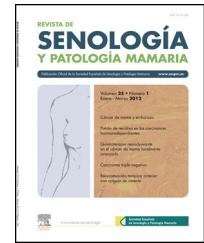




Revista de Senología y Patología Mamaria

www.elsevier.es/senologia



ORIGINAL

Análisis de los factores relacionados con la sobreestadificación y la positividad del ganglio centinela en las pacientes con diagnóstico inicial de carcinoma ductal in situ

Elena Goñi Gironés^{a,*}, Alicia Córdoba Iturriagagoitia^b, Francisco Vicente García^c, Berta Ibáñez Beroiz^d, Maite Mellado Rodríguez^e, Carmen Estébanez Estébanez^a, Patricia Serra Arbeloa^a, Alicia Camarero Salazar^a y M. Eugenia Martínez Lozano^a

^a Servicio de Medicina Nuclear, Complejo Hospitalario de Navarra, Pamplona, Navarra, España

^b Servicio de Anatomía Patológica (A), Complejo Hospitalario de Navarra, Pamplona, Navarra, España

^c Unidad de Patología Mamaria, Servicio de Cirugía General, Complejo Hospitalario de Navarra, Pamplona, Navarra, España

^d Navarrabiomed, Fundación Miguel Servet-Red de Investigación en Servicios de Salud en Enfermedades Crónicas (REDISSEC), Pamplona, Navarra, España

^e Servicio de Radiología (A), Complejo Hospitalario de Navarra, Pamplona, Navarra, España

Recibido el 9 de abril de 2013; aceptado el 26 de junio de 2013

Disponible en Internet el 29 de octubre de 2013

PALABRAS CLAVE

Cáncer de mama;
Carcinoma ductal
in situ;
Biopsia por punción;
Biopsia del ganglio
centinela

Resumen

Objetivo: Determinar el porcentaje de pacientes con diagnóstico inicial de carcinoma ductal in situ (CDIS) que presentó infiltración tras la excisión quirúrgica e identificar los factores relacionados tanto con la sobreestadificación como con la positividad del ganglio centinela (GC) en el estudio definitivo.

Material y métodos: Análisis retrospectivo de 135 pacientes diagnosticadas mediante biopsia core de CDIS a las que se les realizó biopsia selectiva del GC de forma consecutiva de 2003 a 2011. La técnica fue mixta en el período inicial y posteriormente mediante administración intraperilesional de radiocoloides. En 2009 se introdujo una gammacámara portátil y se inició el estudio intraoperatorio molecular mediante amplificación de ácido nucleico de un solo paso.

Resultados: Se produjo sobreestadificación en 45 de las 135 pacientes (33,3%), de las que 30 (22,2%) presentaron CDIS con microinfiltración y 15 (11,1%) carcinoma infiltrante. Los CDIS con microinfiltración mostraron mayor tamaño, mayor porcentaje de alto grado, de HER2 positivo y de Ki-67 alto que los CDIS ($p < 0,001$, $p < 0,001$, $p = 0,002$ y $p = 0,031$, respectivamente). Los porcentajes de positividad del GC fueron del 3,6% en el CDIS, del 6,9% en el CDIS con microinfiltración y del 20% en los carcinomas infiltrantes, correspondiendo a 8 pacientes, de las cuales 6 presentaron HER2 positivo y Ki-67 alto.

* Autor para correspondencia.

Correo electrónico: elena.goni.girones@navarra.es (E. Goñi Gironés).

KEYWORDS

Breast cancer;
Ductal carcinoma
in situ;
Core needle biopsy;
Sentinel lymph node
biopsy

Conclusiones: El porcentaje global de infraestimación fue alto, principalmente debido a la presencia de microinfiltración. Tanto esta como la afectación metastásica del GC mostró relación con el HER2 positivo y el Ki-67 alto, por tanto, disponer de estos datos en la biopsia percutánea podría ser relevante para establecer la indicación de realización de biopsia selectiva del GC en el CDIS.

© 2013 SESPM. Publicado por Elsevier España, S.L. Todos los derechos reservados.

Analysis of factors related to upstaging and sentinel node positivity in the initial diagnosis of ductal carcinoma in situ

Abstract

Objective: To determine the percentage of patients with ductal carcinoma in situ (DCIS) with infiltration after surgical excision and to identify the factors related to both upstaging and sentinel node (SN) positivity in the final study.

Material and methods: A retrospective analysis was performed in 135 patients diagnosed with DCIS by core biopsy who subsequently underwent sentinel lymph node biopsy from 2003 to 2011. In the first period of the study, the technique was mixed and subsequently consisted of intra-perilesional radiocolloid administration. In 2009, a portable gamma camera was introduced and we began to use intraoperative one-step nucleic acid amplification.

