



Trabajo Original

Biopsia selectiva de ganglio centinela en carcinoma in situ de mama: indicaciones y controversias

Setinel node biopsy in breast carcinoma in situ: indications and controversies

Leyre Marco Sanz, Henar Sánchez Quirós, Teodora Alonso Gutiérrez, Sergio Gutiérrez García, Sara del Olmo Bautista, Verónica Palomo Cabañes, Marta Robles Gaitero, María Purificación Martínez del Val, Yolanda Pérez Martínez

Unidad de Ginecología Oncológica y Patología Mamaria. Servicio de Ginecología y Obstetricia. Hospital Universitario de Burgos

Resumen

Objetivo: Analizar y comparar nuestros resultados en cirugía axilar de las pacientes con carcinoma ductal in situ (CDIS).

Material y métodos: Se realizó un estudio observacional retrospectivo de pacientes diagnosticadas de CDIS entre 2012 a 2022.

Resultados: Se obtuvieron datos de un total de 173 pacientes. Los hallazgos radiológicos fueron la aparición de microcalcificaciones en el 74% de los casos y nódulo en el 26%. La muestra se obtuvo mediante biopsia con agua gruesa (BAG) en el 50,3% de las ocasiones, 30,6% por biopsia quirúrgica y 19% con biopsia asistida por vacío (BAV).

En cuanto a las características histológicas el 41,6% presentaban comedonecrosis. Un 43,9% tenían un alto grado de diferenciación. 6 pacientes presentaban una enfermedad de Paget. El 17,3% de las tumoraciones presentaban un tamaño mayor a 40mm siendo mayoritariamente hormonodependientes (83,8%).

En el 80,3% se realizó estadificación axilar mediante BSGC encontrándose afectación micrometastásica en el 7,9%.

De estos el 73% presentaban alto grado de diferenciación, 54,5% comedonecrosis, el 36,3% eran mayores de 40mm y un 18% Rh negativos.

Del total, únicamente en 4 se descubrió un carcinoma microinvasivo, todos ellos con alto grado de diferenciación y receptores hormonales negativos presentando ganglio centinela negativo el 75% de ellos.

Conclusiones: Según la literatura publicada, la estadificación axilar en mujeres con CDIS no está exenta de riesgos y actualmente es un punto de controversia. Para la realización de BSCG en nuestras pacientes con CDIS deben presentar tumores de gran tamaño (más de 40 mm), comedonecrosis, alto grado histológico o indicación de mastectomía.

La probabilidad de tener un BSCG positivo en pacientes con tumores de gran tamaño es del 18,1%, del 10,5% en carcinomas de alto grado y 8,3% en comedocarcinomas. Según nuestros datos el riesgo de tener un ganglio positivo (7,9%) es mayor que el publicado en la literatura (5%).

Palabras clave:

Carcinoma in situ. Ganglio centinela. Mama. Tratamiento.

Abstract

Objective: Analyse and compare our results in axillary surgery of patients with ductal carcinoma in situ (CDIS).

Material and methods: An observational retrospective study was done of patients diagnosed with CDIS between 2012 and 2022.

Results: Information was taken from 173 patients. The radiological findings were the appearance of microcalcifications in 74% of cases and palpable nodules in 26%. The sample was obtained with core needle biopsy in 50.3% of occasions, 30.6% via surgical biopsy and 19% by Vacuum-assisted biopsy.

Regarding histological characteristics, 41.6% showed comedotypeneerosis. 43.9% had a high degree of differentiation. 6 patients had Paget's disease. 17.3% of the tumors were larger than 40mm, the majority being hormone dependent (83.8%).

In 80.3% of cases axillary staging was done using BSGC and 7.9% of cases were found to have micro metastasis.

Of these 73% had a high degree of differentiation, 54% comedotypeneerosis, 36.3% were bigger than 40mm and 18% Rh negative.

