



Universitat Autònoma de Barcelona

ADVERTIMENT. L'accés als continguts d'aquesta tesi queda condicionat a l'acceptació de les condicions d'ús establertes per la següent llicència Creative Commons:  http://cat.creativecommons.org/?page_id=184

ADVERTENCIA. El acceso a los contenidos de esta tesis queda condicionado a la aceptación de las condiciones de uso establecidas por la siguiente licencia Creative Commons:  <http://es.creativecommons.org/blog/licencias/>

WARNING. The access to the contents of this doctoral thesis it is limited to the acceptance of the use conditions set by the following Creative Commons license:  <https://creativecommons.org/licenses/?lang=en>



**Valor predictivo de la caracterización
molecular del carcinoma in situ de mama,
mediante inmunohistoquímica,
sobre el comportamiento local
y el pronóstico de la lesión**

Tesis Doctoral

Universitat Autònoma de Barcelona

2022

Rocío Gamero García

A mis padres, por transmitirme el valor del esfuerzo y la perseverancia.

Por vestir de amor toda enseñanza de vida.

AGRADECIMIENTOS

Maria del Mar Vernet Tomás

Jefa de Sección de Ginecología y Obstetricia y Coordinadora Unidad Funcional de
Patología Mamaria, Hospital del Mar de Barcelona
Profesora Asociada de la Facultad de Medicina de la UAB

Ramon Carreras Collado

Jefe de Servicio Emérito de Ginecología y Obstetricia, Hospital del Mar de
Barcelona
Catedrático del Departamento de Pediatría, Ginecología y Obstetricia de la UAB

Josep Maria Corominas Torres

Jefe de Servicio Emérito de Anatomía Patológica, Hospital del Mar de Barcelona
Profesor Titular de la Facultad de Medicina de la UAB

Xavier Duran Jordà

Asesoría metodológica y Bioestadística, IMIM - *Institut Hospital del Mar
d'Investigacions Mèdiques*

Francesc Macià i Guila

Jefe de Sección de Epidemiología y Evaluación, Hospital del Mar de Barcelona.
Coordinador del Registro de Tumores

Antoni Payá Panades

Jefe de Servicio de Ginecología y Obstetricia, Hospital del Mar de Barcelona
Profesor Asociado de la Facultad de Medicina de la UAB

A mis compañeras y compañeros de residencia, amigas y amigos, ginecólogos del
Servicio de Ginecología y Obstetricia del Hospital del Mar

A mi compañero de vida

“Nadie puede construir un mundo mejor sin mejorar a las personas. Cada uno debe trabajar para su propia mejora”

Marie Curie 1867 - 1934

TESIS DOCTORAL

Valor predictivo de la caracterización molecular del carcinoma in situ de mama, mediante inmunohistoquímica, sobre el comportamiento local y el pronóstico de la lesión

Autora: Rocío Gamero García

Directores: Maria del Mar Vernet Tomás, Ramón Carreras Collado

Departamento de Pediatría, Ginecología y Obstetricia y Medicina Preventiva

Universitat Autònoma de Barcelona, 2022

ÍNDICE

	Página
1. INTRODUCCIÓN	3
1.1. Definición	3
1.1.1. Histología	
1.1.2. Historia natural	
1.2. Epidemiología	10
1.2.1. Incidencia	
1.2.2. Factores de riesgo	
1.2.3. Pronóstico	
1.3. Diagnóstico	16
1.3.1. Pruebas de imagen	
1.3.1.1. Mamografía	
1.3.1.2. Resonancia magnética	
1.3.1.3. Ecografía mamaria	
1.4. Tratamiento	23
1.4.1. Tratamiento quirúrgico	
1.4.2. Radioterapia	
1.4.3. Terapia endocrina/tratamiento hormonal	
1.5. Sobrediagnóstico y sobretratamiento	30
1.6. Caracterización molecular del cáncer de mama. Equivalentes inmunohistoquímicos de los subtipos moleculares	33
1.7. Valor de los estudios moleculares y la inmunohistoquímica en el CDIS	35
1.8. Valor de la inmunohistoquímica en las decisiones terapéuticas del CDIS	36
2. HIPÓTESIS	38
3. OBJETIVOS	38
3.1. Objetivo primario	
3.2. Objetivos secundarios	
4. MATERIAL Y MÉTODOS	39
4.1. Sujetos de estudio	
4.2. Variables de estudio	

4.3. Confidencialidad	
4.4. Análisis estadístico	
4.5. Tamaño muestral	
5. RESULTADOS	<u>46</u>
5.1. Reclutamiento y análisis descriptivo	<u>46</u>
5.2. Objetivo primario: factores clínicos y anatomo-patológicos que condicionan el comportamiento local del carcinoma in situ	<u>54</u>
5.2.1. Extensión de la lesión	<u>54</u>
5.2.2. Focalidad de la lesión	<u>57</u>
5.3. Objetivos secundarios	<u>62</u>
5.3.1. Comparación del rendimiento de las pruebas de imagen utilizadas para valorar la extensión del CDIS: mamografía vs ecografía vs resonancia magnética	<u>62</u>
5.3.2. Factores anatomo-patológicos que influyen en el rendimiento de las pruebas de imagen	<u>67</u>
5.3.2.1. Mamografía	<u>67</u>
5.3.2.2. Ecografía mamaria	<u>75</u>
5.3.2.3. Resonancia magnética	<u>80</u>
5.3.3. Factores clínicos, de diagnóstico por imagen y anatomo-patológicos como condicionantes de la recidiva	<u>83</u>
5.3.3.1. Global	<u>83</u>
5.3.3.2. Recidiva “in situ vs invasora”	<u>91</u>
5.3.3.3. En función de la lateralidad	<u>101</u>
6. DISCUSIÓN	<u>110</u>
7. CONCLUSIONES	<u>120</u>
8. BIBLIOGRAFÍA	<u>123</u>
ÍNDICE DE TABLAS	<u>136</u>
ÍNDICE DE ILUSTRACIONES	<u>137</u>
ÍNDICE DE GRÁFICOS	<u>138</u>
ÍNDICE DE ABREVIATURAS	<u>138</u>

1. INTRODUCCIÓN

1.1. Definición

Se define como carcinoma ductal in situ (CDIS) a un amplio espectro de lesiones de carácter neoplásico, con alteraciones celulares similares al cáncer ductal invasivo pero confinadas al sistema ductolobulillar, con integridad de la membrana basal (in situ). Se ha considerado un precursor no obligado del cáncer de mama, aunque la proporción exacta de CDIS no tratados que progresarían hacia cáncer invasor es aún desconocida. Si bien algunas de las presentaciones clínicas que puede adoptar son la presencia de una tumoración palpable, la secreción por el pezón o la enfermedad de Paget del pezón, en la actualidad la mayoría de los carcinomas ductales in situ se diagnostican mediante pruebas de imagen en mujeres asintomáticas. Es por este motivo que su incidencia se vio incrementada de forma drástica desde los años '80 del siglo pasado, gracias a la implementación de programas de cribado por mamografía. En la actualidad representa aproximadamente el 20% de los tumores de mama diagnosticados mediante cribado[1].

Los factores de riesgo para el CDIS y el cáncer de mama invasor son similares, e incluyen los antecedentes familiares de cáncer de mama, la densidad mamaria aumentada, la obesidad y la nuliparidad o edad tardía en la primera gestación[2]. El CDIS también se considera un componente del síndrome de cáncer de mama y ovario hereditario, definido por la presencia de mutaciones en los genes BRCA 1 y BRCA 2, con tasas de mutación similares al cáncer invasor[3].

La mortalidad específica por cáncer de mama de esta entidad es baja, se ha descrito una tasa de mortalidad acumulada a los 10 años del 1,4 al 2,8%[4]. Como factores predictores de un mayor riesgo de mortalidad destacan el alto grado nuclear, la edad inferior a los 35 años al diagnóstico y la etnia negra. En contraposición, el receptor estrogénico (RE) positivo resulta predictor de menor riesgo de mortalidad[5]. Con relación a su naturaleza no invasiva y su buen pronóstico, se ha discutido la idoneidad del término carcinoma, relacionado con la carga emocional considerable que socialmente se asocia con el cáncer, y la posibilidad de utilizar otras nomenclaturas, si bien con escaso consenso. Se ha propuesto, por ejemplo, el término "lesión indolente de origen epitelial" o IDLE (del inglés *indolent lesions of epithelial origin*)[6], o bien un sistema de clasificación similar al utilizado en lesiones preinvasivas de otros órganos como el cérvix uterino, en que el término carcinoma se cambiaría por el de neoplasia ductal intraepitelial (DIN, *Ductal Intraepithelial Neoplasia*)[7], pero no se ha llegado a generalizar su uso. La última clasificación de los tumores mamarios de la Organización Mundial de la Salud, publicada en 2019, contempla los términos carcinoma ductal in situ, de bajo, moderado y alto grado nuclear,

así como el carcinoma lobulillar in situ (clásico, florido o pleomórfico), alejándose de la definición como neoplasia intraepitelial.