Results: Upstaging occurred in 45 of the 135 patients (33.3%), of which 30 (22.2%) had DCIS with microinfiltration and 15 (11.1%) had invasive carcinoma. Compared with DCIS, DCIS with microinfiltration were larger and showed a higher percentage of high grade, HER2 positivity and high Ki-67 ($P < .001$, $P < .001$, $P = .002$ and $P = .031$, respectively). SN positivity rates were 3.6% in DCIS, 6.9% in DCIS with microinfiltration, and 20% in invasive carcinomas, corresponding to 8 patients, of whom 6 showed HER2-positivity and high Ki-67.

Conclusions: Overall underestimation was high, mainly due to the presence of microinfiltration. Both microinfiltration and metastatic SN involvement were associated with HER2-positivity and high Ki-67. Therefore, the availability of this information in core needle biopsy could be relevant in establishing the indication for sentinel lymph node biopsy in DCIS.

© 2013 SESPM. Published by Elsevier España, S.L. All rights reserved.

Introducción

El carcinoma ductal in situ (CDIS) es una proliferación maligna de células epiteliales confinadas a la membrana basal de los ductos mamarios. Sus células muestran características citológicas, expresión de receptores hormonales y perfiles de Ki-67 y de HER2 similares a los de los cánceres infiltrantes, porque hoy se reconoce su carácter de lesión precursora. El diagnóstico de esta enfermedad se está incrementando gracias a la generalización de los programas de detección precoz, llegando casi al 30% de los casos nuevamente diagnosticados¹.

No existe unanimidad sobre los criterios de selección respecto a la biopsia selectiva del ganglio centinela (BSGC) en el CDIS. Si no se realiza estadificación axilar mediante BSGC en la intervención quirúrgica inicial y el examen histopatológico definitivo demuestra un carcinoma invasivo será necesaria una segunda intervención o, en caso de que se haya realizado mastectomía, no será posible el estudio del ganglio centinela (GC)². En este sentido, cuando el diagnóstico preoperatorio de CDIS se realiza mediante biopsia con aguja gruesa (BAG) se han observado porcentajes de cáncer invasivo en el diagnóstico final que varían del 8,3 al 43,6%^{3,4}. Al contrario, el uso rutinario de la BSGC en todas las pacientes con CDIS no está justificado por el bajo porcentaje de positividad del GC, que se encuentra entre el 1 y el 13%⁵⁻⁷, y algunos autores indican que puede ser omitida con seguridad⁸⁻¹⁰.

Ante esta disyuntiva, numerosos trabajos analizan los hallazgos clínicos, radiológicos y patológicos que ayudarían a identificar a las pacientes que resultarían más beneficiadas con la realización de esta técnica, es decir, a definir aquellas características predictoras tanto del diagnóstico final de carcinoma infiltrante como de afectación metastásica del GC¹¹⁻¹³.

El objetivo del presente estudio es realizar una revisión de nuestra experiencia en la aplicación de la BSGC en pacientes con diagnóstico inicial de CDIS analizando, en primer lugar, el porcentaje de pacientes que en el estudio definitivo mostraron un carcinoma invasivo, y en segundo lugar, determinando los factores relacionados tanto con la sobreestadificación como con la positividad del GC.

Material y métodos

Pacientes

Se han analizado retrospectivamente 135 pacientes con diagnóstico inicial de CDIS sin microinfiltración a las que se les realizó tratamiento quirúrgico primario y BSGC de forma consecutiva entre enero de 2003 y diciembre de 2011.

El criterio seguido para indicar la realización de BSGC fue que se tratase de carcinomas intraductales extensos y de alto grado y/o con comedonecrosis y/o que fuera a realizarse mastectomía, sin evidencia clínica ni ecográfica de afectación axilar. A partir de 2008 la afectación axilar