Of all cases micro invasive carcinoma was only found in 4, each with a high degree of differentiation and negative hormone receptors with negative sentinel nodes 75% of them.

Conclusions: According to the published literature, axillary staging in women with CDIS is not risk free and is currently a controversial issue. In order to carry out BSCG in our patients with CDIS there needs to be large tumors (more than 40mm), comedonecrosis, high histology degree or indication of mastectomy.

The probability of having a positive BSCG in patients with large tumors is 18.1%, of 10.5% in high degree carcinomas and 8.3% in comedocarcinomas. According to our data the risk of having a positive node (7.9%) is greater than published in the literature (5%).

Key words:

Carcinoma in situ. Sentinel node. Breast. Treatment.

Recibido: 00/00/0000
Aceptado: 00/00/0000

Marco Sanz L, Sánchez Quirós H, Alonso Gutiérrez T, Gutiérrez García S, del Olmo Bautista S, Palomo Cabañes V, Robles Gaitero M, Martínez del Val MP, Pérez Martínez Y. Biopsia selectiva de ganglio centinela en carcinoma in situ de mama: indicaciones y controversias. Prog Obstet Ginecol 2023;66:xxx-xxx.

Correspondencia:

Leyre Marco Sanz
Servicio de Ginecología y Obstetricia
Hospital Universitario de Burgos
C/ Islas Baleares, 3
09006 Burgos
e-mail: lmarcosa@saludcastillayleon.es

INTRODUCCIÓN

El Carcinoma in Situ (CIS) de mama es una enfermedad premaligna por lo que no puede metastatizar. Debido a ello nos preguntamos: ¿Es necesario el muestreo de ganglios linfáticos?

El papel de la cirugía axilar en el tratamiento del cáncer de mama ha evolucionado en los últimos años, llegando en algunos casos determinados hasta la casi omisión del muestreo axilar. (1) El objetivo por el cual se realiza Biopsia selectiva de Ganglio Centinela (BSCG) en carcinoma in situ es debido a su asociación con la presencia de un carcinoma infiltrante.

La detección del Carcinoma in Situ se ha visto incrementada en las últimas décadas y llega a representar entre el 15-20% del total de cánceres de mama. Esto es debido a la generalización de los programas de cribado y a la mejora de las técnicas de imagen. (2,3,4)

Sabemos que el resultado de la BSCG es el marcador pronóstico más importante en el Carcinoma Infiltrante, pero esta técnica, a pesar de extirpar una pequeña cantidad de tejido linfático, no está exenta de riesgos tales como seroma, infección de la herida, sangrado, lesiones nerviosas o linfedema del miembro superior. (2,3,5,6)

A pesar de que con la BSCG es posible detectar enfermedad metastásica en algunos casos de Carcinoma in Situ, los datos no respaldan su realización rutinaria. En 2005, la Sociedad Estadounidense de Oncología Clínica, en una de sus guías clínicas desaconseja el uso de BSCG en tumorectomías de Carcinoma in Situ debido a la baja tasa de metástasis axilares (4- 15%) y la posibilidad de realizar una segunda cirugía en caso de necesidad. Estas mismas premisas han sido aceptadas por la Red Nacional Integral de Cáncer. (7,8)

Actualmente el manejo axilar en el carcinoma in situ es un punto de controversia y debate. Es por eso que hemos querido describir nuestra experiencia con el objetivo de analizar nuestros resultados y compararlo con la bibliografía publicada.

MATERIAL Y MÉTODOS

Se realizó un estudio observacional retrospectivo de pacientes diagnosticadas de Carcinoma in Situ de mama entre 2012 a 2022.