1.1.1. Histología

El tejido mamario normal está compuesto por parénquima y estroma. El parénquima está formado por un sistema glandular especializado en la producción de leche que confluye de forma radial en el pezón. La unidad de este sistema se compone por miles de lóbulos, pequeños racimos de glándulas revestidas de células de origen epitelial, con capacidad para la producción de leche, interconectados mediante un sistema ductal que amplía paulatinamente su calibre hasta su confluencia en aproximadamente 10 ductos mayores que drenan en el pezón (Ilustración 1).

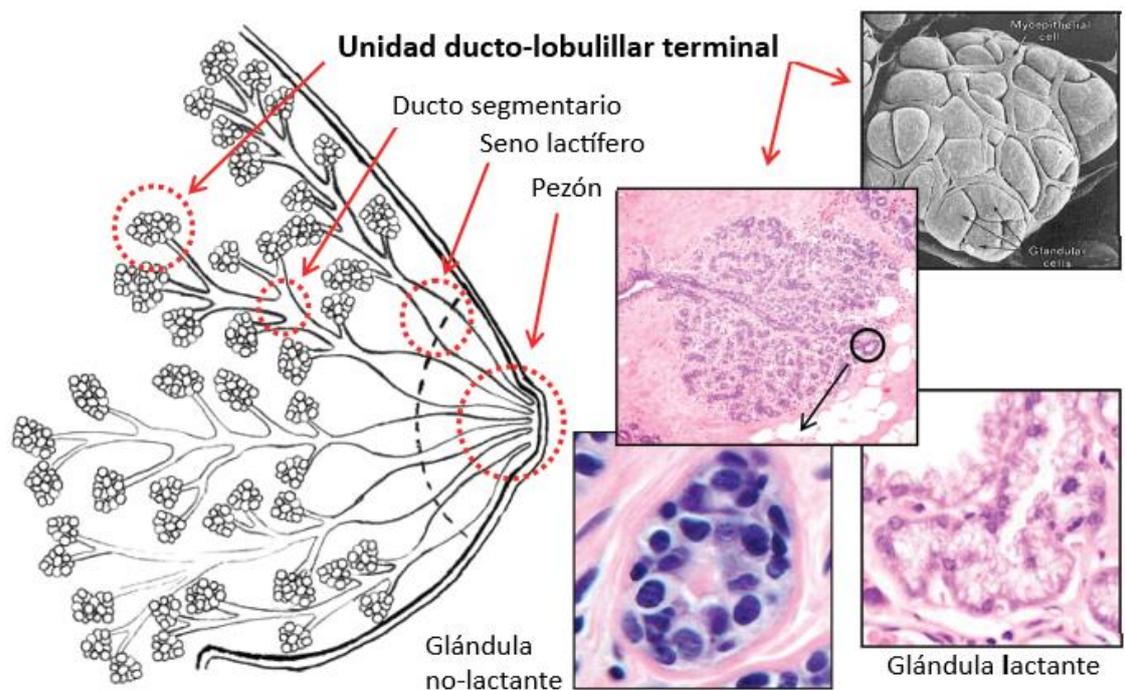


Ilustración 1. Estructura de la glándula mamaria femenina. La unidad ductolobulillar terminal se compone por miles racimos de pequeñas glándulas revestidas por células epiteliales que producen leche, que se envía a través de ductos interconectados hacia la salida en el pezón. Fuente: D. C. Allred, "Ductal carcinoma in situ: Terminology, classification, and natural history," *J. Natl. Cancer Inst. - Monogr.*, no. 41, pp. 134-138, 2010, doi: 10.1093/jncimonographs/lgq035

La mayoría de las lesiones mamarias con potencial de malignidad se desarrollan a partir de los elementos epiteliales de la glándula mamaria, motivo por el que reciben el nombre de carcinomas. El cáncer de mama engloba un amplio grupo de lesiones que, aunque suelen ser

tratadas como una única enfermedad, difieren ampliamente en su potencial biológico y apariencia histopatológica.

El término *in situ* se refiere a una lesión sin capacidad de invadir la membrana basal y, por lo tanto, sin capacidad metastásica. La proliferación de un carcinoma inicial en el interior de estructuras del tejido mamario normal, como es el sistema ductolobulillar, contenido por una barrera natural formada por las células mioepiteliales en torno a la proliferación neoplásica, conforma lo que conocemos como carcinoma ductal o lobulillar *in situ*. Dicha proliferación epitelial se acumula en los ductos y/o lobulillos, expandiéndolos (Ilustración 2).

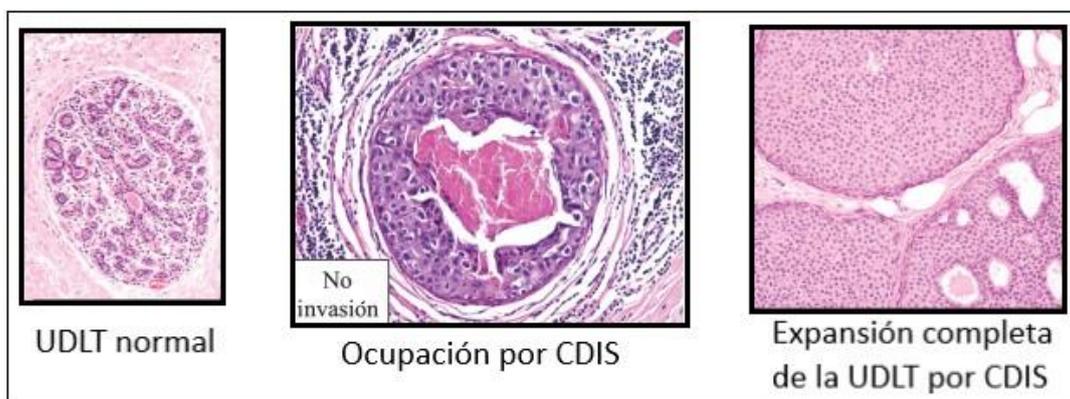


Ilustración 2. Unidad ductolobulillar terminal (UDLT). En el CDIS se produce un crecimiento anormal de las células epiteliales de la mama, que expanden las glándulas y ductos sin sobrepasar su membrana basal. *Imágenes originales con el consentimiento de la paciente*

Se ha utilizado distintos sistemas de clasificación del cáncer de mama, que han representado en cada ocasión el estado del conocimiento científico en ese momento. El reconocimiento del CDIS como una entidad diferenciada del cáncer de mama invasor ocurrió de forma gradual. Inicialmente, la mayoría de carcinoma ductal *in situ* diagnosticados, en torno al 1 o 2% de todas las neoplasias mamarias durante la primera mitad del siglo XX, se trataba de masas palpables[8]. La implementación de programas de cribado por mamografía (CCM) permitió el diagnóstico de lesiones en estadios más iniciales, de menor tamaño y previo a su posible progresión a lesiones invasivas. En poblaciones con acceso a estos programas, la prevalencia del CDIS alcanzó el 20-30% de los nuevos diagnósticos de cáncer de mama[9].

El *gold standard* en el diagnóstico del cáncer de mama es la histología, motivo por el que se han desarrollado distintos sistemas de clasificación basados en las características histológicas del CDIS. Características como la arquitectura del tejido o el patrón de crecimiento de las células, su tamaño y forma, y el de sus núcleos, o la presencia o no de necrosis celular, por ejemplo. La

clasificación más extendida, y a la que haremos referencia en este trabajo, es la clasificación de tumores mamarios de la Organización Mundial de la Salud (OMS), con la última edición publicada en 2019. Desde su primera edición en 1968, la clasificación histológica ha sido su objetivo principal, y a pesar de los conocimientos adquiridos en biología molecular y genética, la histología continúa siendo la base de la clasificación hoy en día[10].

Antes de la implementación del CCM, los diagnósticos de CDIS, asociados a masas palpables, se componían de lesiones amplias, irregulares, con un patrón de crecimiento rápido en forma de masas sólidas en los ductos, junto a abundante necrosis en el centro. Tras la exéresis de estas lesiones, en el estudio anatomopatológico de la pieza se observaba que los detritus celulares secundarios a la necrosis drenaban a través de los ductos a su expresión, recordando a los comedones del acné, motivo por el que se les dio el nombre de CDIS tipo “comedo”. Los otros tipos de carcinoma in situ, “no-comedo”, mucho menos frecuentes en ese momento, y en general con células de menor tamaño y con menor porcentaje de necrosis, se clasificaron basándose en su patrón de crecimiento microscópico en sólido, cribiforme, papilar o micro papilar.