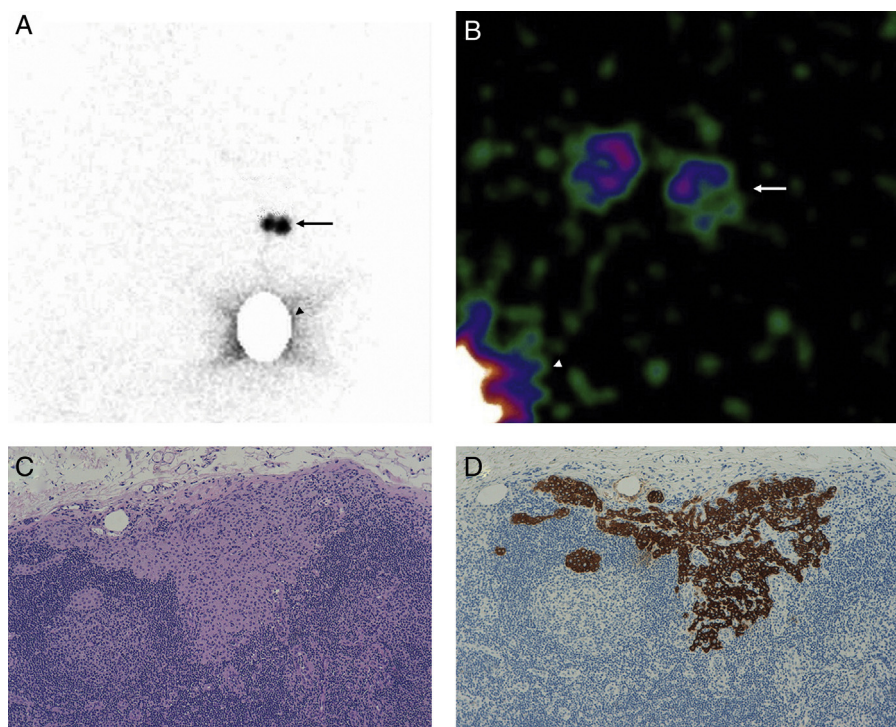


Figura 1 A. Imagen linfogammagrafía en proyección anterior en la que se ha realizado una máscara en el sitio de inyección. B. Imagen adquirida en quirófano con gammacámara portátil intraoperatoria previamente a la incisión axilar (las flechas señalan la localización de los 2 GC axilares y la punta de flecha el sitio de inyección). C. Imagen panorámica de una micrometástasis de 1 mm de diámetro máximo de localización paracortical (H-E, x100). D. La misma micrometástasis teñida con queratina cóctel AE1/AE3 para confirmar su naturaleza epitelial (IHQ, x100).

prequirúrgica se excluyó mediante BAG de los ganglios ecográficamente sospechosos. Todas las pacientes firmaron el consentimiento informado.

Se estudiaron las variables edad, hallazgos mamográficos, método de diagnóstico inicial, tamaño, grado tumoral (bajo, intermedio y alto), estado de los receptores hormonales, índice de proliferación Ki-67 (punto de corte 14%), el HER2 (IHQ: 0, 1+, 2+, 3+ o FISH con/sin amplificación) y tratamiento quirúrgico (conservador vs. mastectomía).

Diagnóstico inicial

En 103 casos en los que la lesión era visible únicamente en la mamografía se realizaron biopsias asistidas por vacío guiadas por estereotaxia, con agujas de 10 y 11 G. En 28 pacientes en las que la lesión fue detectable por ecografía se realizó biopsia core (BAG) con aguja de 14 G. En 3 pacientes se practicó biopsia dirigida, y en una, punch del pezón.

Técnica de marcaje del ganglio centinela

En el periodo inicial la técnica fue mixta, con administración superficial de azul de isosulfán y profunda de radiocoloides; posteriormente, en 95 pacientes, únicamente radiotrazador intraperilesional. Se administraron 111MBq (3 mCi) de sulfuro de renio coloidal (Nanocis®) en inyección única el día previo a la intervención. En 98 pacientes con lesión no palpable (72,6%) el radiocoloide se inyectó con guía

ecográfica o mamográfica, y en 37 (27,4%) con lesión palpable se administró en el Servicio de Medicina Nuclear.

En la linfogammagrafía prequirúrgica obtuvimos imágenes precoces y tardías utilizando una gammacámara de campo amplio (SkyLight® ADAC, Philips). Para la detección del GC se utilizó una sonda (Neo2000®, Neoprobe Corporation), hasta que a partir de octubre de 2009 se dispuso de una gammacámara portátil (Sentinella® S102, GEM Imaging) (fig. 1).

Estudio anatomopatológico del ganglio centinela

En el estudio anatomopatológico del GC se siguieron 3 procedimientos diferentes. En 29 pacientes se realizó estudio intraoperatorio convencional mediante impronta citológica y cortes por congelación y estudio diferido mediante hematoxilina-eosina e IHQ con anticuerpos anticitoqueratina (clona AE1/AE3). En 66 casos se llevó a cabo únicamente este estudio diferido¹⁴ y a partir de octubre de 2009, lo cual incluye 40 pacientes, se realizó estudio intraoperatorio molecular mediante amplificación de ácido nucleico de un solo paso.

Análisis estadístico

Se han descrito las variables cuantitativas (edad y tamaño del tumor) mediante la mediana y el rango intercuartílico (RI), y las variables categóricas mediante la frecuencia y el porcentaje, tanto para la muestra total como para los

grupos según el diagnóstico final. La variable ordinal (grado del tumor) se comparó entre los grupos con el test χ^2 de tendencias en las proporciones, las variables categóricas con χ^2 o test de Fisher, según correspondiese, y, finalmente, las variables continuas mediante el test de Kruskal-Wallis. Las comparaciones 2 a 2 se han realizado con el test de Fisher o el test de Mann-Whitney, según el tipo de variable. Se consideró estadísticamente significativo un valor de $p < 0,05$. Los programas informáticos utilizados fueron SPSS® Statistics 20.0 y R® versión 2.13.1.

