

ORIGINAL

Caracterización de cánceres de mama sintomáticos invisibles en mamografía digital y tomosíntesis: correlación radiopatológica



P.M. Aguilar Angulo^{a,*}, C. Romero Castellano^a, J. Ruiz Martín^b,
M.P. Sánchez-Camacho González-Carrato^a y L.M. Cruz Hernández^a

^a Sección de Radiología Mamaria, Servicio de Radiodiagnóstico, Hospital Virgen de la Salud, Complejo Hospitalario de Toledo, Toledo, España

^b Servicio de Anatomía Patológica, Hospital Virgen de la Salud, Complejo Hospitalario de Toledo, Toledo, España

Recibido el 9 de febrero de 2017; aceptado el 5 de agosto de 2017

Disponible en Internet el 22 de septiembre de 2017

PALABRAS CLAVE

Carcinoma de mama oculto;
Falso negativo;
Mamografía digital;
Tomografía mamaria digital

Resumen

Objetivo: Revisar las características radiopatológicas de carcinomas mamarios sintomáticos ocultos en mamografía digital (MD) y tomosíntesis (TS).

Material y métodos: Análisis retrospectivo de 169 lesiones provenientes de pacientes sintomáticas con diagnóstico histológico de cáncer de mama y que fueron estudiadas con MD, TS, ecografía y resonancia magnética (RM). Se identificaron las lesiones ocultas (falsos negativos verdaderos) en MD y TS. Se analizaron datos clínicos, de densidad, los hallazgos con ecografía y RM, y la histopatología de las lesiones.

Resultados: Se detectaron siete lesiones neoplásicas ocultas en MD y TS. El 57% (4/7) se presentó en mamas densas (tipo c y d), y las restantes en mamas de densidad b. Se identificaron seis de los carcinomas por ecografía y RM (masas BI-RADS 4); la lesión restante solo se visualizó en RM. En el 57% de las neoplasias, el tamaño medido con RM fue mayor de 3 cm. Todas fueron carcinomas ductales infiltrantes, seis de ellos con alta proporción estromal. En cuanto a los subtipos moleculares, solo una fue triple negativo y las demás fueron de tipo luminal. Se analizaron los márgenes tumorales de dos carcinomas intervenidos sin quimioterapia previa, y ambos presentaban márgenes que desplazaban sin infiltrar el parénquima adyacente.

Conclusión: Los carcinomas ocultos en MD y TS representaron el 4% de las lesiones detectadas en pacientes sintomáticas, fueron mayoritariamente masas, todas tuvieron diagnóstico de carcinoma ductal infiltrante (con predominio del inmunofenotipo luminal) y se detectaron en mamas de densidad tipo b, c y d.

© 2017 SERAM. Publicado por Elsevier España, S.L.U. Todos los derechos reservados.

* Autor para correspondencia.

Correo electrónico: elaguilapm@gmail.com (P.M. Aguilar Angulo).

KEYWORDS

Occult breast carcinoma;
False negative;
Digital mammography;
Digital breast tomosynthesis

Characterization of invisible breast cancers in digital mammography and tomosynthesis: radio-pathological correlation

Abstract

Objective: To review the radio-pathologic features of symptomatic breast cancers not detected at digital mammography (DM) and digital breast tomosynthesis (DBT).

Material and methods: Retrospective analysis of 169 lesions from symptomatic patients with breast cancer that were studied with DM, DBT, ultrasound (US) and magnetic resonance (MR). We identified occult lesions (true false negatives) in DM and DBT. Clinical data, density, US and MR findings were analyzed as well as histopathological results.

Results: We identified seven occult lesions in DM and DBT. 57% (4/7) of the lesions were identified in high-density breasts (type c and d), and the rest of them in breasts of density type b. Six carcinomas were identified at US and MR (BI-RADS 4 masses); the remaining lesion was only identified at MR. The tumor size was larger than 3 cm at MRI in 57% of the lesions. All tumors were ductal infiltrating carcinomas, six of them with high stromal proportion. According to molecular classification, we found only one triple-negative breast cancer, the other lesions were luminal-type. We analyzed the tumor margins of two resected carcinomas that were not treated with neoadjuvant chemotherapy, both lesions presented margins that displaced the adjacent parenchyma without infiltrating it.

