos diferentes. Esto puede condicionar cierta variabilidad en el tipo de cirugía (conservadora o mastectomía) así como en los criterios de selección de las pacientes. Los tratamientos oncológicos adyuvantes se han efectuado siempre en el mismo centro hospitalario por parte del mismo equipo de oncólogos (médicos y radioterápicos). En ambos hospitales se dispone además de un equipo de cirugía plástica compartido.

En Marzo de 2016 se crea un nuevo Comité de Mama multidisciplinar que aúna los dos comités independientes que existían hasta entonces en el Hospital General y en el Consorcio Hospitalario Provincial de Castellón.

V.1.1.2. Edad al diagnóstico

La edad media de las pacientes estudiadas se corresponde con la descrita en la literatura (3,6). Se ha observado un repunte en la incidencia del carcinoma intraductal entre los 40 y 50 años, probablemente coincidiendo con la incorporación de las mujeres de Castellón y provincia en los programas de cribado (4). La incidencia disminuye en la población de 50 años y se incrementa de nuevo a partir de los 55-65 años, de acuerdo con los datos publicados por la Sociedad Española de Oncología Médica (165).

Estos resultados son concordantes con los publicados en el análisis de "Incidencia y supervivencia del cáncer de mama femenino en la Provincia de Castellón" donde las mayores tasas por edad se detectaron en el grupo de mujeres de edades comprendidas entre los 60 y los 64 años (166). La incidencia es baja en pacientes menores de 30-40 años (3), y disminuye de forma notable a partir de los 70 años coincidiendo con el fin de los programas de cribado (5,6), al igual que sucede en esta muestra.

V.1.2. Variables relacionadas con la presentación y diagnóstico

V.1.2.1. Presentación inicial de la enfermedad

Las mujeres analizadas en el estudio proceden, en su gran mayoría, de las Unidades de Prevención de Cáncer de mama y en menor número de las consultas externas de cirugía de los centros hospitalarios incluidos en el estudio. La presentación clínica se ha visto influenciada por la procedencia de estas pacientes.

Entre un 80 y un 95% de los CDIS son detectados radiológicamente con el inicio del uso rutinario de la mamografía (6,37). Las microcalcificaciones han sido la forma de presentación más frecuente en nuestras pacientes (60,6%), de acuerdo con los estudios publicados en la literatura (1,2,33,35).

En el 18,3% de las pacientes analizadas el tumor se manifestó clínicamente (nódulo o masa, retracción del pezón, etc...). Se trata de un porcentaje algo más elevado de los publicados en la literatura donde se describen tasas en torno al 13% (6,42). Dichas diferencias podrían deberse a

pacientes con edades inferiores o iguales a los 30-40 años o mayores de 70 años, no incluidas de forma rutinaria en los programas de cribado. En nuestro análisis la presentación clínica no se ha correlacionado de forma estadísticamente significativa ($p=0,316$) con la edad al diagnóstico.

Autores como *Bleicher et al.* (33) sugieren la existencia de una posible relación entre la forma de presentación clínica y las características histopatológicas de mayor agresividad, tales como el tamaño tumoral, alto grado histológico o presencia de comedonecrosis.

El tamaño tumoral medio de las pacientes en las que el tumor se presentó de forma clínica ha sido de 16 mm (rango 3-34 mm) sin alcanzar la significación estadística ($p=0,342$).

V.1.2.2. Técnica diagnóstica

El objetivo principal de la biopsia del tumor primario es la obtención de muestra válida para el estudio citológico, histológico, inmunohistoquímico o genómico.

La BAG se realizó en el 51,3% de las pacientes que presentaban microcalcificaciones.

En 21 de las 36 (58,5%) pacientes diagnosticadas a través de biopsia excisional, ésta se realizó con arpón localizador de acuerdo con las recomendaciones de los expertos (167,168). El papel actual de la biopsia quirúrgica se limita a los casos en los que la biopsia inicial haya sido negativa, la muestra insuficiente y los resultados histopatológicos no sean concordantes con la imagen mamográfica (4,167).

En nuestra muestra tanto la BAG como la biopsia excisional fueron utilizadas de forma equiparable (50,5% vs 48,6% respectivamente). Sin embargo, se observa una tendencia creciente en la utilización de la biopsia con aguja gruesa a partir del año 2011 en detrimento de la biopsia quirúrgica en ambos hospitales. Esto supone el seguimiento de las recomendaciones en referencia a la técnica diagnóstica.

La BAG evita la necesidad de cirugía abierta en los casos de patología benigna y permite programar el tratamiento quirúrgico en los casos de malignidad. Además, permite obtener material suficiente para la realización de técnicas inmunohistoquímicas (receptores hormonales, HER-2 y KI67) entre

otras) siendo la técnica indicada para el diagnóstico de las microcalcificaciones (168).

V.1.3. Variables relacionadas con las características del tumor

V.1.3.1. Receptores hormonales

El análisis de los receptores hormonales en CDIS es escaso en la literatura (34). La expresión de receptores estrogénicos en CDIS (33) oscila entre el 45 y el 70% con mayor frecuencia (75%) en los tumores de bajo grado.

Su determinación se ha ido incrementando con el paso del tiempo al demostrarse el beneficio de la hormonoterapia en la disminución del riesgo de recurrencia local e invasiva (3,34). Las guías de la NCCN (v 1.2016) recomiendan la determinación de los receptores de estrógenos en pacientes con CDIS dado que se trata del subgrupo de pacientes que presenta mayor beneficio (35,43) con el uso de la hormonoterapia. En un 10% de nuestras pacientes no se analizó el estado de los receptores hormonales. Podría tratarse de tumores de pequeño tamaño donde no se disponía de muestra suficiente para su análisis.

Algunos autores (72,85) postulan a los receptores hormonales como posibles factores de riesgo asociados con la infraestadificación y positividad del ganglio centinela. *Ruvalvaba-Limón et al.* (84) observaron mayor probabilidad de microinvasión e invasión en aquellos tumores con menor expresión de receptores hormonales.

En la muestra destaca el elevado porcentaje de pacientes con receptores de estrógenos positivos que contrasta con la elevada tasa de tumores de alto grado histológico y comedonecrosis. En contraposición a lo detectado en nuestro análisis, un gran número de estudios publicados en la literatura (169-176) han demostrado que la negatividad de los receptores hormonales se asocia con la presencia de comedonecrosis y tumores de alto grado histológico, confiriéndole un perfil tumoral más agresivo.

En estas pacientes, la positividad en los receptores de estrógenos se ha asociado de forma significativa con la presencia de alto grado histológico ($p=0,019$) y comedonecrosis ($p=0,046$), tal y como demostraron *Rauch et al.* (177). Esta asociación pueda ser debida al elevado porcentaje de tumores de alto grado histológico y comedonecrosis.

V.1.3.2. Factor de crecimiento epidérmico humano (HER-2)

El análisis del HER-2 no se realiza de forma rutinaria en el carcinoma *in situ* (34,178). Sin embargo, parece que el CDIS expresa HER-2 con mayor frecuencia que el carcinoma invasivo (28,179). Su sobreexpresión es frecuente en CDIS de alto grado y tipo comedo (60-70%) probablemente asociado a un aumento del riesgo de recurrencia local ipsilateral tal como han demostrado *Virnig et al.* (34) y, más recientemente, *Curigliano* (178).

Lambert et al. (1) afirman que la sobreexpresión de HER-2 se asocia a un aumento del riesgo de recurrencia local e invasiva en los tumores con negatividad para los receptores hormonales.

En 17 de las 20 pacientes que presentaban positividad para HER-2 se realizó biopsia selectiva del ganglio centinela. Sólo en una paciente el resultado fue positivo para macrometástasis detectándose una asociación estadísticamente significativa ($p=0,020$). En dos pacientes se evidenciaron micrometástasis y células tumorales aisladas en otra paciente. Ninguna de las pacientes con sobreexpresión de HER-2 recibió tratamiento adyuvante con Trastuzumab. Algunos autores (61,180) han estudiado el uso de Trastuzumab en pacientes con CDIS y sobreexpresión de HER-2 sin resultados concluyentes por lo que actualmente no existe recomendación para su aplicación en CDIS.

V.1.3.3. Índice de proliferación celular (Ki67)

Un índice de proliferación celular elevado (89) se asocia de forma significativa, con enfermedad invasiva y afectación ganglionar tal y como demostraron *Trentin et al.* La utilización de Ki67 podría ser útil como marcador predictivo de afectación ganglionar y enfermedad invasiva en el carcinoma *in situ* a pesar de que no se estudia de forma rutinaria en las biopsias de CDIS (179,181).

Un grupo español (85) corroboró que la presencia de microinvasión en el carcinoma *in situ* se asociaba, entre otras variables, con índices de proliferación celular elevados.

En 9 de las 10 pacientes estudiadas que presentaban un Ki67 > 20% se realizó ganglio centinela. En dos pacientes (22,2%), el ganglio resultó positivo para macrometástasis. En otras dos pacientes se describieron micrometástasis y células tumorales aisladas respectivamente. En este subgrupo de pacientes se detectó una diferencia estadísticamente significativa ($p < 0,001$).

V.1.3.4. Multicentricidad y/o multifocalidad

La aparición de multicentricidad y/o multifocalidad puede condicionar el tratamiento quirúrgico de las pacientes. La multicentricidad es poco frecuente en los carcinomas *in situ*, con una incidencia estimada del 10% (26). Su presencia contraindica inicialmente la cirugía conservadora.

En 2 de los 3 tumores multicéntricos diagnosticados en el análisis histopatológico del espécimen quirúrgico se realizó mastectomía siguiendo las recomendaciones de las guías y los protocolos de consenso (figura 11).

En 5 de los 9 tumores multifocales se realizó cirugía conservadora y en las otras 4 pacientes mastectomía.

V.1.4. Variables relacionadas con el tratamiento

V.1.4.1. Tratamiento quirúrgico

La cirugía conservadora y la mastectomía son opciones de tratamiento en CDIS. Las tasas de supervivencia son similares en ambas modalidades pero existe un mayor riesgo de recurrencia local tras cirugía conservadora. Las pacientes intervenidas mediante cirugía conservadora pueden beneficiarse de la radioterapia adyuvante, que disminuye el riesgo de recurrencia local invasiva y no invasiva. (97-99,102,104,105,107,113,115,116,118,120,128).