Resultados

Las características clinicopatológicas de las 135 pacientes estudiadas se presentan en la [tabla 1](#). En 90 de ellas (66,7%) el diagnóstico definitivo fue de CDIS, mientras que en 45 (33,3%) casos se observó un carcinoma infiltrante, tratándose de CDIS con microinfiltración (CDISM) en 30 (22,2%) y de un carcinoma infiltrante en las 15 (11,1%) restantes. En estas últimas se trató de un carcinoma ductal infiltrante en 14 casos y un carcinoma lobulillar infiltrante en uno, presentando 13 de ellas extenso componente intraductal.

Las pacientes con CDIS tuvieron una mediana de edad de 58 años (RI: 49,5-64,5), que fue superior a la de las pacientes con CDISM y carcinoma infiltrante, cuya mediana fue de 54 (RI: 47-62) y 52,5 (RI: 47-63,7), respectivamente, sin que esta diferencia fuese estadísticamente significativa. En la [tabla 2](#) se muestra el análisis univariable de los principales datos radiológicos y patológicos del estudio definitivo en los 3 grupos de pacientes. Se obtuvieron diferencias significativas en tamaño tumoral, siendo este mayor en los CDISM que en el resto, y también en el grado tumoral, siendo mayor la proporción de carcinomas de alto grado en los CDISM (89%) que en los otros 2 grupos y, sobre todo, frente a los carcinomas infiltrantes (13%). Asimismo, existió mayor proporción de HER2 positivo en los CDISM (72%) que en los CDIS (31%), y mayor proporción de Ki-67 > 14 en los CDISM (73%) que en el resto (46 y 36% en CDIS e infiltrantes, respectivamente).

La linfogammagrafía prequirúrgica mostró migración del radiocoloide en 130 pacientes (96,3%). Se localizó y se llevó a cabo la exéresis del GC en el 94,8% de las pacientes. Se realizó resección segmentaria de la lesión mamaria primaria en 94 pacientes (69,6%) y mastectomía en las 41 restantes (30,4%). En la [tabla 3](#) se muestran los resultados de la BSGC y el tipo de intervención quirúrgica mamaria en los 3 grupos.

Considerando el número total de pacientes, la BSGC fue positiva en 8 casos (6,3%), exponiéndose el análisis descriptivo de las principales características patológicas que presentaron en la [tabla 4](#). El diagnóstico se realizó en 6 casos mediante amplificación de ácido nucleico de un solo paso y en 2 con estudio intraoperatorio y diferido convencional. En todas las pacientes se llevó a cabo la linfadenectomía axilar, obteniéndose una media de $15,7 \pm 5,9$ ganglios, rango 9-26, sin hallarse ningún ganglio no centinela afectado.

Discusión

El papel de la BSGC en el CDIS no está bien definido y, por tanto, la primera pregunta que se nos plantea ante una paciente con este diagnóstico mediante biopsia percutánea es si será necesaria la estadificación axilar. En la

Tabla 1 Características clínicas, radiológicas y patológicas de las pacientes

Característica	Pacientes (porcentaje), n = 135
<i>Grupo de edad</i>	
≤ 50 años	36 (26,7)
> 50 años	99 (73,3)
<i>Índice de masa corporal (kg/m²)</i>	
Infrapeso (< 18,5)	2 (1,5)
Normal (18,5-24,9)	55 (40,7)
Sobrepeso (25-29,9)	50 (37,0)
Obesidad (≥ 30)	28 (20,7)
<i>Lateralización</i>	
Mama derecha	65 (48,1)
Mama izquierda	70 (51,9)
<i>Localización topográfica</i>	
Cuadrantes externos	70 (51,9)
Cuadrantes internos	21 (15,5)
Intersección superior	18 (13,3)
Intersección inferior	4 (3)
Central	18 (13,3)
Multifocal	1 (0,7)
Múltiple	3 (2,2)
<i>Apariencia radiológica</i>	
Microcalcificaciones	113 (83,7)
Nódulo	7 (5,2)
Densidad asimétrica-distorsión	6 (4,4)
Nódulo + microcalcificaciones	6 (4,4)
Otros	3 (2,2)
<i>Clasificación T</i>	
Tis	90 (66,7)
T1mi	30 (22,2)
T1a	6 (4,4)
T1c	8 (6)
T2	1 (0,7)
<i>Grado tumoral</i>	
Alto	81 (61,4)
Intermedio	34 (25,8)
Bajo	17 (12,9)
<i>Receptores hormonales</i>	
RE+, RP+	71 (59,2)
RE+, RP-	22 (18,3)
RE-, RP+	5 (4,2)
RE-, RP-	22 (18,3)
<i>Ki-67</i>	
< 14	54 (48,6)
> 14	57 (51,4)
<i>HER2</i>	
Negativo	53 (46,1)
Positivo	43 (37,4)
2++	19 (16,5)