Conclusion: Occult breast carcinomas in DM and DBT accounted for 4% of lesions detected in patients with symptoms. They were mostly masses, all of them presented the diagnosis of infiltrating ductal carcinoma (with predominance of the luminal immunophenotype) and were detected in breasts of density type b, c and d.

© 2017 SERAM. Published by Elsevier España, S.L.U. All rights reserved.

Introducción

La tomosíntesis (TS) mamaria constituye un importante aporte en el proceso diagnóstico del cáncer de mama. Diversos estudios han señalado las ventajas de su empleo asociada a la mamografía en programas de cribado poblacional (mejora en la detección del cáncer con disminución de las recitaciones¹⁻⁴) y en el ámbito patológico (mejora de la sensibilidad, la caracterización y la categorización de las lesiones^{5,6}, con un menor porcentaje de hallazgos clasificados BI-RADS 3⁷, entre otros).

Sin embargo, no es una técnica infalible y, aunque permite evaluar áreas donde posibles lesiones pueden pasar desapercibidas en la mamografía digital (MD), existen ciertas ocasiones en que el cáncer de mama puede permanecer invisible tanto en la MD como en la TS. Dado el creciente empleo de la TS, es necesario conocer sus ventajas y limitaciones (la información respecto a los falsos negativos verdaderos en ambas modalidades en la literatura es escasa).

El objetivo de este trabajo fue analizar las características radiopatológicas de lesiones con diagnóstico histológico de cáncer de mama (detectadas en pacientes con síntomas mamarios), ocultas en MD y TS.

Material y métodos

Se trata de un estudio retrospectivo, aprobado por el comité ético de nuestro hospital, enfocado al análisis descriptivo de lesiones ocultas en MD y TS con diagnóstico histológico de cáncer de mama en pacientes con sospecha clínica. De las 387 pacientes (tanto provenientes del programa de

detección precoz adjunto a nuestro hospital como pacientes con síntomas mamarios) con diagnóstico de cáncer de mama que fueron estudiadas con MD y TS como pruebas iniciales en la Sección de Radiología Mamaria en el periodo comprendido entre noviembre de 2011 y diciembre de 2015, se seleccionaron 160 que presentaban sintomatología (nódulo o induración palpable, cambios en el tamaño o la morfología mamaria, retracción o hundimiento de la piel o del pezón, telorrea, alteraciones de la piel, presencia de adenopatía axilar e inclusive mastodinia persistente).

Las pacientes fueron exploradas empleando una unidad Selenia Dimensions (Hologic, Bedford, MA, USA). El protocolo empleado fue el modo COMBO que adquiere una imagen en 2 D y una tomosíntesis en una única compresión; se realizaron proyecciones craneocaudal y oblicua medio-lateral o lateral para cada mama. Como parte del proceso diagnóstico, en todos los casos se realizaron ecografía con sonda lineal de 12 MHz (Aplio MX, Toshiba Medical Systems, Tokio, Japón), resonancia magnética (RM de 1,5 T Avanto, Siemens, Erlangen, Alemania; la adquisición de imágenes incluyó secuencias potenciadas en T1, T2, difusión y estudio dinámico tras la administración de gadolinio) y biopsia percutánea (bajo ultrasonido con aguja de 14 G de tipo tru-cut) como pruebas adicionales previas a la exéresis quirúrgica.

Las imágenes adquiridas y anonimizadas formaron parte de una base de datos que fue revisada por tres radiólogos con dedicación exclusiva (experiencia profesional de 2 a 15 años) y con el apoyo de un sistema de detección asistida por ordenador. Se registraron la edad, la clínica, el tipo de densidad mamaria, la categoría BI-RADS, y el número y el tipo de lesiones, identificándose las lesiones ocultas en MD y TS (falsos negativos verdaderos) teniendo como referencia los resultados de anatomía patológica y de RM