Autores como *Patani* (35), *Buonomo* (182) y *Silverstein* (92) establecen, como indicaciones de cirugía conservadora en el carcinoma *in situ*, lesiones

pequeñas ($\leq 2,5$ cm), grados histológicos 1 y 2, márgenes quirúrgicos mayores de 1 cm y una puntuación en el Índice Pronóstico de Van Nuys entre 4 y 6.

Estos mismos autores junto a Lee (2) instauran como criterios para la realización de mastectomía un tamaño tumoral mayor de 4 cm (dependiendo del tamaño de la mama), tumores multicéntricos, márgenes quirúrgicos inadecuados, recurrencias tras cirugía conservadora (especialmente si han recibido radioterapia previa) o bien las preferencias de la paciente.

En esta serie, el tamaño tumoral medio en cirugía conservadora ha sido de 16,85 mm. Se trata de lesiones pequeñas tributarias de manejo conservador tal y como se recoge en la literatura (35,182). Las pacientes intervenidas mediante cirugía conservadora recibieron radioterapia adyuvante tal y como se recoge en las guías de práctica clínica (168).

El tamaño tumoral medio en las pacientes sometidas a mastectomía ha sido de 34,3 mm. Hemos observado diferencias, aunque no significativas, en el tamaño tumoral medio de dichas pacientes entre ambos hospitales. La tasa de mastectomías es superior en el hospital A, a pesar de que el tamaño tumoral medio es inferior. Esto puede estar en relación con el volumen de la lesión respecto al volumen de la mama. Otra causa que puede justificar estas diferencias son las preferencias del equipo quirúrgico, así como la presencia de multicentricidad y multifocalidad en las muestras analizadas. Ambas características son más frecuentes en las pacientes del hospital A lo que puede justificar un mayor número de mastectomías.

Hasta en un 20-30% de los CDIS se puede observar multicentricidad (28). La presencia de multicentricidad es una de las indicaciones descritas en la literatura para la realización de mastectomía (2,35,182). En nuestra serie la mastectomía se realizó en 2 de los 3 tumores multicéntricos siguiendo las recomendaciones de las guías clínicas y los protocolos de consenso.

La introducción de la cirugía oncoplástica como parte integrante del tratamiento quirúrgico del cáncer de mama abre una puerta a las pacientes con tumores mayores de 5 cm, multicéntricos y/o multifocales, presencia de componente *in situ* extenso, pacientes que hayan recibido radioterapia previa o presenten una recurrencia local (92).

En estas pacientes es difícil conseguir reseca completamente el tumor con márgenes libres y preservando el mejor resultado estético. El papel de la cirugía oncoplástica está bien definido en el cáncer de mama infiltrante pero no así en el CDIS a pesar de que cada vez hay más autores que abogan por su utilización en el carcinoma intraductal (92).

V.2. Análisis estadístico inferencial

La biopsia selectiva del ganglio centinela en pacientes con carcinoma *in situ* es un tema controvertido ya que el CDIS carece por si mismo de capacidad de invasión (2,3) . La tasa de afectación ganglionar es baja, entre el 1 y el 2% (33). En aquellos casos de afectación ganglionar la supervivencia a los 5 años es del 95% ya que la mayor parte de las metástasis son micrometástasis o células tumorales aisladas y no precisan de vaciamiento axilar (33).

La presencia de determinadas características histopatológicas se asocian a la existencia de un componente invasivo oculto siendo este subgrupo de pacientes el que se beneficiaría principalmente de la realización del ganglio (5,163).

La necesidad de identificar subgrupos de pacientes con carcinoma intraductal que se puedan beneficiar de la realización del ganglio centinela es motivo de debate entre los diferentes autores.

Se ha realizado un análisis estadístico inferencial estudiando la posible asociación entre las variables establecidas por el Consenso Español de Senología y Patología Mamaria para la realización de la biopsia selectiva del ganglio centinela en CDIS. Dichas variables incluyen: tamaño tumoral mayor o igual a 3 y 4 cm, alto grado histológico, presencia de comedonecrosis, candidatas a mastectomía y masa palpable al diagnóstico (141,142).

Hemos analizado la relación existente entre dichas variables y el resultado obtenido en el ganglio centinela.

V.2.1. Tamaño

La mayor parte de las pacientes proceden de las Unidades de Prevención de Cáncer de Mama (UPCM). La introducción de los programas de cribado permite el diagnóstico de tumores en estadios iniciales (2).

El diagnóstico precoz de tumores incipientes justificaría el escaso número de pacientes con tumores mayores o iguales a 3 y 4 cm. El tamaño tumoral medio obtenido en el análisis ha sido de 17,6 mm, similar a los descritos en la literatura (3,110).

En el estudio de *Renshaw*(74), la combinación de un tamaño global > 4 mm y extensión lobular se asociaba con la presencia de invasión. *Huo et al.* (75) demostraron que un tamaño > 1.5 cm significaba mayor riesgo de cáncer invasor, al igual que *Pandelidis et al.* (76). Para *Jackman y Rodríguez-Soto* (77) esta asociación oscilaba según el tamaño de la lesión; era del 11,9% en lesiones con tamaños comprendidos entre 1-10 mm, 14,6% para lesiones entre 11-20 mm y del 21,9% para lesiones \geq 21 mm.

El tamaño tumoral es otro de los factores clásicamente asociados con la presencia de afectación ganglionar axilar (2,72-78,80,81,84,130). *Ruvalcaba-Limón et al.* (84) demostraron una asociación entre tamaño tumoral mayor de 5 cm y positividad del ganglio centinela, al igual que el estudio de *Goñi-Gironés* (85). Para *Seok Park et al.* (82) el riesgo de metástasis ganglionares axilares se asociaba también con un gran tamaño tumoral. Otros autores (58,59,73,79,183) demostraron la presencia de metástasis ganglionares axilares con tumores de menor tamaño, entre 1,5 y 2,5 cm, según las series.

En este estudio no se ha demostrado una asociación estadísticamente significativa entre tamaño tumoral mayor o igual a 3 cm ($p=0,187$), mayor o igual a 4 cm ($p=0,051$) y el resultado obtenido en la BSGC. En ambos grupos, cuando el ganglio centinela resultó positivo para micrometástasis no ha condicionado cambios en el tratamiento axilar.

V.2.2. Grado histológico

Un 42,2% de las pacientes incluidas en el análisis presentan tumores de alto grado histológico (grado 3). Se trata de un porcentaje elevado a pesar de que algunos estudios (3) describen hasta un 50% de CDIS de alto grado. Con el comienzo de los programas de cribado a mediados de la década de los

años 80 se ha detectado un aumento de CDIS de bajo grado o grado intermedio, en detrimento de los tumores de alto grado. En este estudio hemos detectado un elevado porcentaje de tumores de alto grado, ya que la mayor parte de las pacientes proceden de los programas de diagnóstico precoz. Por el contrario, no se ha observado una asociación significativa ($p=0,2$) entre el año de diagnóstico y la presencia de tumores de alto grado.

Algunos autores asocian un alto grado nuclear como uno de los factores de alto riesgo para desarrollar carcinoma invasivo y metástasis ganglionares axilares(1,34,35,39,40,75,82,184,185).

Otros autores (89,186) no encontraron una asociación estadísticamente significativa entre el grado histológico y la presencia de afectación ganglionar al igual que sucede en nuestro estudio.

El ganglio centinela se realizó, tan sólo, en el 61% de las pacientes con tumores de alto grado histológico a pesar de que algunos autores sugieren que la afectación ganglionar axilar podría estar en relación con tumores grado 3 (59,75,84,85,130,186).

En el análisis, la presencia de alto grado histológico ha alcanzado el límite de la significación estadística ($p=0,051$) con el resultado del ganglio centinela. Dicha relación podría alcanzar la significación estadística si el ganglio centinela se hubiera realizado en un mayor porcentaje de pacientes, tal y como se recomienda en el documento de consenso de la Sociedad Española de Senología y Patología Mamaria (142).

V.2.3. Presencia de comedonecrosis

El CDIS tipo comedo no representa el subtipo histológico más frecuente pero si el más agresivo. Se asocia con alto grado histológico y necrosis (1). Su presencia se relaciona con un aumento del riesgo de recurrencia local e invasiva (3,34,35) y con un aumento del riesgo de afectación ganglionar. Es uno de los factores a tener en cuenta para la realización de la biopsia selectiva del ganglio centinela (35,58,59,75,82,84,85,186). Autores como Cox *et al.* (186). no demostraron diferencias estadísticamente significativas entre la presencia de comedonecrosis y afectación axilar. A pesar de ello recomiendan la realización del ganglio centinela en pacientes con alto riesgo

de enfermedad invasiva entre los que se encuentra la presencia de comedonecrosis.

La Asociación de Patólogos Americanos (167) relaciona la presencia de comedonecrosis con microcalcificaciones detectadas en la mamografía. En el 66,2% de las pacientes diagnosticadas de forma radiológica se observó comedonecrosis sin alcanzar significación estadística ($p=0,349$).

Al igual que sucede con el alto grado histológico, la presencia de comedonecrosis en esta muestra es superior a la esperada y la tasa de ganglio centinela inferior a la recomendada, especialmente si tenemos en cuenta la presencia de comedonecrosis como uno de los factores de alto riesgo para afectación ganglionar axilar.

En el análisis, la presencia de comedonecrosis se ha asociado de forma estadísticamente significativa ($p<0,001$) con el resultado obtenido en el ganglio centinela. Sin embargo, el resultado de la biopsia selectiva del ganglio centinela no ha modificado el manejo axilar en este subgrupo de pacientes.

V.2.4. Pacientes candidatas a mastectomía

La mastectomía interrumpe el drenaje linfático mamario invalidando la realización posterior de la biopsia selectiva del ganglio centinela (187). Por ello, gran parte de los autores (72,84,130,167) y de las guías clínicas internacionales (NCCN v.1.2016), aconsejan la realización sistemática de la BSGC en estos casos.