Tabla 2 Análisis univariable de las principales características radiológicas y patológicas del estudio definitivo en los 3 grupos de pacientes

	Carcinoma ductal in situ (n = 90)	Carcinomas microinfiltrantes (n = 30)	Carcinomas infiltrantes (n = 15)	p
<i>Apariencia radiológica</i>				0,243
Microcalcificaciones	78 (86,7)	22 (73,3)	13 (86,7)	
Resto	12 (13,3)	8 (26,7)	2 (13,3)	
<i>Método diagnóstico</i>				0,005 ^a
BAV estereotaxia	76 (86,4)	17 (58,6)	10 (71,4)	
BAG ecografía	12 (13,6)	12 (41,4)	4 (28,6)	
<i>Tamaño tumoral</i>	0,9 (0,5-1,7)	2,0 (1,1-3,0)	1,1 (0,4-1,9)	0,001 ^{a,b}
<i>Grado tumoral</i>				0,001 ^{a,b,c}
Alto	54 (60,7)	25 (89,3)	2 (13,3)	
Intermedio	27 (30,3)	2 (7,1)	5 (33,3)	
Bajo	8 (9)	1 (3,6)	9 (53,3)	
<i>Receptores hormonales^d</i>				0,249
Positivos	67 (85,9)	21 (75)	10 (71,4)	
Negativos	11 (14,1)	7 (25)	4 (28,6)	
<i>HER2^e</i>				0,002 ^a
Positivo	18 (31)	18 (72)	7 (53,8)	
Negativo	40 (69)	7 (28)	6 (46,2)	
<i>Ki-67</i>				0,031 ^{a,b}
< 14	38 (53,5)	7 (26,9)	9 (64,3)	
> 14	33 (46,5)	19 (73,1)	5 (35,7)	

^a Diferencias estadísticamente significativas entre carcinomas ductales in situ y carcinomas ductales in situ microinfiltrantes.

^b Diferencias estadísticamente significativas entre carcinomas ductales in situ microinfiltrantes y carcinomas infiltrantes.

^c Diferencias estadísticamente significativas entre carcinomas ductales in situ e infiltrantes.

^d Variable dicotomizada tomando como tumores con receptores hormonales positivos RE+, RP+, RE-, RP+ y RE+, RP-, y receptores negativos RE-, RP-.

^e Variable dicotomizada considerando HER2 positivo 3+ o 2+ con amplificación en FISH, y HER2 negativo 1+ o 2+ sin amplificación. Se han excluido del análisis los casos 2+ en los que no se dispone de amplificación.

actualización del consenso de la Sociedad Española de Senología y Patología Mamaria¹⁵ se indica la realización de BSGC en carcinoma intraductal extenso (> 4 cm) y de alto grado y/o con comedonecrosis y/o que se trate con

mastectomía. La American Society of Clinical Oncology considera que la BSGC es aceptable en pacientes con CDIS tratadas con mastectomía (con evidencia limitada), sin embargo, no se recomienda en general cuando el

Tabla 3 Resultados de la biopsia selectiva del ganglio centinela y tipo de cirugía realizada en los 3 grupos de pacientes

	Carcinoma ductal in situ (n = 90)	Carcinomas microinfiltrantes (n = 30)	Carcinomas infiltrantes (n = 15)	p
<i>Localización y exéresis del ganglio centinela</i>				
Sí	84 (93,3)	29 (96,7)	15 (100)	
No	6 (6,7)	1 (3,3)	0	
<i>Número de ganglios centinela por paciente</i>	1,63 ± 0,71	2,10 ± 1,01	2,00 ± 0,81	
<i>Afectación metastásica del ganglio centinela</i>				
Sí	3 (3,6)	2 (6,9)	3 (20)	
No	81 (96,4)	27 (93,1)	12 (80)	
<i>Cirugía</i>				0,021*
Conservadora	69 (76,7)	15 (50)	10 (66,7)	
Mastectomía	21 (23,3)	15 (50)	5 (33,3)	

* Diferencias estadísticamente significativas entre carcinomas ductales in situ y carcinomas ductales in situ microinfiltrantes.