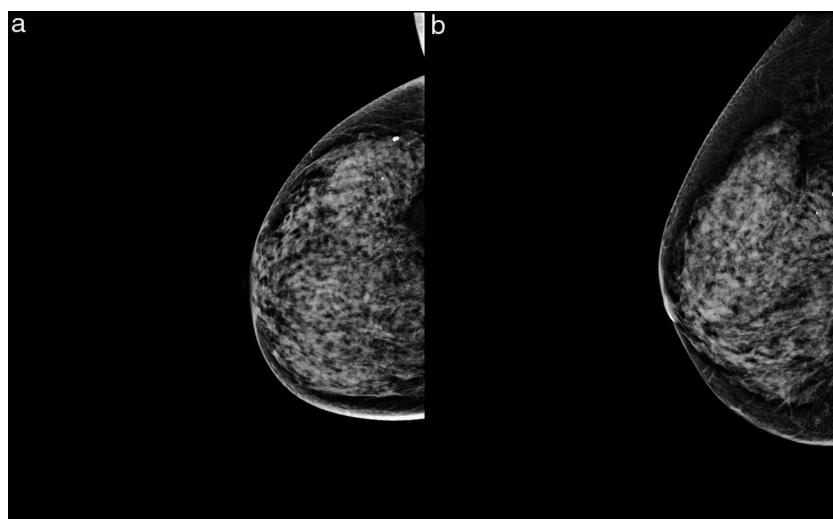


Figura 1 Mujer de 50 años que acude a nuestro centro por presentar un área indurada en los cuadrantes externos de la mama derecha. Mamografía digital 2 D de dicha mama en (a) proyección craneocaudal y (b) lateral, de densidad heterogénea sin hallazgos (BI-RADS 1).

(no se tomaron en cuenta errores técnicos o de lectura). Finalmente, los hallazgos por imagen de las lesiones seleccionadas se correlacionaron con sus respectivos diagnósticos histopatológicos.

Resultados

En total se detectaron 169 lesiones neoplásicas en el grupo sintomático, y de ellas se seleccionaron siete (4%) en las cuales el cáncer de mama no fue visible en MD y TS ([fig. 1](#), [vídeo 1-2](#)). Dos lesiones de nuestra serie se localizaban en distintos cuadrantes de la misma mama (afectación multicéntrica). La media de edad fue de 47 años (rango: 32-61 años) y los síntomas asociados fueron la autopalpación de una zona de aumento de consistencia o un nódulo de nueva aparición. Respecto a la densidad mamaria, cuatro de las lesiones se produjeron en mamas de alta densidad (tipo c y d) y las demás en mamas de densidad tipo b ([tabla 1](#)).

En cuanto al resto de las pruebas de imagen, seis de los carcinomas fueron visualizados con ecografía (manifestándose como masas hipocogénicas de morfología irregular

BI-RADS 4) y RM (el realce fue tipo masa, con curvas de captación tipo 2 y valores en el mapa de ADC de $0,68 \times 10^{-3} \text{ mm}^2/\text{s}$ como media [variaron de $0,61$ a $0,78 \times 10^{-3} \text{ mm}^2/\text{s}$]) ([fig. 2](#)). Solo una lesión no fue detectada en la ecografía, siendo identificada en la RM como un realce segmentario (este caso correspondió a la afectación multicéntrica antes descrita). La medición del tamaño tumoral en la RM fue cercana a 1 cm en tres casos (43%), y en el resto (57%) fue mayor de 3 cm. En dos lesiones pequeñas se realizó cirugía conservadora y el tamaño de la pieza final tuvo una mínima variación (1-2 mm) respecto al tamaño medido en la RM; el resto del grupo recibió tratamiento neoadyuvante previo a la exéresis.

Todas las neoplasias fueron carcinomas ductales infiltrantes, cuatro presentaron un grado tumoral 2 según el sistema de Nottingham (moderadamente diferenciados) y dos tuvieron un grado 3 (pobrementemente diferenciados). En todas las biopsias (con excepción de una lesión) se observaron altas proporciones de estroma tumoral con respecto a la celularidad neoplásica (55-70%). Respecto a los subtipos moleculares subrogados a inmunohistoquímica, solo uno

Tabla 1 Características de las lesiones BI-RADS 6 ocultas en mamografía digital y tomosíntesis de nuestra serie

Lesión	Densidad mamaria	Hallazgo ecografía	Realce RM	Tamaño RM (mm)	Diagnóstico anatomopatológico	Grado histológico	Proporción estroma/celularidad
1	c	Nódulo	Masa	9	CDI (luminal B)	3	25%
2	d	Nódulo	Masa	31	CDI (luminal B)	2	55%
3	d	Nódulo	Masa	42	CDI (luminal B)	2	50%
4	c	Nódulo	Masa	15	CDI (luminal B)	2	50%
5	b	Nódulo	Masa	35	CDI (luminal A)	1	70%
6 ^a	b	Nódulo	Masa	15	CDI (triple negativo)	3	50%
7 ^a	b	NA	Segmentario	53	CDI (luminal B)	2	55%

CDI: carcinoma ductal infiltrante; NA: no aplica.