Un tamaño tumoral mayor de 4 cm es otro de los criterios establecidos en la literatura para la realización de mastectomía (2,35). El tamaño tumoral obtenido en esta muestra en las pacientes sometidas a mastectomía presenta diferencias entre los dos hospitales incluidos. Esto puede ser debido a las preferencias del equipo quirúrgico, ya que estamos analizando pacientes procedentes de dos hospitales diferentes y ,por tanto, incluye a cirujanos diferentes. También puede ser debido a las preferencias de la propia paciente.

Otra causa posible es la presencia de multicentricidad y multifocalidad. La mayor parte de tumores multicéntricos y multifocales se han registrado en el hospital A. Esto puede justificar el mayor número de mastectomías en dicho hospital pese a que el tamaño tumoral sea menor.

La mastectomía ha alcanzado significación estadística con el resultado obtenido en la biopsia selectiva del ganglio centinela, lo que puede ser debido a la elevada tasa de realización de ganglio centinela en las pacientes sometidas a mastectomía de acuerdo con las recomendaciones y los protocolos (141,142).

V.2.5. Masa palpable al diagnóstico

La mayor parte de CDIS son diagnosticados actualmente en el marco de los programas de cribado, por lo que las lesiones no son palpables al diagnóstico, tal y como ocurre en esta muestra.

En un 18,3% de nuestras pacientes el diagnóstico se realizó de forma clínica. Se trata de un porcentaje discretamente superior a los publicados en la literatura (6,26).

A pesar de que la mayor parte de las lesiones no son palpables al diagnóstico, muchos autores (58,59,75,78,80-84,186,188) han demostrado correlación entre la presencia de masa (clínica o por imagen) con un mayor riesgo de afectación ganglionar.

En el análisis no hemos podido demostrar dicha asociación ($p=0,382$). Una de las potenciales causas es la procedencia de las pacientes. La mayor parte de nuestras pacientes proceden de las Unidades de Prevención de Cáncer de Mama siendo las microcalcificaciones la lesión radiológica detectada con mayor frecuencia en las mamografías.

Otra de las razones que puede justificar estas diferencias es la edad de las pacientes al diagnóstico. Los programas de cribado abarcan a mujeres con edades comprendidas entre los 45 y los 69 años, por lo que podría tratarse de mujeres con edades inferiores o superiores. Sin embargo, la edad media de nuestras pacientes ha sido de 55 años (rango 35-79 años) sin detectarse una asociación estadísticamente significativa ($p=0,312$) entre la edad al diagnóstico y la forma de presentación clínica.

Autores como *Bleicher et al.* (33) sugieren la existencia de una posible relación entre la forma de presentación clínica con características histopatológicas de mayor agresividad tales como gran tamaño tumoral. El tamaño tumoral medio de las pacientes con diagnóstico clínico fue de 16 mm

(rango 6-34 mm) sin detectarse una asociación estadísticamente significativa ($p=0,382$) entre ambas variables en contra de lo que plantea *Bleicher*.

V.3. Limitaciones del estudio

La principal limitación del estudio es la selección de la muestra en varios aspectos:

- Se trata de un estudio de carácter retrospectivo
- Las pacientes analizadas pertenecen a la provincia de Castellón representando un pequeño porcentaje respecto al total de CDIS diagnosticados en la Comunidad Valenciana.
- Las pacientes pertenecen a dos centros hospitalarios diferentes. Esto permite analizar un mayor número de pacientes pero implica a varios equipos multidisciplinares. Los tratamientos quirúrgicos de estas pacientes son realizados por especialistas diferentes. Sin embargo, los tratamientos oncológicos adyuvantes se realizan en un único centro hospitalario por los mismos profesionales.
- Las diferencias en el tamaño muestral de los dos grupos comparados puede ser un factor limitante a pesar de que cada grupo analizado es significativo de la población que representa.
- La recogida de datos ha sido en ocasiones complicada porque algunos datos no estaban registrados y no todos tuvieron la misma disponibilidad.
- Las conclusiones obtenidas no pueden ser interpretadas más allá de la población investigada.

CONCLUSIONES

V. CONCLUSIONES

- A pesar que los dos centros hospitalarios incluidos en el estudio reciben pacientes procedentes de las Unidades de Prevención de Cáncer de Mama, destaca la distribución dispar de las pacientes en ambos hospitales. Estas diferencias podrían ser atribuidas a las preferencias de las pacientes. El hospital B, con un mayor número de pacientes, se encuentra localizado en el centro de Castellón, cerca de la estación de trenes y autobuses ofreciendo una mayor accesibilidad.
- Se ha encontrado un elevado porcentaje de biopsias quirúrgicas. Esto supone un mayor requerimiento del número de quirófanos y de recursos hospitalarios ocasionando un sobrecoste en los tratamientos. Este desequilibrio se ha reducido en los últimos años.
- La determinación de los receptores hormonales no se ha realizado con la frecuencia esperada. Las guías clínicas recomiendan la determinación de los receptores de estrógenos en pacientes con carcinoma *in situ* dado que se trata del subgrupo de pacientes que obtiene un mayor beneficio con el uso de la hormonoterapia.
- Destaca el elevado porcentaje de tumores con receptores hormonales positivos en contraposición al elevado porcentaje de tumores de alto grado histológico y presencia de comedonecrosis. La presencia de comedonecrosis y alto grado histológico se asocia con negatividad de los receptores hormonales confiriéndoles un perfil tumoral más agresivo.
- Se ha detectado una baja tasa en la realización de la biopsia selectiva del ganglio centinela de acuerdo a los criterios establecidos por la SESPM para el carcinoma intraductal.

CONCLUSIONES

- El resultado obtenido en la biopsia selectiva del ganglio centinela de acuerdo a las variables incluidas en el Consenso del 2014 (tamaño tumoral mayor o igual a 3 cm y masa palpable al diagnóstico) no han condicionado variaciones en el manejo de la axila.
- El resultado obtenido en la biopsia selectiva del ganglio centinela para cada una de las variables establecidas por la Sociedad Española de Senología y Patología Mamaria no ha modificado la actitud quirúrgica sobre la axila. El ganglio centinela resultó positivo en su mayoría para micrometástasis y células tumorales aisladas.
- En aquellas pacientes en las que la biopsia selectiva del ganglio centinela puso de manifiesto la presencia de macrometástasis no se completó la linfadenectomía axilar. Las pacientes intervenidas mediante cirugía conservadora recibieron radioterapia adyuvante mediante campos tangenciales sobre la mama y vértice axilar hasta alcanzar una dosis de 50 Gy. En la paciente sometida a mastectomía en la que se evidenció una macrometástasis en el ganglio centinela se completó el vaciamiento axilar de acuerdo con las recomendaciones vigentes.
- En este estudio no se ha analizado la tasa de recurrencia regional tras detectarse positividad en la biopsia selectiva del ganglio centinela dado que se tratan de cifras muy bajas.

CONSIDERACIONES ÉTICAS

VII. CONSIDERACIONES ÉTICAS

Para la realización de este estudio no se ha solicitado el consentimiento informado de las pacientes de acuerdo a la Ley 14/2007 de Investigación Biomédica por los motivos que se exponen a continuación:

- Se ha garantizado durante todo el proceso el tratamiento confidencial de todos los datos recogidos en las historias clínicas de las pacientes participantes en el estudio. Asimismo, dichos datos se han presentado agrupados no existiendo en la tabla de recogida de datos ningún elemento que pudiera ser subsidiario de identificación de las mismas de acuerdo con la Ley 15/1999 de Protección de Datos de Carácter Personal. Tampoco se ha precisado la identificación de las pacientes para el análisis de los datos ni para la publicación de los mismos.
- Los datos recogidos de las historias clínicas han sido custodiados y analizados por una única persona, el investigador principal. No ha existido cesión de datos a terceras personas de acuerdo con el punto 2 de la Ley 14/2007 de Investigación Biomédica.
- Otra de las razones es la solicitud previa del consentimiento informado para la realización de las biopsias mamarias. Así pues, según lo referido en el artículo 58, punto 2, entendemos que se trata de un estudio de interés general (apartado a), todas las muestras proceden tanto del Hospital General como del Hospital Provincial de Castellón, ambos participantes en el estudio (apartado b), no existe una objeción expresa a la obtención de datos procedentes de las muestras por parte de las pacientes (apartado d) y se garantiza en todo momento la confidencialidad de los datos recogidos (apartado e).

BIBLIOGRAFÍA

1. Lambert K, Patani N, Mokbel K. Ductal carcinoma in situ: recent advances and future prospects. *Int J Surg Oncol*. 2012;2012:347385.
2. Lee RJ, Vallow LA, McLaughlin SA, Tzou KS, Hines SL, Peterson JL. Ductal carcinoma in situ of the breast. *Int J Surg Oncol*. 2012;2012:123549.
3. Allegra CJ, Aberle DR, Ganschow P, Hahn SM, Lee CN, Millon-Underwood S, et al. NIH state-of-the-science conference statement: diagnosis and management of ductal carcinoma in situ (DCIS). *NIH Consens State Sci Statements*. 2009. pp. 1–27.
4. Trejo DS. Programa de prevención de cáncer de mama de la Comunitat Valenciana. 2012.
5. Jemal A, Siegel R, Ward E, Murray T, Xu J, Smigal C, et al. Cancer statistics, 2006. *CA Cancer J Clin*. 2006 Mar;56(2):106–30.
6. Van Cleef A, Altintas S, Huizing M, Papadimitriou K, Van Dam P, Tjalma W. Current view on ductal carcinoma in situ and importance of the margin thresholds: A review. *Facts Views Vis Obgyn*. 2014;6(4):210–8.
7. MacMahon B, Purde M, Cramer D, Hint E. Association of breast cancer risk with age at first and subsequent births: a study in the population of the Estonian Republic. *J. Natl. Cancer Inst*. 1982 Nov;69(5):1035–8.
8. Breast cancer and hormone replacement therapy: collaborative reanalysis of data from 51 epidemiological studies of 52,705 women with breast cancer and 108,411 women without breast cancer. Collaborative Group on Hormonal Factors in Breast Cancer. *Lancet*. 1997 Oct 11;350(9084):1047–59.
9. MacMahon B. Epidemiology and the causes of breast cancer. *Int. J. Cancer*. 2006 May 15;118(10):2373–8.
10. Ponti A, Lynge E, James T, Májek O, Euler-Chelpin von M, Anttila A, et al. International variation in management of screen-detected ductal carcinoma in situ of the breast. *Eur. J. Cancer*. 2014 Oct;50(15):2695–704.
11. Schairer C, Lubin J, Troisi R, Sturgeon S, Brinton L, Hoover R. Menopausal estrogen and estrogen-progestin replacement therapy and breast cancer risk. *JAMA*. 2000 Jan 26;283(4):485–91.
12. Claus EB, Stowe M, Carter D. Oral contraceptives and the risk of ductal breast carcinoma in situ. *Breast Cancer Res. Treat*. 2003 Sep;81(2):129–36.
13. Grabrnick DM, Hartmann LC, Cerhan JR, Vierkant RA, Therneau TM, Vachon CM, et al. Risk of breast cancer with oral contraceptive use in