Tabla 4 Tipo de intervención quirúrgica realizada y características patológicas de aquellas pacientes cuyo ganglio centinela fue positivo

Paciente	Diagnóstico final	Tipo de intervención	Grado nuclear	RE/RP	HER2	Ki-67	GC
1	CDIS	Conservadora	Alto	RE—/RP—	Positivo	> 14	Una micrometástasis
2	CDIS	Mastectomía	Alto	RE—/RP—	Positivo	> 14	Dos micrometástasis
3	CDIS	Conservadora	Intermedio	RE—/RP—	Positivo	> 14	Una micrometástasis
4	CDISM	Mastectomía	Intermedio	RE+/RP—	Positivo	> 14	Una micrometástasis
5	CDISM	Conservadora	Alto	RE+/RP+	Negativo	< 14	Una micrometástasis
6	Carcinoma infiltrante	Conservadora	2	RE+/RP+	Positivo	> 14	Una micrometástasis
7	Carcinoma infiltrante	Conservadora	2	RE—/RP—	Positivo	> 14	Una macrometástasis
8	Carcinoma infiltrante	Mastectomía	2	RE—/RP—	Negativo	< 14	Una micrometástasis

tratamiento es una resección segmentaria, excepto en tumores grandes (> 5 cm) o con sospecha o prueba de microinfiltración (evidencia insuficiente)¹⁶. En las directrices de la National Comprehensive Cancer Network versión 1.2013 se señala que la BSGC se debe considerar en caso de mastectomía o si la localización de la excisión compromete la futura realización del procedimiento.

Definir el subgrupo de pacientes en riesgo de tener un carcinoma infiltrante permitiría seleccionar a aquellas que se beneficiarían de la BSGC, ya que es preferible que esta se realice en el mismo tiempo quirúrgico para evitar estrés psicológico, el riesgo de una nueva anestesia e intervención, y además es económicamente más eficiente.

En nuestro estudio encontramos que el 33,3% de las pacientes diagnosticadas inicialmente de CDIS a las que se les realizó BSGC presentaron carcinomas microinfiltrantes o infiltrantes en el estudio definitivo. Este porcentaje se halla dentro del rango entre 20 y 37% obtenido por otros autores^{2,17-19} manteniendo este mismo criterio de selección, aunque en algún caso se trata de series cortas de pacientes. En otros estudios que incluyen pacientes con CDIS, se les haya realizado o no BSGC, hallan porcentajes entre el 18%²⁰ y el 42%¹², o estudios con una amplia casuística obtienen un 20%¹¹ habiéndose realizado el diagnóstico inicial mediante biopsia asistida por vacío únicamente. También nos puede servir para encuadrar este resultado la conclusión del metaanálisis realizado por Brennan et al.²¹ que muestra que en uno de cada 4 casos (25,9%) de CDIS diagnosticados mediante biopsia core se infraestimó la existencia de cáncer invasivo.

Por otra parte, son numerosos los estudios que ante el diagnóstico inicial de CDIS analizan aquellos factores clínicos, radiológicos o patológicos predictores de invasión y que, por tanto, ayudan a seleccionar a las candidatas más apropiadas para BSGC, reduciendo el número de procedimientos innecesarios^{11,13,17,20,22}. Así, Yen et al.¹⁷ abogan porque los riesgos y beneficios de la BSGC se discutan con las pacientes jóvenes (≤ 55 años), diagnosticadas mediante biopsia core o que presenten CDIS grandes (≥ 4 cm) o de alto grado. Para otros, como Trentin et al.¹¹, la edad < de 40 años, el tamaño < 20 mm y la ausencia de lesión residual serían predictores de ausencia de invasión y de afectación ganglionar. En ocasiones, solo a partir de un GC positivo se diagnostica un carcinoma microinfiltrante-infiltrante, retallando la pieza y volviendo sobre ella, siendo una razón adicional para indicar BSGC en CDIS de alto riesgo.

Nuestros resultados muestran que los casos en los que se halló microinfiltración en el diagnóstico definitivo correspondieron a tumores de mayor tamaño, con porcentajes superiores de alto grado, HER2 positivo y Ki-67 alto que cuando no se produjo sobreestadificación, y estas diferencias fueron estadísticamente significativas. De forma similar, los autores previamente citados¹¹ encontraron que el Ki-67 alto y la invasión vascular peritumoral se asociaron significativamente con el componente invasivo y la afectación ganglionar, estimando que valdría la pena investigar el Ki-67 en las biopsias, mientras que no hallaron relación con el estado de los receptores hormonales, como ocurrió en nuestro caso. A su vez, autores como Roses et al. refieren que la sobreexpresión del HER2 predice la presencia de focos de carcinoma invasivo en el CDIS²³. Parece que la sobreexpresión del HER2 representa un subtipo de CDIS biológicamente agresivo, correlacionándose con el alto grado, la expresión de p53 y la negatividad de los receptores hormonales^{24,25}. Por otra parte, en nuestro estudio fue más frecuente el diagnóstico de CDISM cuando se realizó BAG y cuando la intervención quirúrgica fue una mastectomía, lo cual también ha sido descrito por otros autores^{2,12}.