En la segunda edición de la clasificación de tumores mamarios de la OMS se introdujo como entidades diferenciadas el carcinoma ductal in situ (CDIS con patrones sólido, comedo, papilar y cribiforme) y el carcinoma lobulillar in situ (CLIS)[10]. Posteriormente se desarrollaron métodos para valorar el grado de diferenciación y crecimiento de las células tumorales, en función de su velocidad de división. Hay varios sistemas numéricos, aunque el más aceptado reconoce tres grados que corresponden a CDIS bien diferenciado (grado 1), moderadamente diferenciado (grado 2), ambos correspondientes a los llamados anteriormente CDIS no-comedo, y pobremente diferenciado (grado 3), correspondiente al previo CDIS tipo comedo[11]. Ya en la tercera edición de la clasificación de la OMS se añadió a las características arquitectónicas, la distinción entre lesiones CDIS de bajo, intermedio y alto grado, taxonomía que se ha mantenido en las sucesivas ediciones (Tabla 1).

Tabla 1. Entidades de carcinoma in situ tabuladas en ediciones consecutivas Clasificación de la OMS de tumores de mama [10]

1ª edición (1968)
Carcinoma no infiltrante intraductal e intralobulillar
2ª edición (1981)
No invasivo <ul style="list-style-type: none"> • Carcinoma intraductal • Carcinoma Lobulillar in situ
3ª edición (2003)
Lesiones precursoras <ul style="list-style-type: none"> • Neoplasia lobulillar • Lesiones proliferativas intraductales • Carcinoma microinvasivo • Neoplasia papilar Intraductal
4ª edición (2013)
Lesiones precursoras <ul style="list-style-type: none"> • Carcinoma ductal in situ • Neoplasia Lobular (Carcinoma Lobulillar in situ – clásico y pleomórfico; hiperplasia lobulillar atípica)
5ª edición (2019)
Neoplasia lobular no invasiva (...) <ul style="list-style-type: none"> ▪ Carcinoma lobular in situ (clásico, florido, pleomórfico) Carcinoma ductal in situ (CDIS) <ul style="list-style-type: none"> ▪ CDIS de bajo grado nuclear ▪ CDIS de intermedio grado nuclear ▪ CDIS de alto grado nuclear Neoplasias papilares (...) <ul style="list-style-type: none"> ▪ Papilar ductal carcinoma in situ

En la tabla 2 se describen las 6 características morfológicas utilizadas para la gradación nuclear del CDIS, según las recomendaciones del Colegio Americano de Patólogos.

Tabla 2. Grado Nuclear del Carcinoma In Situ

Característica	Grado I (Bajo)	Grado II (Intermedio)	Grado III (Alto)
Pleomorfismo	Monótono (monomórfico)	Intermedio	Marcadamente pleomórfico
Tamaño	x 1,5 a 2 el tamaño de un hematíe normal o del núcleo de una célula epitelial ductal normal	Intermedio	> 2,5 veces el tamaño de un hematíe normal o del núcleo de una célula epitelial ductal normal
Cromatina	Cromatina generalmente difusa, finamente dispersa	Intermedio	Generalmente vesicular con distribución irregular de cromatina

Continúa en pág.8

Característica	Grado I (Bajo)	Grado II (Intermedio)	Grado III (Alto)
Nucleolo	Solo ocasional		Destacado, a menudo múltiple
Mitosis	Solo ocasional	Intermedio	Puede ser frecuente
Orientación	Polarizado hacia espacios luminales	Intermedio	Generalmente no polarizado hacia el espacio luminal

Fuente: *College of American Pathologists. Protocol for the Examination of Specimens From Patients With Ductal Carcinoma in Situ (DCIS) of the Breast. Versión 4.1.0.0. [12]*

Aunque no quede recogido en los registros de tumores, habitualmente los informes patológicos describen el grado de necrosis y de microcalcificaciones microscópicamente visibles, lo que se correlaciona con el hallazgo de calcificaciones en la mamografía. Cuando aparece necrosis central o tipo “comedo”, la porción central del ducto afecto se reemplaza por un área de necrosis extensa que es fácil de detectar a baja magnificación, y se asocia típicamente con lesiones de alto grado nuclear. Aun así, la presencia de necrosis también puede ocurrir en CDIS de bajo grado e intermedio.

1.1.2. Historia natural

La historia natural del CDIS no se ha podido definir aún con claridad, ya que el seguimiento de estas lesiones no sometidas a tratamiento no siempre es posible. Se ha considerado que la mayoría de los carcinomas infiltrantes de la mama son el resultado de la alteración del tejido mamario normal, que pasaría por distintos estadios de anormalidad hasta el desarrollo del carcinoma invasor. Esos estadios se conformarían por lesiones preneoplásicas conocidas como, por ejemplo, la hiperplasia, la hiperplasia atípica y el CDIS. Es éste, el CDIS, el que representa la mayoría de las lesiones preinvasivas diagnosticadas en la mama. Resulta biológicamente plausible que forme parte de un estadio avanzado de la progresión tumoral premaligna, representando un paso intermedio entre el tejido mamario normal y el carcinoma ductal invasor (CDI)[1], y por lo tanto el precursor directo del CDI. Aun así, se encuentra en debate si la mayoría de lesiones invasivas resultan de la progresión de lesiones precursoras como el CDIS[13].

Estudios retrospectivos iniciales ya concluyeron que el diagnóstico por biopsia de un CDIS aumentaba diez veces el riesgo de desarrollar un carcinoma invasor, con respecto a las mujeres sin este diagnóstico previo[14]. Existen otras evidencias que soportan este concepto; ambas

entidades comparten la mayoría de factores de riesgo[1], como por ejemplo la edad, la historia familiar o positividad en genes BRCA 1/2, la nuliparidad o la densidad mamaria aumentada. Por otro lado, la mayoría de carcinomas infiltrantes se asocian a focos de CDIS en la pieza quirúrgica, y ambas entidades comparten las mismas anomalías genéticas[15], especialmente cuando se producen en la misma mama. Por último, la progresión de lesiones no invasivas a cáncer invasor ocurre en otros órganos más fácilmente observables, como son la piel o el cérvix uterino.

Aunque se ha estimado que al menos un tercio de los casos de CDIS progresarían hacia carcinoma invasor en ausencia de tratamiento[16], se desconoce cuáles son las lesiones que progresarán hacia carcinoma invasor y cuándo[17], y por lo tanto qué casos no son tributarios de recibir el mismo tratamiento, al no tener esa capacidad de progresión. Con el objetivo de dar respuesta a si la vigilancia activa es una estrategia segura en el CDIS, hay tres ensayos clínicos prospectivos aleatorizados en curso (ver apartado 1.5 *Sobrediagnóstico y sobretratamiento*).

1.2. Epidemiología

1.2.1. Incidencia

La incidencia del CDIS se ha visto incrementada de forma drástica en las últimas décadas, hecho atribuible a los programas de cribado por mamografía del cáncer de mama. Al inicio de la década de 1980, se implementó en Estados Unidos de América (EUA) el cribado mamográfico como parte del ensayo *Health Insurance Plan* (HIP) en Nueva York[18]. Antes del 1982, la mortalidad global por cáncer de mama se había mantenido estable, con una incidencia de CDIS aproximadamente de 12 por 100000, lo que representaba menos del 2% de todos los diagnósticos de cáncer de mama. Con el aumento del cribado mamográfico, entre los años 1982 y 1991, esta incidencia alcanzó tasas de 30 por 100000 casos. En la fase poscribado, después de 1991, la tasa de incidencia específica por edad continuó en aumento, hasta los 50 casos por 100000 habitantes en 1999, cuando se estabilizó (Gráfico 1[19]). En la actualidad, en EUA el CDIS representa el 20% de los nuevos casos de cáncer de mama diagnosticados, y se estima que una de cada 33 mujeres serán diagnosticadas de un carcinoma in situ a lo largo de su vida[20]. En 2015, el 25% de todos los nuevos diagnósticos de cáncer de mama en EUA, aproximadamente 60000 casos, fueron diagnósticos de carcinoma in situ, la mayoría de los cuáles fueron CDIS (83%)[21].