^a Afectación multicéntrica con dos lesiones en la misma mama.

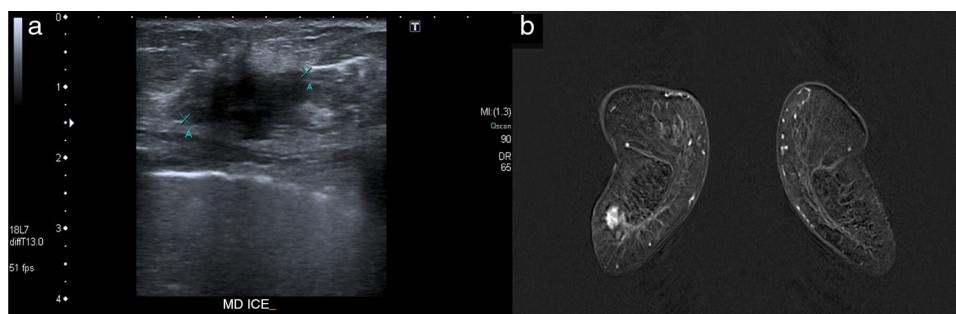


Figura 2 a) Exploración ecográfica en la que se identificó un nódulo hipocogénico de bordes mal definidos cercano a la unión de los cuadrantes externos de la mama derecha. b) RM mamaria: imagen coronal en la que se visualizó un realce tipo masa (15 mm) correspondiente al nódulo descrito en la ecografía.

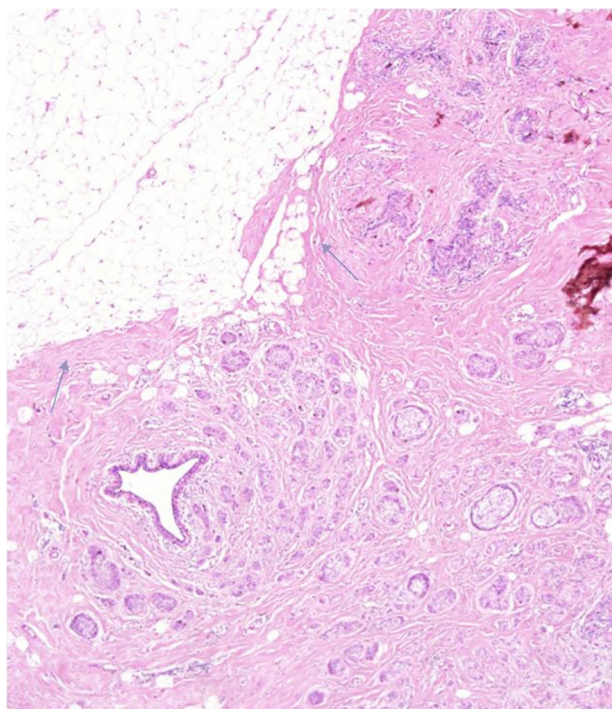


Figura 3 Histología de la lesión en estudio (tras exéresis quirúrgica), con el diagnóstico de adenocarcinoma infiltrante bien diferenciado entremezclado con ductos y lobulillos no neoplásicos, con presencia de un borde fibroso bien delimitado, *pushing margins* (flechas), que lo separa de la grasa (HE, 2 ×).

de los casos fue triple negativo y el resto fue de categoría luminal (cinco luminal B like y uno luminal A like).

Finalmente, se analizaron los márgenes tumorales de las dos lesiones que fueron intervenidas sin quimioterapia previa. Ambas fueron masas que desplazaban sin infiltrar el parénquima mamario adyacente (fig. 3). Las lesiones estaban rodeadas por tejido fibroso o cambios proliferativos benignos (adenosis esclerosante), sin contacto directo con la grasa cercana.