Sin embargo, el hallazgo de un carcinoma infiltrante en el estudio definitivo no ha mostrado un patrón tan claro. No se ha observado relación con el HER2, y un alto porcentaje de casos han presentado grado tumoral y Ki-67 bajos, pudiendo estar en relación con el escaso número de pacientes. Es de destacar que en un 86,6% de los carcinomas infiltrantes se evidenció un extenso componente intraductal.

Respecto al resultado de la BSGC, el porcentaje de positividad hallado en el CDIS fue del 3,6%, cifra igual a la obtenida en el metaanálisis de Ansari et al.²⁶. Llama la atención que en las 3 pacientes se tratase de tumores con receptores de estrógenos y progesterona negativos, HER2 positivo, Ki-67 alto, en 2 casos de alto grado tumoral e intermedio en uno, aunque el escaso número no permite establecer conclusiones.

En los CDISM el porcentaje de positividad del GC fue del 6,9%, habiéndose descrito en la literatura entre el 2 y el 29%. Nuevamente debemos decir que existe controversia sobre si la BSGC está indicada en este tipo de tumores. Autores como Intra et al.⁹ encuentran un porcentaje de positividad del 9,7% y argumentan que la BSGC debe ser un procedimiento estándar debido al significativo porcentaje de metástasis. Sin embargo, otros, como Parikh et al.²⁷, no están de acuerdo con esta estrategia, debido a que obtienen

menor incidencia de GC positivos (2%) y observan que el CDISM no es un factor predictor independiente de recidiva ni de supervivencia global, recomendando que la estadificación axilar se realice analizando caso por caso. Lyons et al.²⁸ encuentran un 12% e indican que la BSGC podría estar justificada en el CDISM, pero que obtendrían mayor beneficio el 2,7% de ellas que presentaron macrometástasis.

Cabe mencionar que 6 de las 8 pacientes (75%) que tuvieron afectación metastásica del GC presentaron tumores con HER2 positivo y Ki-67 alto.

Retomando la pregunta planteada inicialmente se puede concluir que ante el diagnóstico de CDIS en la biopsia inicial, aparte de recomendar BSGC cuando el tratamiento quirúrgico va a ser mastectomía, en lo que parece que existe un acuerdo bastante generalizado, en el resto de los casos convendría conocer tanto como sea posible las condiciones de la paciente y las características del CDIS, incluyendo datos inmunohistoquímicos como receptores hormonales, HER2 y Ki-67, para establecer la indicación. Con esta perspectiva, en nuestro grupo desde hace 2 años estos datos forman parte del informe de la biopsia inicial. De acuerdo con otros autores, pensamos que es esencial el desarrollo y validación de métodos precisos de estratificación del riesgo basados en una comprensión global de los factores clínicos, patológicos y biológicos asociados con el CDIS¹.

En conclusión, el porcentaje de infraestimación de carcinoma microinfiltrante o infiltrante en pacientes con diagnóstico inicial de CDIS ha sido alto. La microinfiltración ha mostrado relación con las características patológicas del tumor (mayor tamaño tumoral, alto grado, HER2 positivo, Ki-67 alto), con la técnica diagnóstica (BAG vs. biopsia asistida por vacío) y con el tratamiento quirúrgico (mastectomía vs. resección segmentaria), lo cual no se ha producido en los carcinomas infiltrantes.

Para establecer la indicación de BSGC ante el diagnóstico inicial de CDIS se pueden tomar en consideración otros factores, como HER2 y Ki-67, si se dispone, como en nuestro caso, de IHQ en la biopsia percutánea, además de otros reconocidos como la edad, el tamaño del tumor, la apariencia radiológica o el método diagnóstico.

Responsabilidades éticas

Protección de personas y animales. Los autores declaran que los procedimientos seguidos se conformaron a las normas éticas del comité de experimentación humana responsable y de acuerdo con la Asociación Médica Mundial y la Declaración de Helsinki.

Confidencialidad de los datos. Los autores declaran que han seguido los protocolos de su centro de trabajo sobre la publicación de datos de pacientes y que todos los pacientes incluidos en el estudio han recibido información suficiente y han dado su consentimiento informado por escrito para participar en dicho estudio.

Derecho a la privacidad y consentimiento informado. Los autores han obtenido el consentimiento informado de los pacientes y/o sujetos referidos en el artículo. Este documento obra en poder del autor de correspondencia.

Conflicto de intereses

Los autores declaran no tener ningún conflicto de intereses.