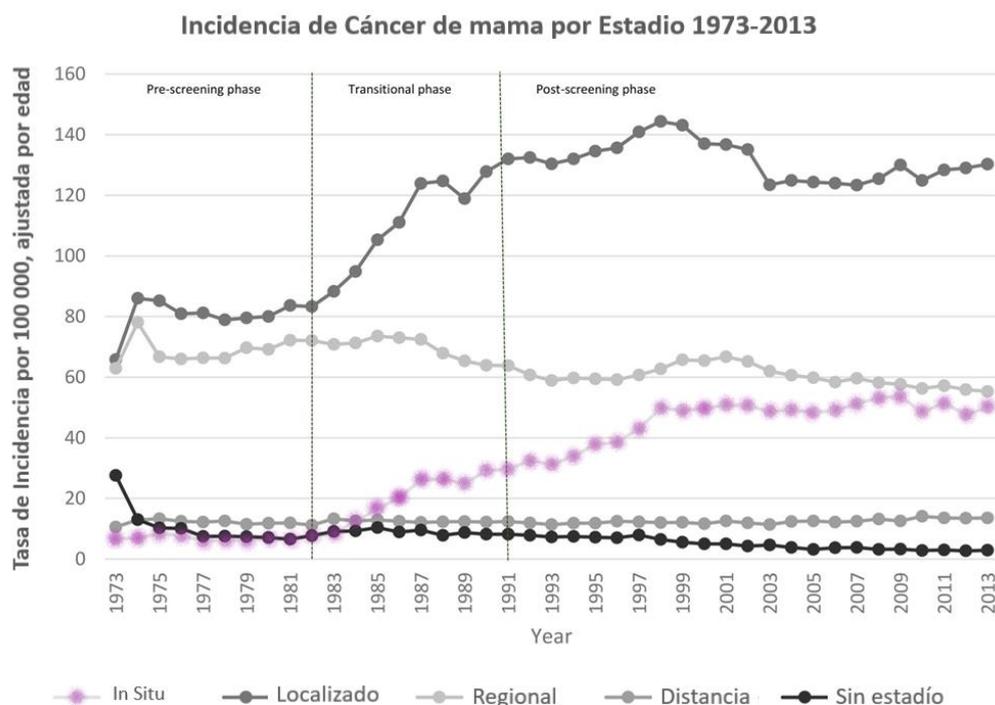


Gráfico 1. Tendencia de la Incidencia estandarizada por edad del Cáncer de Mama según el estadío al diagnóstico, Estados Unidos, 1963–2013. Tasas por 100000 y ajustadas por edad a la población estándar de EUA en el año 2000. Fuente: *Surveillance, Epidemiology, and End Results (SEER) Program (www.seer.cancer.gov) Research Data (1973–2013), National Cancer Institute, DCCPS, Surveillance Research Program, Surveillance Systems Branch, publicado en abril de 2016, basado en la presentación de noviembre de 2015 (Verdial et al. pág. 10 J[19]).*

Entre las variables que modifican la incidencia del CDIS encontramos la edad y la etnia. El diagnóstico de cáncer de mama es raro antes de los 40 años, ya que no se recomienda el estudio mamográfico de rutina. A partir de esta edad la incidencia de CDIS aumenta rápido, alcanzado un pico a la edad de los 70 a 79 años, mientras que para el CLIS este pico de incidencia se encuentra entre los 60 y 69 años. Las curvas de incidencia específicas por edad son similares para el carcinoma ductal invasor y el carcinoma in situ, pero el pico de incidencia para el CDI lo encontramos a los 65 años (Figura 4)[21].

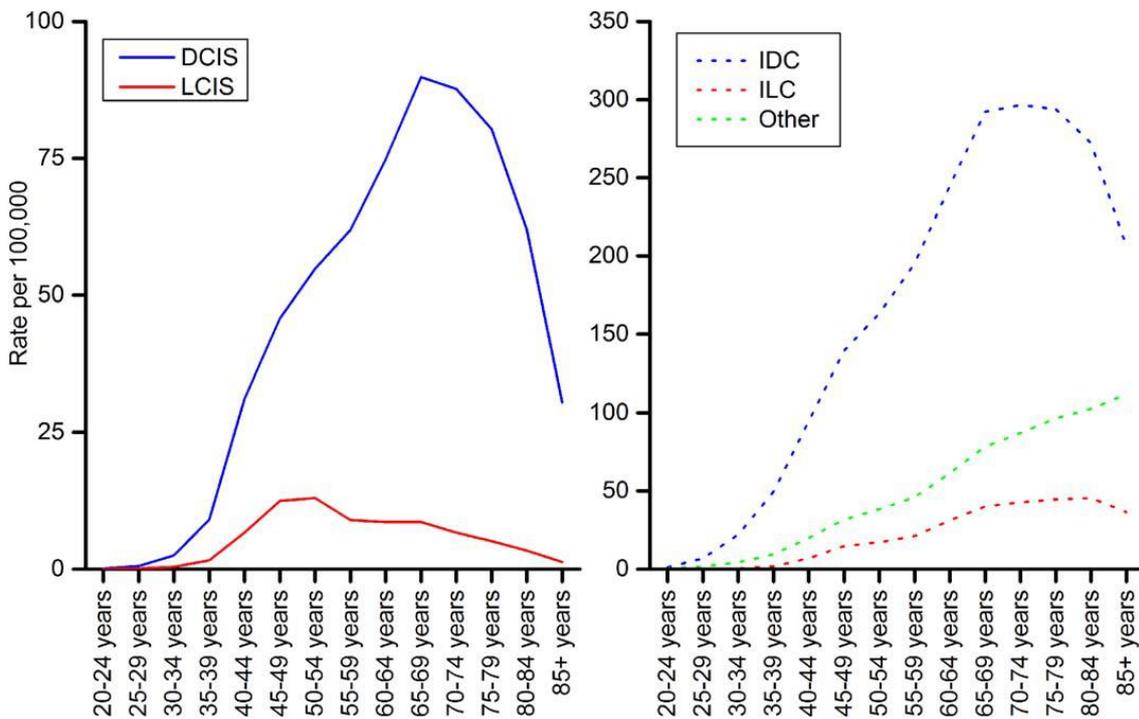


Gráfico 2. Tasa de Incidencia específica por edad para Carcinoma in situ y Cáncer invasor de la mama, 2007 a 2011. DCIS indica carcinoma ductal in situ; LCIS, carcinoma lobulillar in situ; IDC, carcinoma ductal infiltrante; ILC, carcinoma lobulillar infiltrante. Tasas ajustadas por edad a la población estándar de EUA en el año 2000. Fuente: North American Association of Central Cancer Registries, 2014.5[21]

Con respecto a la etnia, la mayor incidencia de CDIS la encontramos en mujeres caucásicas y negras (26,6 y 26,5 por 100000). Por debajo se encuentran las hispánicas y asiáticas/Oceanía (17,9 y 23,9 por 100000) y, con la menor incidencia, encontramos las nativas americanas y de Alaska (14,4 por 100000)[21].

1.2.2. Factores de riesgo

Dado que la mayoría de los estudios epidemiológicos publicados o bien excluyen, o incluyen un pequeño número de casos de carcinoma in situ, la información disponible acerca de los factores de riesgo para desarrollar la enfermedad es más extensa en relación con el cáncer de mama invasor. Aun así, se ha señalado en varios estudios epidemiológicos que ambas entidades, el CDIS y CDI, comparten factores de riesgo tanto reproductivos (edad de menarquia, paridad, edad de la primera gestación o de la menopausia) como no reproductivos (historia familiar, ingesta de alcohol o tratamiento hormonal sustitutivo).

Entre los factores de riesgo no modificables para el desarrollo de CDIS se ha descrito la historia familiar y la predisposición genética, la densidad mamaria en la mamografía y el antecedente personal de hiperplasia ductal y lobulillar atípica[22]. En un estudio caso-control que incluyó 875 casos de CDIS, 123 casos de CLIS y 999 controles[23], las pacientes con carcinoma in situ mostraron con mayor probabilidad el antecedente de cáncer de mama en familiares de primer grado que los controles (Odds Ratio -OR- 1,6; 95% intervalo de confianza -IC- [1,3-2,1] en los casos de CDIS y OR 1,8; 95% IC [1,2-2,9] en los de CLIS). Sin embargo, el antecedente familiar de cáncer de ovario no mostró significación estadística. Por otro lado, en 2013 Bertrand *et al.*[24] publicaron un análisis que combinaba datos de seis estudios caso-control, incluyendo más de 10000 mujeres, con el objetivo de examinar el riesgo de cáncer de mama asociado a la densidad mamográfica, tanto por edad como por características del tumor. La densidad mamográfica elevada se asoció con todos los subtipos de cáncer estudiados, particularmente con aquellos de mayor tamaño, con ganglios positivos o receptor de estrógenos negativo. La asociación entre densidad mamográfica y CDIS fue mayor para el grupo de mujeres menores de 55 años, donde los casos con densidad mamográfica elevada presentaban dos veces más riesgo de presentar CDIS que aquellos con baja densidad mamográfica. Esta tendencia también se observó para el grupo de mujeres de 55 a 64 años, con un riesgo asociado a la densidad mamográfica elevada 1,5 veces mayor.