- women with a family history of breast cancer. *JAMA*. 2000 Oct 11;284(14):1791–8.
14. Claus EB, Stowe M, Carter D. Family history of breast and ovarian cancer and the risk of breast carcinoma in situ. *Breast Cancer Res. Treat.* 2003 Mar;78(1):7–15.
 15. Neal L, Sandhu NP, Hieken TJ, Glazebrook KN, Mac Bride MB, Dilaveri CA, et al. Diagnosis and management of benign, atypical, and indeterminate breast lesions detected on core needle biopsy. *Mayo Clin. Proc.* 2014 Apr;89(4):536–47.
 16. De Groot LJ, Beck-Peccoz P, Chrousos G, Dungan K, Grossman A, Hershman JM, et al. *Benign Breast Disease in Women*. South Dartmouth (MA): MDText.com, Inc; 2000.
 17. “Borderline” breast lesions. *Am. J. Surg. Pathol.* 1991 Nov;15(11):1100–8.
 18. Hartman A-R, Daniel BL, Kurian AW, Mills MA, Nowels KW, Dirbas FM, et al. Breast magnetic resonance image screening and ductal lavage in women at high genetic risk for breast carcinoma. *Cancer*. 2004 Feb 1;100(3):479–89.
 19. Cutuli B, Borel C, Dhermain F, Magrini SM, Wasserman TH, Bogart JA, et al. Breast cancer occurred after treatment for Hodgkin's disease: analysis of 133 cases. *Radiother Oncol.* 2001 Jun;59(3):247–55.
 20. Hoppe RT. Hodgkin's disease: complications of therapy and excess mortality. *Ann. Oncol.* 1997;8 Suppl 1:115–8.
 21. Veronesi U, Banfi A, Salvadori B, Luini A, Saccozzi R, Zucali R, et al. Breast conservation is the treatment of choice in small breast cancer: long-term results of a randomized trial. *Eur. J. Cancer*. 1990;26(6):668–70.
 22. Shimizu T. Newly established regulation in Japan: foods with health claims. *Asia Pac J Clin Nutr.* 2002;11(2):S94–6.
 23. Hunter DJ, Spiegelman D, Adami HO, van den Brandt PA, Folsom AR, Goldbohm RA, et al. Non-dietary factors as risk factors for breast cancer, and as effect modifiers of the association of fat intake and risk of breast cancer. *Cancer Causes Control.* 1997 Jan;8(1):49–56.
 24. Coli R, Floridi M. [Food protein quality. 4) Effect of technological processing on protein quality of baked products for special dietary uses (author's transl)]. *S TA NU.* 1975 Sep;5(5-6):305–7.
 25. Boyd NF, Lockwood GA, Byng JW, Tritchler DL, Yaffe MJ. Mammographic densities and breast cancer risk. *Cancer Epidemiol. Biomarkers Prev.* 1998 Dec;7(12):1133–44.

26. Bane A. Ductal carcinoma in situ: what the pathologist needs to know and why. *Int J Breast Cancer*. 2013;2013:914053.
27. Pinder SE, Ellis IO. The diagnosis and management of pre-invasive breast disease: ductal carcinoma in situ (DCIS) and atypical ductal hyperplasia (ADH)--current definitions and classification. *Breast Cancer Res*. 2003;5(5):254–7.
28. Kaufman SA, Harris EER, Bailey L, Chadha M, Dutton SC, Freedman GM, et al. ACR Appropriateness Criteria® Ductal Carcinoma in Situ. *Oncology (Williston Park, N.Y.)*. 2015 Jun 15;29(6).
29. Obeng-Gyasi S, Ong C, Hwang ES. Contemporary management of ductal carcinoma in situ and lobular carcinoma in situ. *Chin Clin Oncol*. 2016 Jun;5(3):32.
30. Sinn H-P, Helmchen B, Heil J, Aulmann S. [Lobular neoplasms and invasive lobular breast cancer]. *Pathologe*. 2014 Feb;35(1):45–53.
31. Karakas C. Paget's disease of the breast. *J Carcinog*. 2011;10:31.
32. Halperin EC, Brady LW, Perez CA, Wazer DE. *Perez & Brady's Principles and Practice of Radiation Oncology*. Lippincott Williams & Wilkins; 2013.
33. Bleicher RJ. Ductal carcinoma in situ. *Surg. Clin. North Am.* 2013 Apr;93(2):393–410.
34. Virnig BA, Tuttle TM, Shamliyan T, Kane RL. Ductal carcinoma in situ of the breast: a systematic review of incidence, treatment, and outcomes. *J. Natl. Cancer Inst.* 2010 Feb 3;102(3):170–8.
35. Patani N, Khaled Y, Reefy Al S, Mokbel K. Ductal carcinoma in-situ: an update for clinical practice. *Surg Oncol*. 2011 Mar;20(1):e23–31.
36. Silverstein MJ. Current management of noninvasive (in situ) breast cancer. *Adv Surg*. 2000;34:17–41.
37. Evans AJ, Wilson AR, Burrell HC, Ellis IO, Pinder SE. Mammographic features of ductal carcinoma in situ (DCIS) present on previous mammography. *Clin Radiol*. 1999 Oct;54(10):644–6.
38. Jiménez PCL, Sáez-Bravo ML. *Principios generales del cáncer*. 2012.
39. Leal CB, Schmitt FC, Bento MJ, Maia NC, Lopes CS. Ductal carcinoma in situ of the breast. Histologic categorization and its relationship to ploidy and immunohistochemical expression of hormone receptors, p53, and c-erbB-2 protein. *Cancer*. 1995 Apr 15;75(8):2123–31.
40. Bose S, Lesser ML, Norton L, Rosen PP. Immunophenotype of intraductal carcinoma. *Arch. Pathol. Lab. Med.* 1996 Jan;120(1):81–5.

41. Giri DD, Dundas SA, Nottingham JF, Underwood JC. Oestrogen receptors in benign epithelial lesions and intraduct carcinomas of the breast: an immunohistological study. *Histopathology*. 1989 Dec;15(6):575–84.
42. Barnes NLP, Boland GP, Davenport A, Knox WF, Bundred NJ. Relationship between hormone receptor status and tumour size, grade and comedo necrosis in ductal carcinoma in situ. *Br J Surg*. 2005 Apr;92(4):429–34.
43. Allred DC, Anderson SJ, Paik S, Wickerham DL, Nagtegaal ID, Swain SM, et al. Adjuvant tamoxifen reduces subsequent breast cancer in women with estrogen receptor-positive ductal carcinoma in situ: a study based on NSABP protocol B-24. *J. Clin. Oncol*. 2012 Apr 20;30(12):1268–73.
44. Shapiro S. Periodic screening for breast cancer: the HIP Randomized Controlled Trial. *Health Insurance Plan. J. Natl. Cancer Inst. Monographs*. 1997;(22):27–30.
45. Nyström L, Andersson I, Bjurstam N, Frisell J, Nordenskjöld B, Rutqvist LE. Long-term effects of mammography screening: updated overview of the Swedish randomised trials. *Lancet*. 2002 Mar 16;359(9310):909–19.
46. Tabár L, Vitak B, Chen HH, Duffy SW, Yen MF, Chiang CF, et al. The Swedish Two-County Trial twenty years later. Updated mortality results and new insights from long-term follow-up. *Radiol. Clin. North Am*. 2000 Jul;38(4):625–51.
47. Roberts MM, Alexander FE, Anderson TJ, Forrest AP, Hepburn W, Huggins A, et al. The Edinburgh randomised trial of screening for breast cancer: description of method. *Br. J. Cancer*. 1984 Jul;50(1):1–6.
48. Miller AB, To T, Baines CJ, Wall C. The Canadian National Breast Screening Study-1: breast cancer mortality after 11 to 16 years of follow-up. A randomized screening trial of mammography in women age 40 to 49 years. *Ann. Intern. Med*. 2002 Sep 3;137(5 Part 1):305–12.
49. Miller AB, To T, Baines CJ, Wall C. Canadian National Breast Screening Study-2: 13-year results of a randomized trial in women aged 50-59 years. *J. Natl. Cancer Inst*. 2000 Sep 20;92(18):1490–9.
50. Bjurstam N, Björnelid L, Warwick J, Sala E, Duffy SW, Nyström L, et al. The Gothenburg Breast Screening Trial. *Cancer*. 2003 May 15;97(10):2387–96.
51. James TA, Wade JE, Sprague BL. The impact of mammographic screening on the surgical management of breast cancer. *J Surg Oncol*. 2016 Apr;113(5):496–500.