Se incluyeron pacientes diagnosticadas tanto en nuestro centro como pacientes remitidas de hospitales de referencia o de consultas privadas con diagnóstico histológico de CDIS para realizar tratamiento quirúrgico en nuestro centro. Todas ellas fueron valoradas en un comité multidisciplinar de tumores y recibido tratamiento quirúrgico en nuestro servicio. El análisis del ganglio centinela fue realizado en la mayoría de los casos por método OSNA (Sus siglas en inglés: One step nucleid acid amplification)

una técnica molecular que permite la identificación cuantitativa del ARNm de la citoqueratina 19 y en un menor número de casos se realizó por método tradicional. Se excluyeron pacientes que fueron operadas fuera de nuestro hospital o que no recibieron tratamiento quirúrgico por otros motivos.

Los datos analizados fueron: La edad de las pacientes, derivación a través de cribado, hallazgos en la mamografía de diagnóstico y técnica de obtención de biopsia (Aguja gruesa, biopsia asistida por vacío o biopsia quirúrgica). También se recogieron las siguientes variables del análisis anatómico patológico: tamaño tumoral, características histológicas del tumor, grado de diferenciación, presencia de comedonecrosis y positividad para receptores hormonales. Se obtuvieron datos acerca del tratamiento quirúrgico recibido, análisis de BSCG y tratamiento médico posterior.

La búsqueda de información se realizó a través de la historia clínica de las pacientes utilizando ordenadores del centro, garantizando la confidencialidad de las mismas.

Las variables fueron codificadas en tablas Excel y el análisis estadístico se realizó a través de Microsoft Excel, versión 16. Las variables cualitativas fueron descritas con frecuencia absoluta y relativa. Las variables continuas se describieron mediante media, incluyendo el número total de valores válidos.

No existe ningún conflicto de intereses entre los autores. El presente trabajo no está financiado por ninguna industria farmacéutica.

RESULTADOS

Se obtuvieron datos de un total de 173 pacientes con Carcinoma in Situ en nuestro centro durante el periodo de estudio.

En cuanto a las variables sociodemográficas, la edad media al diagnóstico osciló entre 37 a 89 años, siendo la media de 57. La mayoría de ellas, un 49,1% (n=85) habían sido derivadas del programa de cribado.

Los hallazgos radiológicos fueron la aparición de microcalcificaciones en el 74% (n=128) de los casos y de nódulos en el 26% (n=45). La muestra para análisis se obtuvo por biopsia con aguja gruesa (BAG) en el 50,3% (n=87) de las ocasiones, un 30,6% (n=53) mediante biopsia quirúrgica y el 19% (n=33) por biopsia asistida por vacío (BAV).

En lo referente a las características histológicas el 41,6% (n=72) presentaban comedonecrosis. Un 43,9% (n=76) tenían un alto grado de diferenciación. La mayoría de ellos, el 83,8% (n=45) resultaron ser tumores hormonodependientes. 6 pacientes presentaban una enfermedad de Paget asociada al carcinoma intraductal. Se dividió el tamaño tumoral en 3 rangos, un 17,3% (n=30) eran tumores mayores de 40 mm, un 45,6% (n=79) presentaban tamaños comprendidos entre 10 y 39 mm y un 37% (n=64) eran menores a 10mm. (Tabla I)

Tabla I.
Características clínicas y tumorales

Características	n	%
<i>Lesión radiológica</i>		
Microcalcificaciones	128	74
Nódulo	45	26
<i>Diagnóstico</i>		
BAG	87	50,3
BAV	33	19
Biopsia quirúrgica	53	30,6
<i>Histología</i>		
<i>Tamaño tumoral</i>		
<10mm	64	36,9
10-40mm	79	45,6
>40mm	30	17,3
<i>Grado tumoral</i>		
G1	32	18,5
G2	65	37,6
G3	76	43,9
<i>Comedonecrosis</i>		
Si	72	41,6
No	101	58,3

En el 80,3% (n=139) se realizó estadificación axilar mediante BSGC encontrándose afectación micrometastásica en el 7,9% (n=11). De estos el 73% (n=8) presentaban alto grado de diferenciación, 54,5% (n=6) comedonecrosis, el 36,3% (n=4) eran mayores de 40mm y un 18% (n=2) Rh negativos. Del total, únicamente en 4 se descubrió un carcinoma microinvasivo, todos ellos con alto grado de diferenciación y receptores hormonales negativos presentando ganglio centinela negativo el 75% (n=3) de ellos.