Otros factores de riesgo que podríamos considerar no modificables, y de índole reproductiva, como por ejemplo la edad de menopausia por encima de los 50 años, la nuliparidad o la edad del primer hijo más tardía, se asociaron con un riesgo mayor de presentar tanto CDIS como CDI en un amplio estudio prospectivo, que incluyó 1,1 millones de mujeres posmenopáusicas sometidas a cribado mamográfico en Reino Unido, para analizar el riesgo relativo de presentar CDIS y CDI[25].

Entre los factores de riesgo modificables incluidos en este mismo estudio, la terapia hormonal sustitutiva también se asoció a mayor riesgo de ambas entidades, CDIS y CDI, sin embargo no se encontró asociación con la ingesta de alcohol. El único factor de riesgo modificable que mostró

una asociación diferenciada para el cáncer invasor y el carcinoma in situ fue el índice de masa corporal, asociado claramente con el riesgo de CDI pero no de CDIS (Riesgo relativo para 5 kg/m² = 1,20 y 1,01, respectivamente; *p*-valor para heterogeneidad 0,002)[25].

1.2.3. Pronóstico

Se considera que el pronóstico del CDIS es excelente, con tasas de mortalidad a los 10 años menores al 5%.

En un amplio estudio retrospectivo publicado en 2015, apoyado en la base de datos *Surveillance, Epidemiology, and End Results (SEER)*, que aproximadamente representa el 28% de la población de Estados Unidos, Narod *et al.*[5] encontraron en una cohorte de 108196 mujeres con diagnóstico de CDIS, una mortalidad específica por cáncer de mama a 20 años del 3,3% [95% IC 3,0% - 3,6%]. El riesgo de morir por cáncer de mama entre las mujeres con diagnóstico previo de CDIS fue 1,8 veces mayor [95% IC 1,7-1,9] que en el resto de la población. En el análisis multivariado, de nuevo se encontró la edad al diagnóstico y la etnia como predictores de mortalidad por cáncer de mama.

A continuación se describen los factores de riesgo de mortalidad identificados en un estudio de Narod *et al.*[5]:

- Edad inferior a 35 años al diagnóstico
El diagnóstico de CDIS antes de los 35 años se asoció a mayor mortalidad por cáncer de mama a 20 años que en mujeres mayores (7,8% versus 3,2%; Hazard Ratio -HR- 2,58; 95% IC [1,85-3,60]; *p* < 0,001).
- Etnia negra
La mortalidad por cáncer de mama en mujeres negras fue del 7,0% vs el 3,0 % en mujeres caucásicas -blancas no hispánicas- (HR 2,42; 95% IC [2,05-2,87]; *p* < 0,001). Este aumento de riesgo se mantenía también en comparación con otros grupos étnicos (ver Gráfico 3).
- Alto grado nuclear
- Estado del receptor estrogénico
El diagnóstico de CDIS con RE negativo se asoció con tasas de mortalidad a 20 años tres veces mayor que en CDIS con receptor positivo (ver Gráfico 4).
- Tamaño tumoral
- Presencia de comedonecrosis

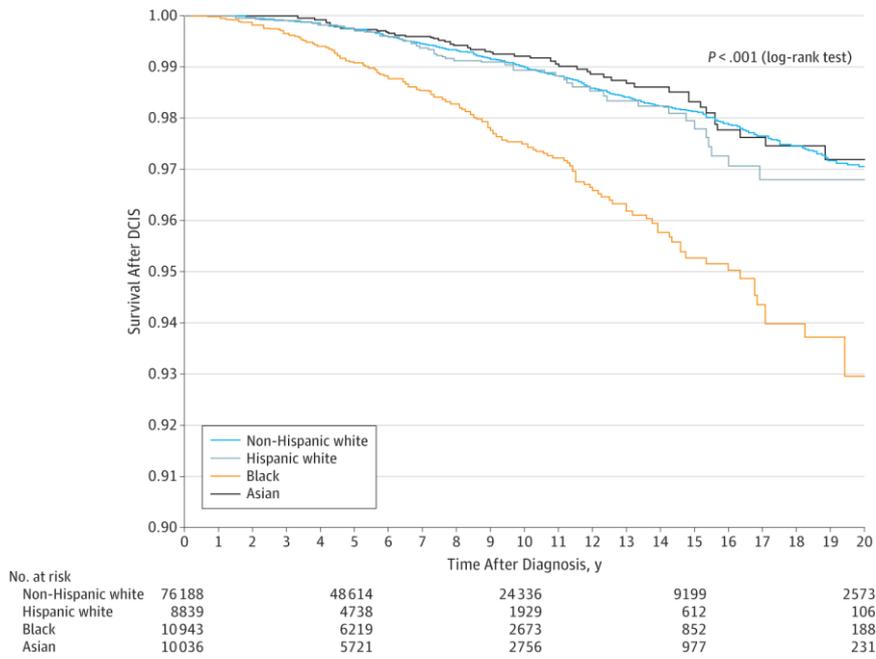


Gráfico 3. Supervivencia a 20 años tras el diagnóstico de Carcinoma Ductal In Situ (DCIS) por etnia. Mortalidad a los 20 años del diagnóstico de CDIS en 623 de 76188 caucásicas, 59 de 8839 Hispánicas, 185 de 10943 negras, y 61 de 10036 asiáticas. Fuente: JAMA Oncol. 2015;1(7):888-896. doi:10.1001/jamaoncol.2015.2510)

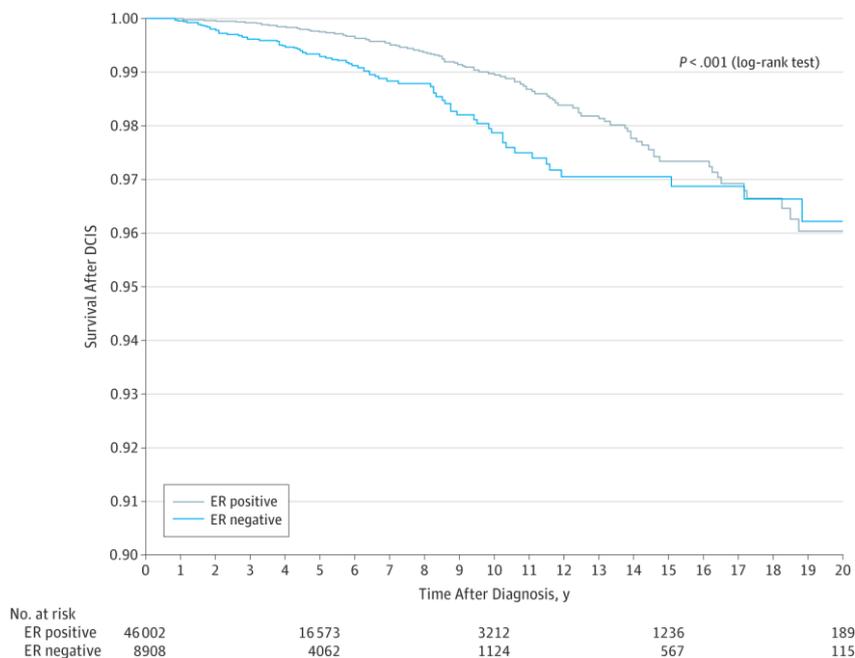


Gráfico 4. Supervivencia a 20 años tras el diagnóstico de Carcinoma Ductal In Situ (DCIS) por estado del receptor estrogénico (ER). Mortalidad a los 20 años del diagnóstico de CDIS en 82 de 8908 pacientes con receptos de estrógenos negativo, y en 157 de 46002 pacientes con receptor de estrógenos positivo. Fuente: JAMA Oncol. 2015;1(7):888-896. doi:10.1001/jamaoncol.2015.2510.

Por otro lado, se observó una reducción del riesgo de recidiva ipsilateral a los 10 años del 2,5% vs el 4,9% (índice de riesgo ajustado HR 0,47; 95% IC [0.42–0.53]), en aquellas pacientes que recibieron cirugía conservadora asociada a radioterapia (en comparación con las que no recibieron radioterapia adyuvante), pero no hubo cambios en la supervivencia específica por cáncer de mama (0,8% vs 0,9 %; HR 0,86; 95% IC [0,67–1,10]).