52. Nadrljanski M, Milosević Z, Plesinac-Karapandzić V, Goldner B. [The role of breast magnetic resonance imaging in the diagnosis of ductal carcinoma in situ]. *Srp Arh Celok Lek.* 2013 May;141(5-6):402–8.
53. Margenthaler JA. Magnetic resonance imaging in patients with ductal carcinoma in situ: routine, selective, or not at all? *Ann. Surg. Oncol.* 2014 May;21(5):1510–1.
54. Greenwood HI, Heller SL, Kim S, Sigmund EE, Shaylor SD, Moy L. Ductal carcinoma in situ of the breasts: review of MR imaging features. *Radiographics.* 2013 Oct;33(6):1569–88.
55. Esserman LJ, Kumar AS, Herrera AF, Leung J, Au A, Chen Y-Y, et al. Magnetic resonance imaging captures the biology of ductal carcinoma in situ. *J. Clin. Oncol.* 2006 Oct 1;24(28):4603–10.
56. Baur A, Bahrs SD, Speck S, Wietek BM, Krämer B, Vogel U, et al. Breast MRI of pure ductal carcinoma in situ: sensitivity of diagnosis and influence of lesion characteristics. *Eur J Radiol.* 2013 Oct;82(10):1731–7.
57. Menell JH, Morris EA, Dershaw DD, Abramson AF, Brogi E, Liberman L. Determination of the presence and extent of pure ductal carcinoma in situ by mammography and magnetic resonance imaging. *Breast J.* 2005 Nov;11(6):382–90.
58. Parikh RR, Haffty BG, Lannin D, Moran MS. Ductal carcinoma in situ with microinvasion: prognostic implications, long-term outcomes, and role of axillary evaluation. *Int. J. Radiat. Oncol. Biol. Phys.* 2012 Jan 1;82(1):7–13.
59. Ozkan-Gurdal S, Cabioglu N, Ozcinar B, Muslumanoğlu M, Ozmen V, Kecer M, et al. Factors predicting microinvasion in Ductal Carcinoma in situ. *Asian Pac. J. Cancer Prev.* 2014;15(1):55–60.
60. Adamovich TL, Simmons RM. Ductal carcinoma in situ with microinvasion. *Am. J. Surg.* 2003 Aug;186(2):112–6.
61. Siziopikou KP. Ductal carcinoma in situ of the breast: current concepts and future directions. *Arch. Pathol. Lab. Med.* 2013 Apr;137(4):462–6.
62. Dabbs DJ, Chivukula M, Carter G, Bhargava R. Basal phenotype of ductal carcinoma in situ: recognition and immunohistologic profile. *Mod. Pathol.* 2006 Nov;19(11):1506–11.
63. Zhou W, Jirström K, Amini R-M, Fjällskog M-L, Sollie T, Lindman H, et al. Molecular subtypes in ductal carcinoma in situ of the breast and their relation to prognosis: a population-based cohort study. *BMC Cancer.* 2013;13:512.
64. Solin LJ, Gray R, Baehner FL, Butler SM, Hughes LL, Yoshizawa C,

- et al. A multigene expression assay to predict local recurrence risk for ductal carcinoma in situ of the breast. *J. Natl. Cancer Inst.* 2013 May 15;105(10):701–10.
65. Livasy CA, Perou CM, Karaca G, Cowan DW, Maia D, Jackson S, et al. Identification of a basal-like subtype of breast ductal carcinoma in situ. *Hum. Pathol.* 2007 Feb;38(2):197–204.
66. Van Bockstal M, Lambein K, Denys H, Braems G, Nuyts A, Van den Broecke R, et al. Histopathological characterization of ductal carcinoma in situ (DCIS) of the breast according to HER2 amplification status and molecular subtype. *Virchows Arch.* 2014 Sep;465(3):275–89.
67. Park K, Han S, Kim HJ, Kim J, Shin E. HER2 status in pure ductal carcinoma in situ and in the intraductal and invasive components of invasive ductal carcinoma determined by fluorescence in situ hybridization and immunohistochemistry. *Histopathology.* 2006 May;48(6):702–7.
68. Mittendorf EA, Arciero CA, Gutchell V, Hooke J, Shriver CD. Core biopsy diagnosis of ductal carcinoma in situ: an indication for sentinel lymph node biopsy. *Curr Surg.* 2005 Mar;62(2):253–7.
69. Ciatto S, Houssami N, Ambrogetti D, Bianchi S, Bonardi R, Brancato B, et al. Accuracy and underestimation of malignancy of breast core needle biopsy: the Florence experience of over 4000 consecutive biopsies. *Breast Cancer Res. Treat.* 2007 Mar;101(3):291–7.
70. Houssami N, Ciatto S, Ellis I, Ambrogetti D. Underestimation of malignancy of breast core-needle biopsy: concepts and precise overall and category-specific estimates. *Cancer.* 2007 Feb 1;109(3):487–95.
71. Crowe JP, Rim A, Patrick RJ, Rybicki LA, Grundfest-Broniatowski SF, Kim JA, et al. Does core needle breast biopsy accurately reflect breast pathology? *Surgery.* 2003 Oct;134(4):523–6–discussion526–8.
72. Son BK, Bong JG, Park SH, Jeong YJ. Ductal carcinoma in situ and sentinel lymph node biopsy. *J Breast Cancer.* 2011 Dec;14(4):301–7.
73. Chan MYP, Lim S. Predictors of invasive breast cancer in ductal carcinoma in situ initially diagnosed by core biopsy. *Asian J Surg.* 2010 Apr;33(2):76–82.
74. Renshaw AA. Predicting invasion in the excision specimen from breast core needle biopsy specimens with only ductal carcinoma in situ. *Arch. Pathol. Lab. Med.* 2002 Jan;126(1):39–41.
75. Huo L, Sneige N, Hunt KK, Albarracin CT, Lopez A, Resetskova E. Predictors of invasion in patients with core-needle biopsy-diagnosed ductal carcinoma in situ and recommendations for a selective

- approach to sentinel lymph node biopsy in ductal carcinoma in situ. *Cancer*. 2006 Oct 15;107(8):1760–8.
76. Pandelidis S, Heiland D, Jones D, Stough K, Trapeni J, Suliman Y, et al. Accuracy of 11-gauge vacuum-assisted core biopsy of mammographic breast lesions. *Ann. Surg. Oncol.* 2003 Jan;10(1):43–7.
 77. Jackman RJ, Rodriguez-Soto J. Breast microcalcifications: retrieval failure at prone stereotactic core and vacuum breast biopsy--frequency, causes, and outcome. *Radiology*. 2006 Apr;239(1):61–70.
 78. Goyal A, Douglas-Jones A, Monypenny I, Sweetland H, Stevens G, Mansel RE. Is there a role of sentinel lymph node biopsy in ductal carcinoma in situ?: analysis of 587 cases. *Breast Cancer Res. Treat.* 2006 Aug;98(3):311–4.
 79. 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*. 2001 Feb;218(2):497–502.
 80. Wong P, Lambert C, Agnihotram RV, David M, Duclos M, Freeman CR. Ductal carcinoma in situ--the influence of the radiotherapy boost on local control. *Int. J. Radiat. Oncol. Biol. Phys.* 2012 Feb 1;82(2):e153–8.
 81. Krag D, Weaver D, Ashikaga T, Moffat F, Klimberg VS, Shriver C, et al. The sentinel node in breast cancer--a multicenter validation study. *N. Engl. J. Med.* 1998 Oct 1;339(14):941–6.
 82. Park HS, Park S, Cho J, Park JM, Kim SI, Park B-W. Risk predictors of underestimation and the need for sentinel node biopsy in patients diagnosed with ductal carcinoma in situ by preoperative needle biopsy. *J Surg Oncol.* 2013 Mar;107(4):388–92.
 83. 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*. 2013 Aug;22(4):537–42.
 84. Ruvalcaba-Limón E, de Jesús Garduño-Raya M, Bautista-Piña V, Trejo-Martínez C, Maffuz-Aziz A, Rodríguez-Cuevas S. [Sentinel lymph node metastasis in patients with ductal breast carcinoma in situ]. *Cir Cir.* 2014 Mar;82(2):129–41.
 85. Goñi Gironés E, Vicente García F, Serra Arbeloa P, Estébanez Estébanez C, Calvo Benito A, Rodrigo Rincón I, et al. [Evaluation of the efficacy of sentinel node detection in breast cancer: chronological course and influence of the incorporation of an intra-operative portable gamma camera]. *Rev Esp Med Nucl Imagen Mol.* 2013

- Nov;32(6):343–9.
86. Zetterlund L, Stemme S, Arnrup H, de Boniface J. Incidence of and risk factors for sentinel lymph node metastasis in patients with a postoperative diagnosis of ductal carcinoma in situ. *Br J Surg*. 2014 Apr;101(5):488–94.
 87. Prendeville S, Ryan C, Feeley L, O'Connell F, Browne TJ, O'Sullivan MJ, et al. Sentinel lymph node biopsy is not warranted following a core needle biopsy diagnosis of ductal carcinoma in situ (DCIS) of the breast. *Breast*. 2015 Jun;24(3):197–200.
 88. Sato Y, Kinoshita T, Suzuki J, Jimbo K, Asaga S, Hojo T, et al. Preoperatively diagnosed ductal carcinoma in situ: risk prediction of invasion and effects on axillary management. *Breast Cancer*. 2015 Sep 1.
 89. Trentin C, Dominelli V, Maisonneuve P, Menna S, Bazolli B, Luini A, et al. Predictors of invasive breast cancer and lymph node involvement in ductal carcinoma in situ initially diagnosed by vacuum-assisted breast biopsy: experience of 733 cases. *Breast*. 2012 Oct;21(5):635–40.
 90. Kotani H, Yoshimura A, Adachi Y, Ishiguro J, Hisada T, Ichikawa M, et al. Sentinel lymph node biopsy is not necessary in patients diagnosed with ductal carcinoma in situ of the breast by stereotactic vacuum-assisted biopsy. *Breast Cancer*. 2014 Jul 3.
 91. Shah DR, Canter RJ, Khatri VP, Bold RJ, Yang AD, Martinez SR. Utilization of sentinel lymph node biopsy in patients with ductal carcinoma in situ undergoing mastectomy. *Ann. Surg. Oncol*. 2013 Jan;20(1):24–30.
 92. Silverstein MJ. Radical Mastectomy to Radical Conservation (Extreme Oncoplasty): A Revolutionary Change. *J. Am. Coll. Surg*. 2016. pp. 1–9.
 93. 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*. 2005. pp. 7703–20.
 94. Lyman GH, Temin S, Edge SB, Newman LA, Turner RR, Weaver DL, et al. Sentinel lymph node biopsy for patients with early-stage breast cancer: American Society of Clinical Oncology clinical practice guideline update. *J. Clin. Oncol*. 2014. pp. 1365–83.
 95. Schroen AT, Brenin DR. Breast cancer treatment beliefs and influences among surgeons in areas of scientific uncertainty. *Am. J. Surg*. 2010 Apr;199(4):491–9.
 96. Chin-Lenn L, Mack LA, Temple W, Cherniak W, Quinn RR, Ravani P,