De las 173 pacientes incluidas en el estudio, el 60% fueron tratadas con cirugía conservadora y en un 40% (n=70) se realizó una mastectomía total simple. Un 8% (n=14) se realizó una posterior ampliación de márgenes. Como tratamientos complementarios un 56,1% (n=97) fueron candidatas a tratamiento con radioterapia, todas ellas tratadas con cirugía conservadora. Un 72,2% (n=125) fueron candidatas a tratamiento con hormonoterapia.

DISCUSIÓN

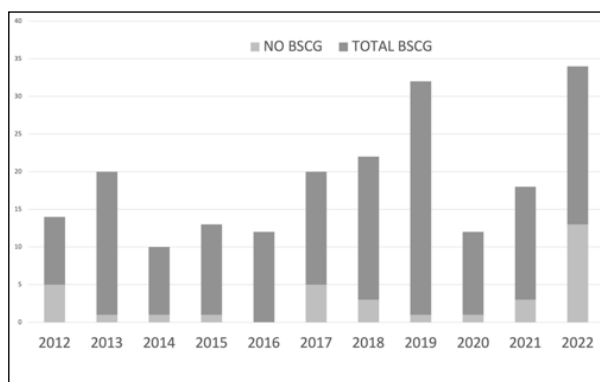
En los últimos años se está observando un cambio en el paradigma del tratamiento del cáncer de mama. La estra-

tegia de desescalada terapéutica supone una modificación en el tratamiento quirúrgico con mejora en el pronóstico de las pacientes. (9)

En la era de la medicina personalizada en torno al cáncer, la investigación respecto al tratamiento de CIS ha quedado atrás, debido a la falta de estudios aleatorizados bien diseñados. (3) No existe un consenso claro en cuanto a las indicaciones de realizar un estudio axilar y quienes son las pacientes con mayor riesgo de diseminación linfática. La estadificación axilar en mujeres con CIS no está exenta de riesgos y actualmente es un punto de controversia. (5,6)

Los factores de riesgo más relacionados con la presencia de un componente infiltrante y que orientan a la necesidad de realizar BSGC incluyen la evidencia clínica o radiológica de enfermedad invasiva (presencia de lesión palpable, o hallazgo de una masa por ecografía), el tamaño tumoral, el alto grado histológico, la microinvasión, el diagnóstico preoperatorio por BAG y la presencia de comedonecrosis. (2,3) La Sociedad Española de Senología y Patología Mamaria (SESPM), en su último consenso sobre BSCG publicado en 2022 propone no realizar BSCG en CIS con indicación de cirugía conservadora, exceptuando las pacientes candidatas a mastectomía, ya que imposibilita la evaluación de la axila posteriormente, o tumores cuya localización anatómica pueda comprometer la realización posterior de BSCG.

En cuanto al manejo axilar en el CIS en nuestro centro se realizó en 2021 un protocolo de consenso entre los facultativos participantes del comité multidisciplinar de tumores de mama, donde se acordó que para la realización de BSCG en pacientes con CIS deben presentar tumores de más de 40 mm, presencia de comedonecrosis, alto grado histológico o indicación de mastectomía. Tras poner en marcha el protocolo consensuado con todo el equipo médico se ha observado una disminución importante en la realización de BSCG. (Figura 1)



Figuras 1. Evolución en los últimos años de la no realización de BSGC sobre el total de BSGC en CIS realizados cada año.