El estudio de Narod *et. al* ha sido criticado por la ausencia de una revisión anatómico-patológica centralizada con ánimo de excluir el CDI oculto, su diseño retrospectivo con el inherente sesgo de selección, y los métodos estadísticos utilizados. Aún con sus limitaciones, ha sido capaz de demostrar el buen pronóstico del CDIS tratado apropiadamente.

1.3. Diagnóstico

En la actualidad, solo el 10% de los casos de CDIS se detecta por sintomatología como la presencia de una masa palpable, la secreción por el pezón o la enfermedad de Paget del pezón[1], por lo que el diagnóstico se realiza por pruebas de imagen en la mayoría de casos. Antes de la implementación de programas de cribado por mamografía, el diagnóstico de CDIS se basaba en los síntomas descritos, momento en que representaba aproximadamente el 2% de todos los diagnósticos de cáncer de mama. Se considera que el CDIS palpable podría diferir biológicamente de aquel diagnosticado por pruebas de imagen, que tal como se ha comentado representa hoy en día en torno al 20% de los tumores mamarios diagnosticados mediante cribado.

1.3.1. Pruebas de imagen

1.3.1.1. Mamografía:

Hasta el 75% de los diagnósticos de CDIS mediante mamografía se asocian al hallazgo de microcalcificaciones sospechosas, sin la presencia de una masa, asimetría o distorsión asociadas[26]. Se desconoce con exactitud la razón por la que tumores mamarios como el CDIS generan calcificaciones, si bien es probable que se trate de la combinación de procesos pasivos, como la degeneración celular, donde los restos celulares necróticos se depositarían en el lumen de los conductos dilatados, y de procesos activos, como por ejemplo la secreción de proteínas de la matriz ósea[27]. En cuanto a la composición química de dichas microcalcificaciones, las formas primarias identificadas mediante mamografía suelen estar compuestas por oxalato o fosfato cálcicos. Las primeras, no son visibles en el análisis anatómico-patológico sin la ayuda de luz polarizada, y prácticamente siempre se asocian a patología benigna. En cambio, las microcalcificaciones formadas por fosfato cálcico pueden representar tanto patología benigna como maligna[26]. La representación mamográfica por sí sola no permite una diferenciación sencilla entre ambos subtipos de calcificación, aunque si se han descrito distintos patrones y morfologías que se asocian con mayor probabilidad a una u otra patología. Entrando en detalle, la morfología más específica para el diagnóstico de CDIS es la ramificación lineal (con un valor predictivo positivo - VPP - del 70%), o bien las microcalcificaciones pleomórficas finas (VPP del 29%), aunque el diagnóstico de CDIS puede darse bajo otras morfologías de menor sospecha (amórficas, VPP = 29%; heterogéneas gruesas, VPP = 15%)[28] (ver *Ilustración 3*). A pesar de ello, no solo la morfología de las microcalcificaciones aporta información acerca de la probabilidad de malignidad de una lesión, ya que morfologías típicamente benignas pueden manifestar lesiones tipo CDIS si se distribuyen de forma sospechosa, lineal o segmentaria, por ejemplo.

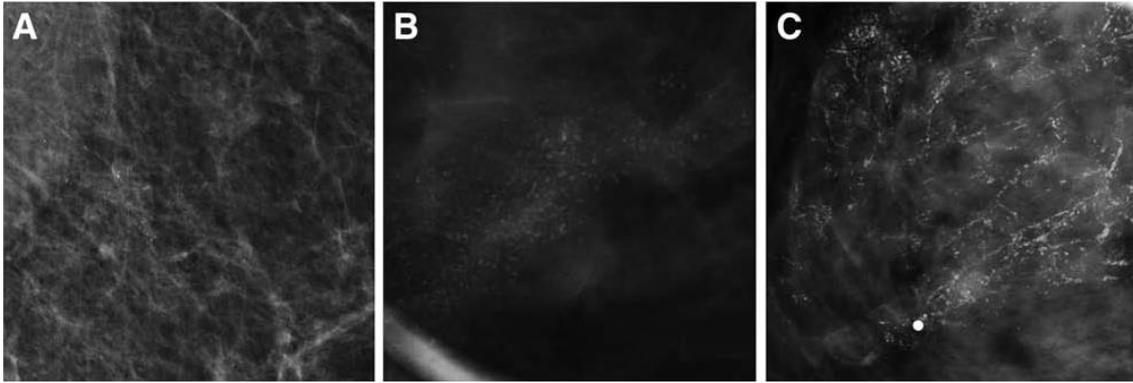


Ilustración 3. Presentaciones mamográficas del CDIS de alto grado. (A) microcalcificaciones amorfas de distribución lineal, asintomáticas (vista medio-lateral 90º) (B) microcalcificaciones pleomórficas finas de distribución segmentaria, asintomáticas (vista craneocaudal) (C) microcalcificaciones de ramificación lineal fina distribuidas de forma difusa, masa palpable (vista craneocaudal).

Fuente: M. Shehata et al., "Ductal Carcinoma in Situ: Current Concepts in Biology, Imaging, and Treatment," *J. Breast Imaging*, vol. 1, no. 3, pp. 166–176, 2019, doi: 10.1093/jbi/wbz039.

Las características mamográficas y su correlación con características de CDIS como el grado nuclear y la presencia de comedonecrosis se describen en la tabla 3.

Tabla 3. Características mamográficas y su correlación con aspectos anatomo-patológicos[29]

Característica anatomo-patológica	Característica mamográfica asociada
Alto grado nuclear	1. Ramificación lineal fina o pleomorfismo fino 2. Morfología "tipo fundición"
No- alto grado nuclear	1. Masa o asimetría sin calcificaciones 2. Calcificaciones redondas/punteadas
Comedonecrosis	1. Ramificación 2. Distribución ductal 3. Morfología "tipo fundición" 4. Ramificación lineal fina o pleomorfismo fino

Otras presentaciones mamográficas incluyen el hallazgo de una masa dominante o una asimetría, y representan aproximadamente el 10% de los casos de CDIS, habitualmente de bajo grado, mientras que la presencia de distorsión arquitectónica puede estar presente en el 7% al 13% de CDIS (asociado lesiones benignas como adenosis esclerosa o cicatriz radial)[30].

Habitualmente se utiliza la mamografía para valorar la extensión de las lesiones, asumiendo que en la mayoría de los casos esta corresponde a la extensión de las microcalcificaciones. Sin

embargo, la mamografía tiende a infraestimar la extensión del CDIS en comparación con el estudio anatómico patológico[31], así como el número de localizaciones cuando se trata de una enfermedad multifocal (caracterizada por un crecimiento intraductal discontinuo)[17]. Dicha infraestimación puede incrementarse con carcinomas de alto grado nuclear o presencia de comedonecrosis[32], o al incrementar el tamaño del tumor.

En un estudio retrospectivo que incluyó 86 mujeres afectadas de CDIS puro confirmado por histología[32], con el objetivo de evaluar la contribución del estudio preoperatorio por resonancia magnética (RM) junto a la mamografía para valorar la extensión del CDIS, se observó una correlación baja entre tamaño por mamografía y tamaño histológico que en el subgrupo de CDIS diagnosticados por mamografía ($k = 0,220$; $p = 0,045$), y en cambio una buena correlación en el subgrupo de CDIS que presentaba realce de contraste en la valoración por RM -asociado a CDIS de mayor tamaño- ($k = 0,452$; $p < 0,001$). El uso combinado de mamografía y RM para la valoración de la extensión también mostró una buena correlación con el tamaño histológico ($k = 0,439$; $p < 0,001$).

1.3.1.2. Resonancia magnética

Históricamente, la resonancia magnética se ha reservado para la detección precoz en mujeres con alto riesgo de desarrollar cáncer de mama, y para ampliar el estudio en mujeres con un diagnóstico establecido. Su realización ha ido en aumento en la valoración previa al tratamiento de las pacientes afectas de cáncer de mama, dado que los hallazgos de la RM pueden modificar la actitud terapéutica, guiándola hacia escisiones más amplias o mastectomía, o bien al tratamiento de la mama contralateral. Aunque su uso en el carcinoma in situ no está completamente establecido, se ha postulado como una técnica de mayor sensibilidad para la detección de enfermedad multifocal/multicéntrica que la mamografía[32][33][34], y es por ello que sus hallazgos también pueden influenciar la decisión terapéutica.