Bibliografía

1. Allegra CJ, Aberle DR, Ganschow P, Hahn SM, Lee CN, Millon-Underwood S, et al. National Institutes of Health State-of-the-Science Conference statement: Diagnosis and Management of Ductal Carcinoma In Situ September 22-24, 2009. *J Natl Cancer Inst.* 2010;102:161-9.
2. Tunon-de-Lara C, Giard S, Buttarelli M, Blanchot J, Classe JM, Baron M, et al. Sentinel node procedure is warranted in ductal carcinoma in situ with high risk of occult invasive carcinoma and microinvasive carcinoma treated by mastectomy. *Breast J.* 2008;14:135-40.
3. 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;109:487-95.
4. 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;62:253-7.
5. 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;67:513-9, discussion 519-21.
6. Klauber-DeMore N, Tan LK, Liberman L, Kaptain S, Fey J, Borgen P, et al. Sentinel lymph node biopsy: Is it indicated in patients with high-risk ductal carcinoma-in-situ and ductal carcinoma-in-situ with microinvasion? *Ann Surg Oncol.* 2000;7:636-42.
7. 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;7:15-20.
8. 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.
9. Intra M, Rotmensz N, Veronesi P, Colleoni M, Iodice S, Paganelli G, et al. Sentinel node biopsy is not a standard procedure in ductal carcinoma in situ of the breast: The experience of the European Institute of Oncology on 854 patients in 10 years. *Ann Surg.* 2008;247:315-9.
10. Zavagno G, Carcoforo P, Marconato R, Franchini Z, Scalco G, Burelli P, et al. Role of axillary sentinel lymph node biopsy in patients with pure ductal carcinoma in situ of the breast. *BMC Cancer.* 2005;5:28.
11. 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;21:635-40.
12. Kim J, Han W, Lee JW, You JM, Shin HC, Ahn SK, et al. Factors associated with upstaging from ductal carcinoma in situ following core needle biopsy to invasive cancer in subsequent surgical excision. *Breast.* 2012;21:641-5.
13. Huo L, Sneige N, Hunt KK, Albarracín 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;107:1760-8.
14. Córdoba A, Ederra M, Amat I, Beloqui R, Miranda C, Zozaya E, et al. Ganglio centinela en cáncer de mama. Estudio histológico de 67 casos. *An Sist Sanit Navar.* 2004;27:191-200.
15. Bernet L, Piñero A, Vidal-Sicart S, Cano R, Cordero J, Giménez J. Actualización del consenso sobre la biopsia selectiva del

- ganglio centinela en el cáncer de mama. *Rev Senol Patol Mamar*. 2010;23:201–8.
16. Lyman GH, Giuliano AE, Somerfield MR, Benson 3rd AB, Bodurka DC, Burstein HJ, et al., American Society of Clinical Oncology. American Society of Clinical Oncology guideline recommendations for sentinel lymph node biopsy in early-stage breast cancer. *J Clin Oncol*. 2005;23:7703–20.
 17. Yen TW, Hunt KK, Ross MI, Mirza NQ, Babiera GV, Meric-Bernstam F, et al. Predictors of invasive breast cancer in patients with an initial diagnosis of ductal carcinoma in situ: A guide to selective use of sentinel lymph node biopsy in management of ductal carcinoma in situ. *J Am Coll Surg*. 2005;200:516–26.
 18. Son BK, Bong JG, Park SH, Jeong YJ. Ductal carcinoma in situ and sentinel lymph node biopsy. *J Breast Cancer*. 2011;14:301–7.
 19. Sakr R, Antoine M, Barranger E, Dubernard G, Salem C, Darai E, et al. Value of sentinel lymph node biopsy in breast ductal carcinoma in situ upstaged to invasive carcinoma. *Breast J*. 2008;14:55–60.
 20. 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;22:537–42. <http://dx.doi.org/10.1016/j.breast.2012.11.002>.
 21. Brennan ME, Turner RM, Ciatto S, Marinovich ML, French JR, Macaskill P, et al. Ductal carcinoma in situ at core-needle biopsy: Meta-analysis of underestimation and predictors of invasive breast cancer. *Radiology*. 2011;260:119–28.
 22. Han JS, Molberg KH, Sarode V. Predictors of invasion and axillary lymph node metastasis in patients with a core biopsy diagnosis of ductal carcinoma in situ: An analysis of 255 cases. *Breast J*. 2011;17:223–9.
 23. Roses RE, Paulson EC, Sharma A, Schueller JE, Nisenbaum H, Weinstein S, et al. HER-2/neu overexpression as a predictor for the transition from in situ to invasive breast cancer. *Cancer Epidemiol Biomarkers Prev*. 2009;18:1386–9.
 24. Baqai T, Shousha S. Oestrogen receptor negativity as a marker for high-grade ductal carcinoma in situ of the breast. *Histopathology*. 2003;42:440–7.
 25. Provenzano E, Hopper JL, Giles GG, Marr G, Venter DJ, Armes JE. Biological markers that predict clinical recurrence in ductal carcinoma in situ of the breast. *Eur J Cancer*. 2003;39:622–30.
 26. 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;95:547–54.
 27. 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;82:7–13.
 28. Lyons JM, Stempel M, van Zee KJ, Cody HS. Axillary node staging for microinvasive breast cancer: Is it justified? *Ann Surg Oncol*. 2012;19:3416–21.