- et al. Predictors of Treatment with Mastectomy, Use of Sentinel Lymph Node Biopsy and Upstaging to Invasive Cancer in Patients Diagnosed with Breast Ductal Carcinoma In situ (DCIS) on Core Biopsy. *Ann. Surg. Oncol.* 2013 Sep 18.
97. Early Breast Cancer Trialists' Collaborative Group (EBCTCG), Correa C, McGale P, Taylor C, Wang Y, Clarke M, et al. Overview of the randomized trials of radiotherapy in ductal carcinoma in situ of the breast. *J. Natl. Cancer Inst. Monographs.* 2010;2010(41):162–77.
98. EORTC Breast Cancer Cooperative Group, EORTC Radiotherapy Group, Bijker N, Meijnen P, Peterse JL, Bogaerts J, et al. Breast-conserving treatment with or without radiotherapy in ductal carcinoma-in-situ: ten-year results of European Organisation for Research and Treatment of Cancer randomized phase III trial 10853--a study by the EORTC Breast Cancer Cooperative Group and EORTC Radiotherapy Group. *J. Clin. Oncol.* 2006 Jul 20;24(21):3381–7.
99. Wapnir IL, Dignam JJ, Fisher B, Mamounas EP, Anderson SJ, Julian TB, et al. Long-term outcomes of invasive ipsilateral breast tumor recurrences after lumpectomy in NSABP B-17 and B-24 randomized clinical trials for DCIS. *J. Natl. Cancer Inst.* 2011 Mar 16;103(6):478–88.
100. Silverstein MJ, Lagios MD, Groshen S, Waisman JR, Lewinsky BS, Martino S, et al. The influence of margin width on local control of ductal carcinoma in situ of the breast. *N. Engl. J. Med.* 1999 May 13;340(19):1455–61.
101. Hughes LL, Wang M, Page DL, Gray R, Solin LJ, Davidson NE, et al. Local excision alone without irradiation for ductal carcinoma in situ of the breast: a trial of the Eastern Cooperative Oncology Group. *J. Clin. Oncol.* 2009 Nov 10;27(32):5319–24.
102. Motwani SB, Goyal S, Moran MS, Chhabra A, Haffty BG. Ductal carcinoma in situ treated with breast-conserving surgery and radiotherapy: a comparison with ECOG study 5194. *Cancer.* 2011 Mar 15;117(6):1156–62.
103. Woodward WA, Sneige N, Winter K, Kuerer HM, Hudis C, Rakovitch E, et al. Web based pathology assessment in RTOG 98-04. *J. Clin. Pathol.* 2014 Sep;67(9):777–80.
104. Vidali C, Caffo O, Aristei C, Bertoni F, Bonetta A, Guenzi M, et al. Conservative treatment of breast ductal carcinoma in situ: results of an Italian multi-institutional retrospective study. *Radiat Oncol.* 2012;7:177.
105. Amichetti M, Vidali C. Radiotherapy after conservative surgery in ductal carcinoma in situ of the breast: a review. *Int J Surg Oncol.* 2012;2012:635404.

106. Smith GL, Smith BD, Haffty BG. Rationalization and regionalization of treatment for ductal carcinoma in situ of the breast. *Int. J. Radiat. Oncol. Biol. Phys.* 2006 Aug 1;65(5):1397–403.
107. Cutuli B, Fay R, Cohen-Solal-Le Nir C, De Lafontan B, Mignotte H, Servent V, et al. [Ductal carcinoma in situ of the breast. Analysis of 882 cases]. *Presse Med.* 2004 Jan 31;33(2):83–9.
108. Vargas C, Kestin L, Go N, Krauss D, Chen P, Goldstein N, et al. Factors associated with local recurrence and cause-specific survival in patients with ductal carcinoma in situ of the breast treated with breast-conserving therapy or mastectomy. *Int. J. Radiat. Oncol. Biol. Phys.* 2005 Dec 1;63(5):1514–21.
109. Schouten van der Velden AP, van Vugt R, Van Dijck JAAM, Leer JWH, Wobbes T. Local recurrences after different treatment strategies for ductal carcinoma in situ of the breast: a population-based study in the East Netherlands. *Int. J. Radiat. Oncol. Biol. Phys.* 2007 Nov 1;69(3):703–10.
110. Silverstein MJ, Lagios MD, Craig PH, Waisman JR, Lewinsky BS, Colburn WJ, et al. A prognostic index for ductal carcinoma in situ of the breast. *Cancer.* 1996 Jun 1;77(11):2267–74.
111. Silverstein MJ. The University of Southern California/Van Nuys prognostic index for ductal carcinoma in situ of the breast. *Am. J. Surg.* 2003 Oct;186(4):337–43.
112. Amichetti M, Caffo O, Richetti A, Zini G, Rigon A, Antonello M, et al. Ten-year results of treatment of ductal carcinoma in situ (DCIS) of the breast with conservative surgery and radiotherapy. *Eur. J. Cancer.* 1997 Sep;33(10):1559–65.
113. Boyages J, Delaney G, Taylor R. Predictors of local recurrence after treatment of ductal carcinoma in situ: a meta-analysis. *Cancer.* 1999 Feb 1;85(3):616–28.
114. Fisher ER, Dignam J, Tan-Chiu E, Costantino J, Fisher B, Paik S, et al. Pathologic findings from the National Surgical Adjuvant Breast Project (NSABP) eight-year update of Protocol B-17: intraductal carcinoma. *Cancer.* 1999 Aug 1;86(3):429–38.
115. Holmberg L, Garmo H, Granstrand B, Ringberg A, Arnesson L-G, Sandelin K, et al. Absolute risk reductions for local recurrence after postoperative radiotherapy after sector resection for ductal carcinoma in situ of the breast. *J. Clin. Oncol.* 2008 Mar 10;26(8):1247–52.
116. Wärnberg F, Garmo H, Emdin S, Hedberg V, Adwall L, Sandelin K, et al. Effect of radiotherapy after breast-conserving surgery for ductal carcinoma in situ: 20 years follow-up in the randomized SweDCIS Trial. *J. Clin. Oncol.* 2014 Nov 10;32(32):3613–8.

117. Houghton J, George WD, Cuzick J, Duggan C, Fentiman IS, Spittle M, et al. Radiotherapy and tamoxifen in women with completely excised ductal carcinoma in situ of the breast in the UK, Australia, and New Zealand: randomised controlled trial. *Lancet*. 2003 Jul 12;362(9378):95–102.
118. Cuzick J, Sestak I, Pinder SE, Ellis IO, Forsyth S, Bundred NJ, et al. Effect of tamoxifen and radiotherapy in women with locally excised ductal carcinoma in situ: long-term results from the UK/ANZ DCIS trial. *Lancet Oncol*. 2011 Jan;12(1):21–9.
119. Viani GA, Stefano EJ, Afonso SL, De Fendi LI, Soares FV, Leon PG, et al. Breast-conserving surgery with or without radiotherapy in women with ductal carcinoma in situ: a meta-analysis of randomized trials. *Radiat Oncol*. 2007;2:28.
120. Goodwin A, Parker S, Gherzi D, Wilcken N. Post-operative radiotherapy for ductal carcinoma in situ of the breast--a systematic review of the randomised trials. *Breast*. 2009 Jun;18(3):143–9.
121. Omlin A, Amichetti M, Azria D, Cole BF, Fournieret P, Poortmans P, et al. Boost radiotherapy in young women with ductal carcinoma in situ: a multicentre, retrospective study of the Rare Cancer Network. *Lancet Oncol*. 2006 Aug;7(8):652–6.
122. Constantine C, Parhar P, Lymberis S, Fenton-Kerimian M, Han SC, Rosenstein BS, et al. Feasibility of accelerated whole-breast radiation in the treatment of patients with ductal carcinoma in situ of the breast. *Clin. Breast Cancer*. 2008 Jun;8(3):269–74.
123. Freedman GM, Anderson PR, Goldstein LJ, Ma C-M, Li J, Swaby RF, et al. Four-week course of radiation for breast cancer using hypofractionated intensity modulated radiation therapy with an incorporated boost. *Int. J. Radiat. Oncol. Biol. Phys.* 2007 Jun 1;68(2):347–53.
124. Wai ES, Lesperance ML, Alexander CS, Truong PT, Culp M, Moccia P, et al. Effect of radiotherapy boost and hypofractionation on outcomes in ductal carcinoma in situ. *Cancer*. 2011 Jan 1;117(1):54–62.
125. Livi L, Stefanacci M, Scoccianti S, Dicosmo D, Borghesi S, Nosi F, et al. Adjuvant hypofractionated radiation therapy for breast cancer after conserving surgery. *Clin Oncol (R Coll Radiol)*. 2007 Mar;19(2):120–4.
126. Williamson D, Dinniwell R, Fung S, Pintilie M, Done SJ, Fyles AW. Local control with conventional and hypofractionated adjuvant radiotherapy after breast-conserving surgery for ductal carcinoma in situ. *Radiother Oncol*. 2010 Jun;95(3):317–20.
127. Nilsson C, Valachis A. The role of boost and hypofractionation as