La mayor parte de las investigaciones no encuentran consenso para definir que tamaño tumoral guiaría el criterio para realizar BSCG. Davery et al ponen el punto de corte en 20 mm (3), la SESPM en 40 mm (10) Hers et al y Bellver et al en 50 mm (2,7) La ausencia de criterios de selección concisos es debido a la falta de evidencia científica que los avale. (2,9)

Según nuestros datos el riesgo de tener un ganglio positivo (7,9%) es mayor que el publicado en la literatura (5%). (3) En nuestro estudio, la probabilidad de tener un BSCG positivo en pacientes con tumores de gran tamaño es del 18,1%, del 10,5% en carcinomas de alto grado y 8,3% en comedocarcinomas.

Un aspecto que debemos tener en cuenta es la técnica que se ha utilizado para la biopsia. En el presente estudio no se analizó la concordancia de la BAG y BAV con la histología final.

Según Davery et al. las biopsias de CIS obtenidas por BAV son más precisas que las realizadas por BAG, previniendo muchos casos de infradiagnóstico. (3) El mayor grado de concordancia haría disminuir la indicación de BSCG en muchas pacientes evitando la comorbilidad asociada a la técnica.

La sobre estadificación de CIS a Carcinoma Infiltrante en la pieza quirúrgica ocurre en más del 20% de los casos. (10) Es por ello que, se puede realizar BSCG en aquellas pacientes con alto riesgo de sobre estadificación. (10,11) Estos criterios ya fueron definidos en 2008 en el metaanálisis publicado por Ansari, que se equiparan a los que usamos actualmente en pacientes de alto riesgo.

Debido a la naturaleza no invasiva del CIS la necesidad de tratamiento adyuvante ha sido una cuestión discutida durante mucho tiempo. El Riesgo de sobretratamiento es la principal preocupación. (12,13) En nuestro centro el esquema terapéutico consiste en asociar radioterapia a las pacientes que reciben cirugía conservadora y valorar el tratamiento con hormonoterapia según la inmunohistoquímica. Sin embargo, los estudios sugieren que asociar radioterapia y/o hormonoterapia, aunque disminuya la recidiva local, no supone un beneficio en la supervivencia global del CIS con buen pronóstico. (9,12,14,15)

La reciente actualización de las pautas ASTRO (American Society of Radiation Oncology) indica que pacientes que cumplan criterios de bajo riesgo podrían beneficiarse de no recibir tratamiento con radioterapia. (12) Estos criterios fueron definidos por un estudio del Grupo de Oncología Radioterápica que compara la radioterapia con la observación en un grupo seleccionado de bajo riesgo. (13,16) Intentaron acotar un grupo de pacientes a las que se podría evitar la comorbilidad de dichos tratamientos: Tumores de detección mamográfica, bajo grado histológico, tamaño <2,5cm, márgenes respetados \geq a 3mm. Siguiendo estas pautas podríamos haber evitado radioterapia al 29,5% de las pacientes y terapia hormonal al 25.3%.

CONCLUSIONES

Según nuestros datos, el Carcinoma in Situ es más frecuentemente diagnosticado por mamografías de cribado en mujeres asintomáticas. Dado los resultados obtenidos concluimos que la definición de unos criterios concisos produce una disminución del número de BSCG realizadas. Según el protocolo de nuestro centro utilizamos como punto de corte un tamaño tumoral de 40 mm.

-Es fundamental que todos los casos sean discutidos en un comité de tumores multidisciplinar y así evitar el sobretratamiento teniendo en cuenta los estudios científicos más recientes.

-Debemos analizar en nuestro medio la concordancia de la BAG y BAV. Aumentar el número de BAV realizadas podría disminuir la indicación de cirugía axilar, ya que según la evidencia disponible, la BAV es más precisa y presenta mayor grado de concordancia histopatológica que la BAG.

-El futuro debe estar orientado al tratamiento personalizado disponiendo de una caracterización biológica estratificando el riesgo en función de plataformas moleculares y permitiendo así la realización de terapias menos agresivas.

-El tratamiento complementario con radioterapia y hormonoterapia va de la mano con la cirugía conservadora. Sabemos que su uso reduce la recidiva local, pero debería de administrarse en función del riesgo.