Dada su incapacidad para identificar calcificaciones, inicialmente se describió una alta tasa de falsos negativos en la detección de CDIS. Posteriormente, las mejoras en la resolución espacial de la técnica permitieron detectar el realce de contraste sin la presencia de una masa (en inglés, *nonmass enhancement – NME*), debido parcialmente a la penetración del gadolinio en la membrana basal y su acumulación en los conductos galactóforos, que se trata de la presentación más habitual del CDIS en RM (ver *Ilustración 4*). Se ha descrito que entre el 60 y el 80% de CDIS identificados por RM se presentan con imágenes tipo NME[29] de distribución segmentaria y asociadas a características cinéticas variables -muestran habitualmente un pico más tardío que

el cáncer invasor, que a menudo resulta en una meseta[35]-, lo que traduce un patrón de crecimiento anormal a través de los conductos (ver ilustraciones 4 y 5).

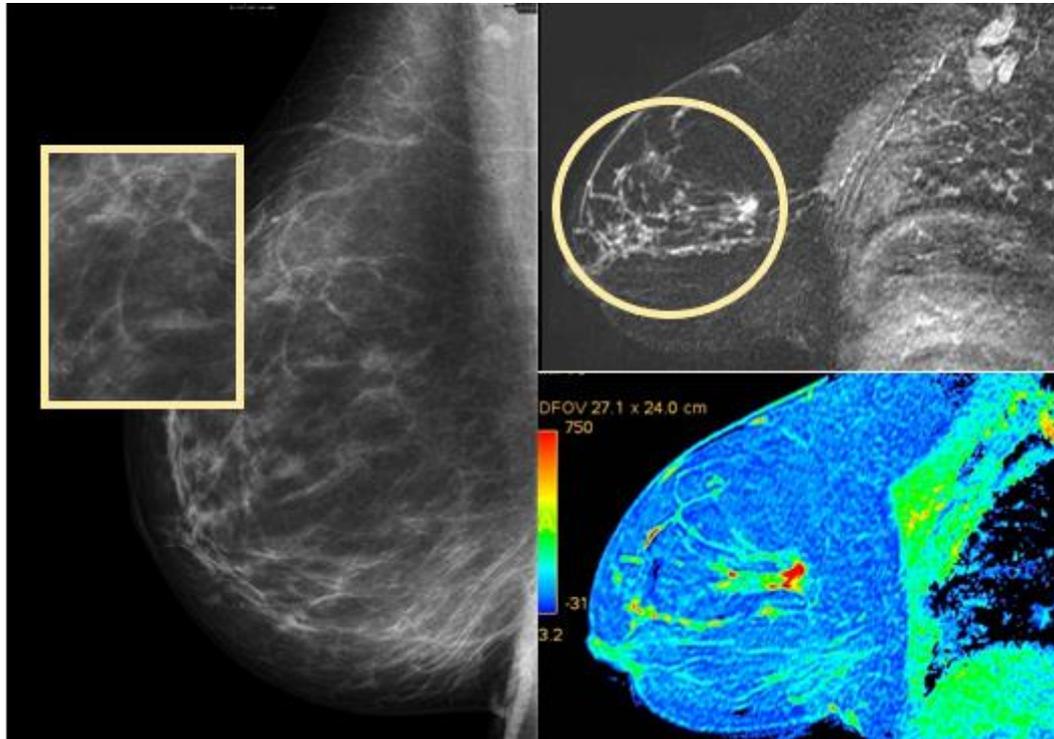


Ilustración 4. Ejemplo presentación de CDIS por RM y mamografía. CDIS de alto grado diagnosticado por hallazgo de microcalcificaciones en mamografía realizada dentro del CCM. El estudio RM muestra imágenes NME (nonmass enhancement) de distribución lineal. *Imágenes propias con conformidad de la paciente.*

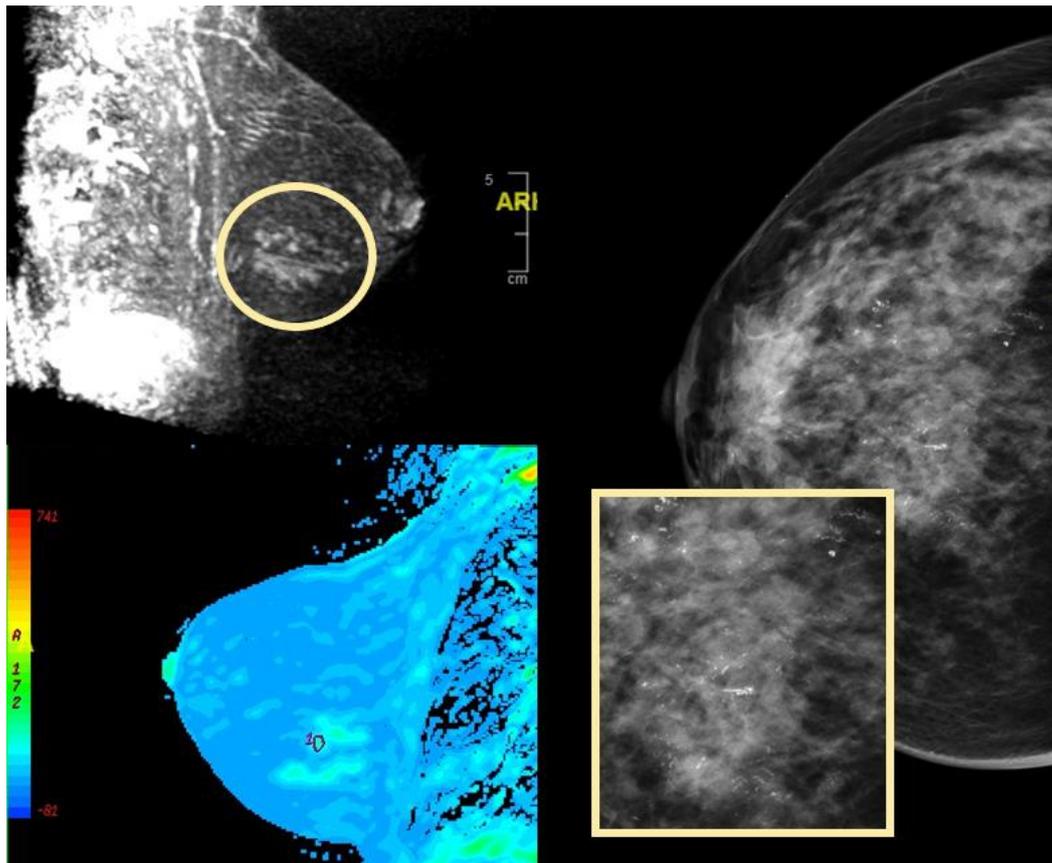


Ilustración 5. Ejemplo presentación de CDIS por RM y mamografía. Área focal de NME (nonmass enhancement) agrupada en CDIS de alto grado extenso; microcalcificaciones pleomórficas finas en el estudio por mamografía. *Imágenes propias con conformidad de la paciente.*

Algunos CDIS se identifican por RM con imágenes en forma de masa o focos, lo que puede explicarse por un crecimiento de la lesión que expanda el conducto galactóforo inicialmente, en lugar de extenderse a través de él. Se ha descrito que esta presentación en forma de masa[36] o de focos[37] es más frecuente en lesiones de bajo grado, lo que traduce un patrón de crecimiento más indolente, y puede explicar esta representación diferencial.

Varios estudios han demostrado la superioridad de la RM en el diagnóstico del CDIS, especialmente en los subtipos de alto grado nuclear[38], y se ha mostrado más precisa que la mamografía para determinar la extensión total de la lesión.

Aun con estos resultados, el beneficio real en los resultados quirúrgicos no está claro. Un metaanálisis publicado en 2015[39] que incluyó 1077 mujeres con estudio prequirúrgico mediante RM y 2175 sin esta valoración, concluyó que no hubo diferencias en la proporción de pacientes con afectación de márgenes quirúrgicos tras cirugía conservadora entre los dos grupos, así como tampoco en la necesidad de reintervención.

Si bien se cree que el uso de la resonancia magnética en el estudio del CDIS podría mejorar el diagnóstico por mamografía, también se ha descrito la posibilidad de sobre e infraestimación de su tamaño en relación con el análisis histológico. Se desconoce cómo puede afectar su uso a nivel terapéutico, en términos de tasa de biopsias, escisión local o indicación de mastectomía, así como la repercusión final en resultados como la tasa de recidiva de carcinoma in situ o invasor.