Discusión

La TS constituye una modalidad que, asociada a la mamografía, ha contribuido a la detección y la caracterización

del cáncer de mama. Sin embargo, existen limitaciones en la técnica y algunas lesiones permanecen sin diferenciar del resto del parénquima mamario. De acuerdo con la literatura, la tasa de falsos negativos en la mamografía convencional puede variar de un 8-10% hasta el 35%^{8,9}, teniendo como posibles causas una alta densidad mamaria, una técnica deficiente, un error de percepción o una interpretación incorrecta, entre otras¹⁰. Una de las grandes aportaciones de la TS es reducir el efecto de solapamiento de estructuras, mejorando la visualización o revelando nuevos hallazgos⁴. A pesar de estas ventajas, en nuestra serie detectamos un pequeño porcentaje (4%) de lesiones falsas negativas en MD y TS en el grupo de pacientes sintomáticas, descartándose errores de interpretación y fallos técnicos por los criterios de inclusión de nuestro estudio.

Respecto a la densidad mamaria, si bien el 57% de las lesiones se presentaron en mamas de densidad alta, el resto se presentó en mamas de menor densidad (tipo b). Este hecho probablemente se deba a que existen varios factores que pueden influir en la visualización tumoral, tales como la presencia de un plano graso de separación entre la lesión y el parénquima cercano¹¹, la localización del tumor en un área de mayor densidad respecto al resto del parénquima que oculte la lesión¹² o la existencia de otros signos de sospecha asociados a las lesiones, como distorsión o microcalcificaciones, necesarios para su identificación^{11,13}. Ninguno de los carcinomas presentó otros signos sugestivos de malignidad, y el 86% fueron masas indistinguibles del tejido mamario en MD y TS, con datos semiológicos BI-RADS 4 en la ecografía y la RM. En nuestra experiencia, el pequeño tamaño no sería una característica de los falsos negativos en MD y TS con clínica asociada, ya que la mayoría (57%) tuvieron un tamaño igual o mayor de 3 cm, siendo todos los casos (salvo una lesión solo detectada en RM) clínicamente evidentes.

En cuanto a los resultados anatomopatológicos, todas las neoplasias de nuestra serie fueron carcinomas ductales infiltrantes (la mayoría de los carcinomas ocultos fueron pobremente o moderadamente diferenciados). Respecto a la clasificación molecular, solo una de las lesiones se clasificó como carcinoma triple negativo y el resto fueron neoplasias luminales (la mayoría luminal B), observación también realizada en otra serie¹⁴. Este hallazgo parecería indicar que, desde el punto de vista del inmunofenotipo, serían neoplasias de peor pronóstico¹⁵ las que no se detecten en MD y TS.

Nuestro estudio presenta algunas limitaciones, como el escaso número de lesiones ocultas que imposibilita extraer conclusiones fiables, el grupo seleccionado para el análisis (neoplasias sintomáticas en las cuales los hallazgos descritos solo podrían extrapolarse a este grupo) y el tipo de estudio (retrospectivo, sin seguimiento de los casos).

En conclusión, los carcinomas falsos negativos sintomáticos en MD y TS de nuestra pequeña serie fueron mayoritariamente masas, todas las lesiones tuvieron el diagnóstico de carcinoma ductal infiltrante (con predominio del inmunofenotipo luminal B) y se identificaron en mamas de densidad tipo b, c y d. Serán necesarios más estudios que analicen específicamente el impacto de los falsos negativos en los programas de diagnóstico y cribado del cáncer de mama que utilicen mamografía digital y TS, con énfasis en sus posibles causas.

Responsabilidades éticas

Protección de personas y animales. Los autores declaran que para esta investigación no se han realizado experimentos en seres humanos ni en animales.

Confidencialidad de los datos. Los autores declaran que en este artículo no aparecen datos de pacientes.

Derecho a la privacidad y consentimiento informado. Los autores declaran que en este artículo no aparecen datos de pacientes.