-Son necesarios estudios aleatorizados con seguimiento a largo plazo que aporten evidencia científica y que permitan definir unos criterios uniformes y concisos para la selección de pacientes de bajo riesgo con CIS que podrían evitarse una BSCG.

BIBLIOGRAFÍA

1. Magnoni F, Galimberti V, Corso G, Intra M, Sacchini V, Veronesi P. Axillary surgery in breast cancer: an updated historical perspective. *Semin Oncol* 2020;47:341-52.
2. Bellver, Gemma, et al. Is Axillary Assessment of Ductal Carcinoma in Situ of the Breast Necessary in All Cases? *Journal of Surgical Research* 2022;271:145-53.
3. Davey MG, O'Flaherty C, Cleere EF, Nohilly A, Phelan J, Ronane E, et al. Sentinel lymph node biopsy in patients with ductal carcinoma in situ: systematic review and meta-analysis. *BJS Open* 2022;6(2):zrac022.
4. Neal CH, Joe AI, Patterson SK, Pujara AC, Helvie MA. Digital mammography has persistently increased high-grade and overall DCIS detection without altering upgrade rate. *AJR Am J Roentgenol* 2021;216:912-8.
5. Lucci A, McCall LM, Beitsch PD, Whitworth PW, Reintgen DS, Blumencranz PW, et al. Surgical complications associated with sentinel lymph node dissection (SLND) plus axillary lymph node dissection compared with SLND alone in the American College of Surgeons Oncology Group Trial Z0011. *J Clin Oncol* 2007;25(24):3657-63.
6. Wilke LG, McCall LM, Posther KE, Whitworth PW, Reintgen DS, Leitch AM, et al. Surgical complications associated with sentinel lymph node biopsy: results from a prospective international cooperative group trial. *Ann Surg Oncol* 2006;13:491-500.
7. Hers E, King T, et al. De-escalating axillary surgery in early-stage breast cancer. *The Breast* 2022;62:43-9.

8. Lyman GH, Temin S, Edge SB, 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;32:1365-83.
9. Solin LJ. Management of Ductal Carcinoma In Situ (DCIS) of the Breast: Present Approaches and Future Directions. *Curr Oncol Rep* 2019;21:33.
10. Bernet L, Piñero A, Martínez M, Vidal S, Algara M, Palomares E. Consenso de la Sociedad Española de Senología y Patología Mamaria (SESPM) sobre la biopsia selectiva del ganglio centinela (BSGC) y el manejo axilar en el cáncer de mama(2022). *Revista de Senología y Patología Mamaria* 2022;35:243-59.
11. 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.
12. Farante G, Toesca A, Magnoni F, Lissidini G, Vila J, Mastropasqua M, et al. Advances and controversies in management of breast ductal carcinoma in situ (DCIS). *Eur J Surg Oncol* 2022;48:736-41.
13. Magnoni F, Bianchi B, Corso G, Alloggio EA, Di Silvestre S, Abruzzese G, et al. Ductal Carcinoma In Situ (DCIS) and Microinvasive DCIS: Role of Surgery in Early Diagnosis of Breast Cancer. *Healthcare (Basel)* 2023;11:1324.
14. Van Seijen M, Lips EH, Thompson AM, Nik-Zainal S, Futreal A, Hwang ES, et al. Ductal carcinoma in situ: to treat or not to treat, that is the question. *Br J Cancer* 2019;121:285-92.
15. Hernández Cortés G, Rubio Alonso M, Fuertes García S, Linares González S, Murillo García R, et al. Biopsia selectiva de ganglio centinela tras quimioterapia neoadyuvante en pacientes con axila negativa al inicio. *Prog Obstet Ginecol.* 2019;62:533-40.
16. McCormick B, Winter K, Hudis C, Kuerer HM, Rakovitch E, Smith BL, et al. RTOG 9804: A prospective randomized trial for good-risk ductal carcinoma in situ comparing radiotherapy with observation. *J Clin Oncol* 2015;33:709-15.