- adjuvant radiotherapy in patients with DCIS: a meta-analysis of observational studies. *Radiother Oncol.* 2015 Jan;114(1):50–5.
128. NSABP B-39, RTOG 0413: A Randomized Phase III Study of conventional whole breast irradiation versus partial breast irradiation for women with stage 0, I, or II breast cancer. *Clin Adv Hematol Oncol.* 2006 Oct;4(10):719–21.
129. Polgár C, Kahán Z, Orosz Z, Gábor G, Hadijev J, Cserni G, et al. The role of radiotherapy in the conservative treatment of ductal carcinoma in situ of the breast. *Pathol. Oncol. Res.* 2008 Jun;14(2):179–92.
130. Park SS, Grills IS, Chen PY, Kestin LL, Ghilezan MI, Wallace M, et al. Accelerated partial breast irradiation for pure ductal carcinoma in situ. *Int. J. Radiat. Oncol. Biol. Phys.* 2011 Oct 1;81(2):403–8.
131. Stull TS, Catherine Goodwin M, Gracely EJ, Chernick MR, Carella RJ, Frazier TG, et al. A single-institution review of accelerated partial breast irradiation in patients considered “cautionary” by the American Society for Radiation Oncology. *Ann. Surg. Oncol.* 2012 Feb;19(2):553–9.
132. Jeruss JS, Kuerer HM, Beitsch PD, Vicini FA, Keisch M. Update on DCIS outcomes from the American Society of Breast Surgeons accelerated partial breast irradiation registry trial. *Ann. Surg. Oncol.* 2011 Jan;18(1):65–71.
133. Vicini F, Shah C, Ben Wilkinson J, Keisch M, Beitsch P, Lyden M. Should ductal carcinoma-in-situ (DCIS) be removed from the ASTRO consensus panel cautionary group for off-protocol use of accelerated partial breast irradiation (APBI)? A pooled analysis of outcomes for 300 patients with DCIS treated with APBI. *Ann. Surg. Oncol.* 2013 Apr;20(4):1275–81.
134. Hannoun-Levi J-M, Resch A, Gal J, Kauer-Dorner D, Strnad V, Niehoff P, et al. Accelerated partial breast irradiation with interstitial brachytherapy as second conservative treatment for ipsilateral breast tumour recurrence: multicentric study of the GEC-ESTRO Breast Cancer Working Group. *Radiother Oncol.* 2013 Aug;108(2):226–31.
135. Fisher B, Dignam J, Wolmark N, Wickerham DL, Fisher ER, Mamounas E, et al. Tamoxifen in treatment of intraductal breast cancer: National Surgical Adjuvant Breast and Bowel Project B-24 randomised controlled trial. *Lancet.* 1999 Jun 12;353(9169):1993–2000.
136. Petrelli F, Barni S. Tamoxifen added to radiotherapy and surgery for the treatment of ductal carcinoma in situ of the breast: a meta-analysis of 2 randomized trials. *Radiother Oncol.* 2011 Aug;100(2):195–9.
137. Staley H, McCallum I, Bruce J. Postoperative tamoxifen for ductal

- carcinoma in situ. *Cochrane Database Syst Rev.* 2012;10:CD007847.
138. Nieweg OE, Uren RF, Thompson JF. The history of sentinel lymph node biopsy. *Cancer J.* 2015 Jan;21(1):3–6.
139. Yeung HW, Cody HS III, Turlakow A, Riedel ER, Fey J, Gonen M, et al. Lymphoscintigraphy and sentinel node localization in breast cancer patients: a comparison between 1-day and 2-day protocols. *J. Nucl. Med.* 2001 Mar;42(3):420–3.
140. Jensen AJ, Naik AM, Pommier RF, Vetto JT, Troxell ML. Factors influencing accuracy of axillary sentinel lymph node frozen section for breast cancer. *Am. J. Surg.* 2010 May;199(5):629–35.
141. Piñero A, Giménez J, Merck B, Vázquez C, Grupo de Expertos. [Consensus meeting on selective biopsy of the sentinel node in breast cancer. Spanish Society of Senology and Breast Disease]. *Rev Esp Med Nucl.* 2007. pp. 176–80.
142. Bernet L, Piñero A, Vidal-Sicart S, Peg V. Consenso sobre la biopsia selectiva del ganglio centinela en el cáncer de mama. Revisión 2013 de la Sociedad Española de Senología y Patología Mamaria. ... Española de Patología. 2014.
143. Gipponi M, Bassetti C, Canavese G, Catturich A, Di Somma C, Vecchio C, et al. Sentinel lymph node as a new marker for therapeutic planning in breast cancer patients. *J Surg Oncol.* 2004 Mar;85(3):102–11.
144. Veronesi P, Intra M, Vento AR, Naninato P, Caldarella P, Paganelli G, et al. Sentinel lymph node biopsy for localised ductal carcinoma in situ? *Breast.* 2005 Dec;14(6):520–2.
145. Derkx F, Maaskant-Braat AJG, van der Sangen MJC, Nieuwenhuijzen GAP, van de Poll-Franse LV, Roumen RMH, et al. Staging and management of axillary lymph nodes in patients with local recurrence in the breast or chest wall after a previous negative sentinel node procedure. *Eur J Surg Oncol.* 2010 Jul;36(7):646–51.
146. Meretoja TJ, Heikkilä PS, Salmenkivi K, Leidenius MHK. Outcome of patients with ductal carcinoma in situ and sentinel node biopsy. *Ann. Surg. Oncol.* 2012 Jul;19(7):2345–51.
147. Tada K, Ogiya A, Kimura K, Morizono H, Iijima K, Miyagi Y, et al. Ductal carcinoma in situ and sentinel lymph node metastasis in breast cancer. *World J Surg Oncol.* 2010;8:6.
148. Schwartz GF, Krill LS, Palazzo JP, Dasgupta A. Value of intraoperative examination of axillary sentinel nodes in carcinoma of the breast. *J. Am. Coll. Surg.* 2008 Nov;207(5):758–62.
149. Guillén-Paredes MP, Carrasco-González L, Chávez-Benito A,

- Aguayo-Albasini JL. [Application of the OSNA technique for intraoperative analysis of sentinel lymph node in breast cancer]. *Cir Esp*. 2011 Apr;89(4):261–2.
150. Snook KL, Layer GT, Jackson PA, de Vries CS, Shousha S, Sinnott HD, et al. Multicentre evaluation of intraoperative molecular analysis of sentinel lymph nodes in breast carcinoma. *Br J Surg*. 2011 Apr;98(4):527–35.
151. Feldman S, Krishnamurthy S, Gillanders W, Gittleman M, Beitsch PD, Young PR, et al. A novel automated assay for the rapid identification of metastatic breast carcinoma in sentinel lymph nodes. *Cancer*. 2011 Jun 15;117(12):2599–607.
152. Alvarenga CA, Paravidino PI, Alvarenga M, Dufloth R, Gomes M, Zeferino LC, et al. Expression of CK19 in invasive breast carcinomas of special histological types: implications for the use of one-step nucleic acid amplification. *J. Clin. Pathol*. 2011 Jun;64(6):493–7.
153. Visser M, Jiwa M, Horstman A, Brink AATP, Pol RP, van Diest P, et al. Intra-operative rapid diagnostic method based on CK19 mRNA expression for the detection of lymph node metastases in breast cancer. *Int. J. Cancer*. 2008 Jun 1;122(11):2562–7.
154. Tamaki Y, Akiyama F, Iwase T, Kaneko T, Tsuda H, Sato K, et al. Molecular detection of lymph node metastases in breast cancer patients: results of a multicenter trial using the one-step nucleic acid amplification assay. *Clin. Cancer Res*. 2009 Apr 15;15(8):2879–84.
155. Schem C, Maass N, Bauerschlag DO, Carstensen MH, Löning T, Roder C, et al. One-step nucleic acid amplification—a molecular method for the detection of lymph node metastases in breast cancer patients; results of the German study group. *Virchows Arch*. 2009 Feb;454(2):203–10.
156. Tsujimoto M, Nakabayashi K, Yoshidome K, Kaneko T, Iwase T, Akiyama F, et al. One-step nucleic acid amplification for intraoperative detection of lymph node metastasis in breast cancer patients. *Clin. Cancer Res*. 2007 Aug 15;13(16):4807–16.
157. Godey F, Leveque J, Tas P, Gandon G, Poree P, Mesbah H, et al. Sentinel lymph node analysis in breast cancer: contribution of one-step nucleic acid amplification (OSNA). *Breast Cancer Res. Treat*. 2012 Jan;131(2):509–16.
158. Taffurelli M, Montroni I, Santini D, Fiacchi M, Zanotti S, Ugolini G, et al. Effectiveness of sentinel lymph node intraoperative examination in 753 women with breast cancer: are we overtreating patients? *Ann. Surg*. 2012 May;255(5):976–80.
159. Osako T, Iwase T, Kimura K, Masumura K, Horii R, Akiyama F. Incidence and possible pathogenesis of sentinel node

- micrometastases in ductal carcinoma in situ of the breast detected using molecular whole lymph node assay. *Br. J. Cancer*. 2012 May 8;106(10):1675–81.
160. Ansari B, Ogston SA, Purdie CA, Adamson DJ, Brown DC, Thompson AM. Meta-analysis of sentinel node biopsy in ductal carcinoma in situ of the breast. *Br J Surg*. 2008 May;95(5):547–54.
161. Matsen CB, Hirsch A, Eaton A, Stempel M, Heerdt A, Van Zee KJ, et al. Extent of microinvasion in ductal carcinoma in situ is not associated with sentinel lymph node metastases. *Ann. Surg. Oncol*. 2014 Oct;21(10):3330–5.
162. de Boer M, van Deurzen CHM, Van Dijck JAAM, Borm GF, van Diest PJ, Adang EMM, et al. Micrometastases or isolated tumor cells and the outcome of breast cancer. *N. Engl. J. Med*. 2009 Aug 13;361(7):653–63.
163. Pendas S, Dauway E, Giuliano R, Ku N, Cox CE, Reintgen DS. Sentinel node biopsy in ductal carcinoma in situ patients. *Ann. Surg. Oncol*. 2000 Jan;7(1):15–20.
164. Verbanac KM, Min CJ, Mannie AE, Lu J, O'Brien KF, Rosman M, et al. Long-term follow-up study of a prospective multicenter sentinel node trial: molecular detection of breast cancer sentinel node metastases. *Ann. Surg. Oncol*. 2010 Oct;17 Suppl 3:368–77.
165. De Angelis R, Sant M, Coleman MP, Francisci S, Baili P, Pierannunzio D, et al. Cancer survival in Europe 1999-2007 by country and age: results of EURO CARE-5-a population-based study. *Lancet Oncol*. 2013 Dec 4.
166. Ramos AT. Incidencia y supervivencia del cáncer de mama femenino en la provincia de Castellón 1995-2002. 2005.
167. Lester SC, Bose S, Chen Y-Y, Connolly JL, de Baca ME, Fitzgibbons PL, et al. Protocol for the examination of specimens from patients with ductal carcinoma in situ of the breast. *Arch. Pathol. Lab. Med*. 2009 Jan;133(1):15–25.
168. de Sanidad CVC. Oncoguía del cáncer de mama, Comunidad Valenciana. 2005.
169. Altintas S, Lambein K, Huizing MT, Braems G, Asjoe FT, Hellemans H, et al. Prognostic significance of oncogenic markers in ductal carcinoma in situ of the breast: a clinicopathologic study. *Breast J*. 2009 Mar;15(2):120–32.
170. Bijker N, Peterse JL, Duchateau L, Robanus-Maandag EC, Bosch CA, Duval C, et al. Histological type and marker expression of the primary tumour compared with its local recurrence after breast-conserving therapy for ductal carcinoma in situ. *Br. J. Cancer*. 2001