Autoría

1. Responsable de la integridad del estudio: PMAA, CRC.
2. Concepción del estudio: PMAA, CRC, JRM, MPSCGC, LMCH.
3. Diseño del estudio: PMAA, CRC, JRM.
4. Obtención de los datos: PMAA, JRM, MPSCGC, LMCH.
5. Análisis e interpretación de los datos: PMAA, CRC, JRM.
6. Tratamiento estadístico: PMAA, CRC, JRM.
7. Búsqueda bibliográfica: PMAA, MPSCGC, LMCH.
8. Redacción del trabajo: PMAA, CRC, JRM.
9. Revisión crítica del manuscrito con aportaciones intelectualmente relevantes: PMAA, CRC, JRM, MPSCGC, LMCH.
10. Aprobación de la versión final: PMAA, CRC, JRM, MPSCGC, LMCH.

Conflicto de intereses

Los autores declaran no tener ningún conflicto de intereses.

Anexo. Material adicional

Se puede consultar material adicional a este artículo en su versión electrónica disponible en <http://dx.doi.org/10.1016/j.rx.2017.08.002>.

Bibliografía

1. McDonald ES, Ustinov A, Weinstein SP, Synnestvedt MB, Schnall M, Conant EF. Effectiveness of digital breast tomosynthesis compared with digital mammography: outcomes analysis from 3 years of breast cancer screening. *JAMA Oncol.* 2016;2:737–43.
2. Friedewald SM, Rafferty EA, Rose SL, Durand MA, Plecha DM, Greenberg JS, et al. Breast cancer screening using tomosynthesis in combination with digital mammography. *JAMA.* 2014;311:2499–507.
3. Skaane P, Bandos AI, Gullien R, Eben EB, Ekseth U, Haakenaasen U, et al. Comparison of digital mammography alone and digital mammography plus tomosynthesis in a population-based screening program. *Radiology.* 2013;267:47–56.
4. Destounis SV, Morgan R, Arieno A. Screening for dense breasts: digital breast tomosynthesis. *AJR Am J Roentgenol.* 2015;204:261–4.
5. Skaane P, Gullien R, Bjørndal H, Eben EB, Ekseth U, Haakenaasen U, et al. Digital breast tomosynthesis (DBT): initial experience in a clinical setting. *Acta Radiol.* 2012;53:524–9.
6. Zuley ML, Bandos AI, Ganott MA, Sumkin JH, Kelly AE, Catullo VJ, et al. Digital breast tomosynthesis versus supplemental diagnostic mammographic views for evaluation of noncalcified breast lesions. *Radiology.* 2013;266:89–95.
7. Raghu M, Durand MA, Andrejeva L, Goehler A, Michalski MH, Geisel JL, et al. Tomosynthesis in the diagnostic setting: changing rates of BI-RADS final assessment over time. *Radiology.* 2016;281:54–61.
8. Baker LH. Breast Cancer Detection Demonstration Project: five-year summary report. *CA Cancer J Clin.* 1982;32:194–225.
9. Harvey JA, Fajardo LL, Innis CA. Previous mammograms in patients with impalpable breast carcinoma: retrospective vs blinded interpretation. 1993 ARRS President's Award. *AJR Am J Roentgenol.* 1993;161:1167–72.
10. Majid AS, de Paredes ES, Doherty RD, Sharma NR, Salvador X. Missed breast carcinoma: pitfalls and pearls. *Radiographics.* 2003;23:881–95.
11. Kopans DB. Digital breast tomosynthesis: a better mammogram. *Radiology.* 2013;267:968–9.
12. Peppard HR, Nicholson BE, Rochman CM, Merchant JK, Mayo RC 3rd, Harvey JA. Digital breast tomosynthesis in the diagnostic setting: indications and clinical applications. *Radiographics.* 2015;35:975–90.
13. Roth RG, Maidment AD, Weinstein SP, Roth SO, Conant EF. Digital breast tomosynthesis: lessons learned from early clinical implementation. *Radiographics.* 2014;34:E89–102.
14. Pinochet MA, Horvath E, Rochels MP, Silva Fuente-Alba CS, Uchida M, Duran Caro MP, et al. Missed breast cancer by digital mammography and tomosynthesis. Scientific presentation at: 2015 Annual Meeting of the Radiological Society of North America. Chicago; 2015.
15. Trop I, LeBlanc SM, David J, Lalonde L, Tran-Thanh D, Labelle M, et al. Molecular classification of infiltrating breast cancer: toward personalized therapy. *Radiographics.* 2014;34:1178–95.