- Feb;84(4):539–44.
171. Claus EB, Chu P, Howe CL, Davison TL, Stern DF, Carter D, et al. Pathobiologic findings in DCIS of the breast: morphologic features, angiogenesis, HER-2/neu and hormone receptors. *Exp. Mol. Pathol.* 2001 Jun;70(3):303–16.
 172. Collins LC, Schnitt SJ. HER2 protein overexpression in estrogen receptor-positive ductal carcinoma in situ of the breast: frequency and implications for tamoxifen therapy. *Mod. Pathol.* 2005 May;18(5):615–20.
 173. Hanley K, Wang J, Bourne P, Yang Q, Gao AC, Lyman G, et al. Lack of expression of androgen receptor may play a critical role in transformation from in situ to invasive basal subtype of high-grade ductal carcinoma of the breast. *Hum. Pathol.* 2008 Mar;39(3):386–92.
 174. Lebeau A, Unholzer A, Amann G, Kronawitter M, Bauerfeind I, Sendelhofert A, et al. EGFR, HER-2/neu, cyclin D1, p21 and p53 in correlation to cell proliferation and steroid hormone receptor status in ductal carcinoma in situ of the breast. *Breast Cancer Res. Treat.* 2003 May;79(2):187–98.
 175. Lebrecht A, Buchmann J, Hefler L, Lampe D, Koelbl H. Histological category and expression of hormone receptors in ductal carcinoma in situ of the breast. *Anticancer Res.* 2002 May;22(3):1909–11.
 176. Meijnen P, Peterse JL, Antonini N, Rutgers EJT, van de Vijver MJ. Immunohistochemical categorisation of ductal carcinoma in situ of the breast. *Br. J. Cancer.* 2008 Jan 15;98(1):137–42.
 177. Rauch GM, Kuerer HM, Scoggins ME, Fox PS, Benveniste AP, Park YM, et al. Clinicopathologic, mammographic, and sonographic features in 1,187 patients with pure ductal carcinoma in situ of the breast by estrogen receptor status. *Breast Cancer Res. Treat.* 2013 Jun;139(3):639–47.
 178. Curigliano G, Disalvatore D, Esposito A, Pruneri G, Lazzeroni M, Guerrieri-Gonzaga A, et al. Risk of subsequent in situ and invasive breast cancer in human epidermal growth factor receptor 2-positive ductal carcinoma in situ. *Ann. Oncol.* 2015 Jan 18.
 179. Kerlikowske K, Molinaro AM, Gauthier ML, Berman HK, Waldman F, Bennington J, et al. Biomarker expression and risk of subsequent tumors after initial ductal carcinoma in situ diagnosis. *J. Natl. Cancer Inst.* 2010 May 5;102(9):627–37.
 180. Kuerer HM, Buzdar AU, Mittendorf EA, Esteva FJ, Lucci A, Vence LM, et al. Biologic and immunologic effects of preoperative trastuzumab for ductal carcinoma in situ of the breast. *Cancer.* 2011 Jan 1;117(1):39–47.

181. Molinaro AM, Sison JD, Ljung B-M, Tlsty TD, Kerlikowske K. Risk prediction for local versus regional/metastatic tumors after initial ductal carcinoma in situ diagnosis treated by lumpectomy. *Breast Cancer Res. Treat.* 2016 Jun;157(2):351–61.
182. Buonomo O, Orsaria P, Contino G, Varvaras D, Gioia A, Bonanno E, et al. Pathological classification of DCIS and planning of therapeutic management. *Anticancer Res.* 2009 May;29(5):1499–506.
183. 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.* 2010 Nov;145(11):1098–104.
184. Polom K, Murawa D, Wasiewicz J, Nowakowski W, Murawa P. The role of sentinel node biopsy in ductal carcinoma in situ of the breast. *Eur J Surg Oncol.* 2009 Jan;35(1):43–7.
185. Wilkie C, White L, Dupont E, Cantor A, Cox CE. An update of sentinel lymph node mapping in patients with ductal carcinoma in situ. *Am. J. Surg.* 2005 Oct;190(4):563–6.
186. Cox CE, Nguyen K, Gray RJ, Salud C, Ku NN, Dupont E, et al. Importance of lymphatic mapping in ductal carcinoma in situ (DCIS): why map DCIS? *Am Surg.* 2001 Jun;67(6):513–9–discussion519–21.
187. Shah C, McGee M, Wilkinson JB, Berry S, Grills I, Wallace M, et al. Clinical outcomes using accelerated partial breast irradiation in patients with ductal carcinoma in situ. *Clin. Breast Cancer.* 2012 Aug;12(4):259–63.
188. Osako T, Iwase T, Ushijima M, Horii R, Fukami Y, Kimura K, et al. Incidence and prediction of invasive disease and nodal metastasis in preoperatively diagnosed ductal carcinoma in situ. *Cancer Sci.* 2014 May;105(5):576–82.

ANEXOS

DICTAMEN DEL COMITÉ ÉTICO DE INVESTIGACIÓN CLÍNICA

D^a EVA FELIP VICIANO, Secretaria del Comité Ético de Investigación Clínica del Consorcio Hospitalario Provincial de Castellón.

CERTIFICA:

Que este Comité ha evaluado en fecha **14 de julio de 2014** la propuesta para que se realice el Estudio código: **GDIS**

Titulado:

"Estudio transversal multicéntrico acerca de la realización de biopsia selectiva del ganglio centinela (BSGC) en pacientes con carcinoma ductal in situ (CDIS)"

Investigador Principal: Dra. Verónica Gonzalez Vidal

El Comité considera que el estudio se plantea siguiendo la orden SAS/3470/2009 de 16 de diciembre, por la que se publican las directrices sobre estudios postautorización de tipo observacional para medicamentos de uso humano. Se cumplen los requisitos necesarios de idoneidad del estudio en relación con los objetivos del mismo y están justificados los riesgos y molestias previsibles para el sujeto, teniendo en cuenta los beneficios esperados.

El procedimiento para obtener el consentimiento informado, incluyendo la hoja de información para los sujetos y el plan de reclutamiento de sujetos previstos son adecuados, así como las compensaciones previstas para los sujetos por daños que pudieran derivarse de su participación en el estudio.

La capacidad del investigador y sus colaboradores y las instalaciones y medios disponibles son apropiados para llevar a cabo el estudio.

Por tanto este Comité acepta que dicho estudio, sea realizado en el Consorcio Hospitalario Provincial de Castellón por la **Dra. Verónica Gonzalez Vidal del Servicio de Oncología Radioterápica.**

Lo que firmo en Castellón a 14 de julio de 2014



Fdo: Eva Felip Viciano



Anexo 1. Autorización del Comité de Ética e Investigación Clínica (CEIC) del Consorcio Hospitalario Provincial de Cstellón

Anexo 2. Hoja de recogida de datos

HOJA RECOGIDA DATOS

- **Número de historia clínica:**
- **Hospital de procedencia:**
 1. Hospital Provincial de Castellón
 2. Hospital General de Castellón
- **Fecha de nacimiento:**
- **Fecha diagnóstico:**
- **Forma de presentación:**
 1. Clínica
 2. Radiológica
- **Diagnóstico Radiológico:**
 - **Categoría BIRADS:**
 1. BIRADS 1
 2. BIRADS 2
 3. BIRADS 3
 4. BIRADS 4
 5. BIRADS 5
 6. BIRADS 6
 - **Tipo lesión radiológica**
 1. Nódulo
 2. Microcalcificaciones
 3. Nodulo más microcalcificaciones
- **DIAGNÓSTICO**
 - 1. BAG
 - 2. Biopsia Quirúrgica
 - 3. Otros
- **HISTOLOGÍA AL DIAGNÓSTICO (BIOPSIA)**
 - **Tipo histológico:**
 1. CDIS
 2. Otro tipo histológico

- **TIPO DE CIRUGÍA:**
 1. Cirugía conservadora
 2. Mastectomía

- **HISTOLOGÍA DEFINITIVA Anatomía patológica:**
 - **Tipo histológico:**
 1. CDIS
 2. Otros
 - **Grado histológico:**
 1. Grado 1 (GI)
 2. Grado 2 (GII)
 3. Grado 3 (GIII)
 4. Desconocido
 - **Tamaño (en mm):**
 - **Presencia de comedonecrosis:**
 1. SI
 2. NO
 - **Presencia de MULTICENTRICIDAD:**
 1. SI
 2. NO
 - **Presencia de MULTIFOCALIDAD:**
 1. SI
 2. NO

- **Indicación BIOPSIA SELECTIVA GANGLIO CENTINELA (BSGC)**
 - 1.1 Tamaño tumoral > 4 cm SI/NO
 - 1.2 Alto grado SI/NO
 - 1.3 Presencia de comedonecrosis SI/NO
 - 1.4 Candidatas a mastectomía SI/NO
 - 1.5 Tamaño tumoral > 3 cm SI/NO

- **Resultado AP BSGC:**
 1. Macrometástasis (≥ 2 mm)
 2. Micrometástasis ($\geq 0,2$ mm y < 2 mm)
 3. Células tumorales aisladas ($\leq 0,2$ mm)
 4. Negativo
 5. No realizado

- **DETERMINACIÓN RECEPTORES HORMONALES**
 - **Receptores estrógenos**
 - 1. Positivos
 - 2. Negativos
 - 3. Desconocido
 - **Receptores progesterona**
 - 1. Positivos
 - 2. Negativos
 - 3. Desconocidos
 - **Sobreexpresión HER- 2**
 - 1. Si
 - 2. No
 - **Ki 67**
 - < 5%
 - 5-20%
 - >20%