1.3.1.3. Ecografía mamaria

La ecografía mamaria se considera habitualmente como la técnica de imagen con un valor más limitado en el diagnóstico del CDIS. Aun así, su uso puede ser útil para evaluar hallazgos mamográficos distintos a las microcalcificaciones, como por ejemplo la distorsión parenquimatosa, la presencia de asimetrías o de masas, facilitando en algunos casos la biopsia guiada por ecografía, una técnica más tolerable y de menor coste que la biopsia estero-atáxica. La apariencia de este tipo de lesiones en el estudio ecográfico es variable, e incluye masas de apariencia benigna, de apariencia “pseudomicroquística” o irregulares e hipoeoicas, masas o quistes complejos, o bien la presencia de focos hiperecogénicos o conductos dilatados[40] (ver *Ilustración 5*). Algunas de estas presentaciones pueden coexistir con patología benigna, como por ejemplo la ectasia ductal o el papiloma intraductal, reflejando probablemente un patrón de crecimiento más indolente, lo que explicaría que en general los CDIS visibles únicamente por ecografía son de menor grado, con menor probabilidad de comedonecrosis o amplificación de Her-2 (*Human epidermal growth factor receptor 2*), que los detectados por mamografía [41].

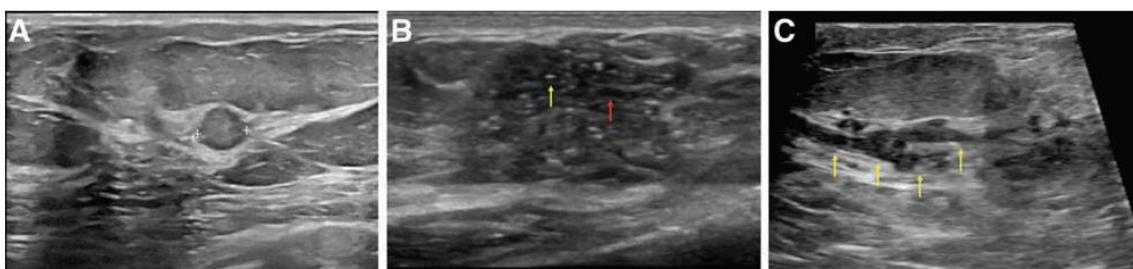


Ilustración 6. Apariencia del CDIS por ecografía. Según Shehata *et al.*, el tipo de imágenes ecográficas asociadas al CDIS son: **(A)** Masa de márgenes circunscritos y ecogenicidad heterogénea, correspondiente a un CDIS de bajo grado. **(B)** Masa irregular con márgenes imprecisos asociada a microcalcificaciones (flecha amarilla) y “pseudomicroquistes” (flecha roja), correspondiente a una masa palpable con histología de CDIS de alto grado. **(C)** Ectasia ductal con ecos finos en el interior de los ductos, que correspondía a una asimetría focal en la mamografía, con histología de CDIS con foco de microinvasión. Fuente: M. Shehata *et al.*, “Ductal Carcinoma in Situ: Current Concepts in Biology, Imaging, and Treatment,” *J. Breast Imaging*, vol. 1, no. 3, pp. 166–176, 2019, doi: 10.1093/jbi/wbz039.

En cuanto a los CDIS que se manifiestan con microcalcificaciones, es interesante destacar que la ecografía presenta una mayor capacidad para detectar calcificaciones malignas, en comparación con aquellas asociadas a patología benigna[40].

El estudio BC-02 de la asociación japonesa de sonología mamaria y tiroidea (*Japan Association of Breast and Thyroid Sonology – JABTS-*)[42], publicado en 2017, se propuso una clasificación ecográfica para facilitar la detección de las lesiones de carcinoma in situ. Los hallazgos más frecuentes fueron la presencia de áreas hipoecoicas en la glándula mamaria (48,6%), seguidas por masas sólidas (28,0%) y anomalías ductales (10,2%), o bien masas mixtas (8,1%).

1.4. Tratamiento

El manejo del CDIS, que tiene como objetivo prevenir su potencial riesgo de malignización, ha evolucionado considerablemente en los últimos años. Actualmente se acepta la escisión de la lesión como tratamiento de elección, aunque se trata de una estrategia que precisa de reintervenciones frecuentemente (hasta un 50% en algunos estudios)[43]. Las opciones quirúrgicas incluyen la mastectomía o la tumorectomía (T), habitualmente con radioterapia adyuvante (RDT) y/o hormonoterapia con tamoxifeno (Tam), y la decisión de realizar una u otra técnica dependerá en gran medida de la correcta estimación prequirúrgica del tamaño tumoral. La afectación de márgenes quirúrgicos se asocia de forma consistente con el riesgo de recurrencia de CDIS y de cáncer invasivo[1], por lo que la escisión completa del tumor será prioridad en el tratamiento.

1.4.1. Tratamiento quirúrgico

Antes de la década de 1980, el tratamiento quirúrgico habitual del CDIS era la mastectomía[44]. En la actualidad, existen varios metaanálisis y revisiones que han mostrado el tratamiento quirúrgico conservador como una opción válida[1][45], con indicaciones similares a las consideradas en el cáncer invasor, donde la decisión de realizar o no una cirugía conservadora se basa en la extensión y localización de la lesión. La mastectomía se reserva habitualmente para lesiones extensas, multifocales o multicéntricas, mientras que se opta por la cirugía conservadora mediante tumorectomía en aquellas lesiones consideradas resecables con un resultado estético óptimo. En algunos casos la paciente puede preferir, como alternativa al tratamiento quirúrgico conservador, la realización de una mastectomía con reconstrucción mamaria, especialmente si esta opción puede ofrecer mejor resultado estético.

En el CDIS, el hallazgo de metástasis en los ganglios axilares es extremadamente raro, por lo que en general no se realiza estudio quirúrgico de la axila. Aunque la biopsia selectiva del ganglio centinela (BSGC) sea una técnica quirúrgica de baja complejidad, no está exenta de complicaciones, motivo por el que no se suele realizar en mujeres afectas de CDIS que se someten a tratamiento conservador, dada la baja probabilidad de hallazgo de enfermedad axilar. Existen excepciones a esta norma, como por ejemplo aquellas pacientes que se someten a mastectomía como primera opción quirúrgica, ya que ante el hallazgo de cáncer invasor en el estudio anatómo-patológico definitivo no sería posible realizar la BSGC en un segundo tiempo quirúrgico, o bien en pacientes con alto riesgo de CDI concomitante.

Una de las variables a tener presente en la selección del tratamiento quirúrgico es la posibilidad de infraestimar la presencia de cáncer invasor en la biopsia con aguja gruesa (BAG). Se ha descrito que entre el 10 y el 38% de los diagnósticos de CDIS mediante BAG son infraestimados, y algunos de los factores de riesgo descritos para el hallazgo de CDI asociado son la presencia de una masa palpable, una extensión tumoral amplia o las lesiones con alto grado nuclear. A modo de resumen, en la tabla 4[4] se describen los factores de riesgo descritos para el hallazgo carcinoma infiltrante en la pieza quirúrgica.

Tabla 4. Factores predictores de la presencia de componente invasivo en pacientes con diagnóstico preoperatorio de carcinoma ductal in situ.

	Nº total de pacientes	Nº de casos con infraestimación de CDI (%)	Predictores de componente invasivo
Jackman et al. [46]	1326	183 (14%)	Presencia de masa en la mamografía (1,9 veces más que solo calcificaciones, $p < 0,001$) Diagnóstico por BAG (1,9 veces más que por BAV, $p < 0,001$)
Renshaw et al. [47]	91	17 (19%)	CDIS tipo comedo con patrón cribiforme/papilar ($p = 0,002$)
Hoorntje et al. [48]	255	41 (16%)	CDIS con grado nuclear 3 (OR = 2,9; 95% IC 1,0–7,8) Inflamación periductal en BAG (OR = 3,3; 95% IC 1,3–8,7)
Yen et al. [49]	398	80 (20%)	Edad ≤ 55 años (OR = 2,19; 95% IC 1,11–4,32) Tamaño por mamografía $\geq 4,0$ cm (OR = 2,92; 95% IC 1,51–5,66) Grado histológico 3 (OR = 3,06; 95% IC 1,49–6,30) Diagnóstico por BAG (comparación con biopsia quirúrgica, OR = 3,76; 95% IC 1,46–9,63)
Mittendorf et al. [50]	85	7 (20%)	Diagnóstico por BAG (comparación con biopsia quirúrgica)
Wilkie et al. [51]	675	66 (10%)	Grado histológico 3 ($p = 0,003$) Presencia de masa en la mamografía (OR = 2; 95% IC 1,08–4,65)
Goyal et al. [52]	587	220 (38%)	Masa palpable (OR = 5,09; 95% IC 3,06–8,48) Presencia de masa en la mamografía (OR = 7,37; 95% IC 3,27–16,64)
Huo et al. [53]	200	41 (20,5%)	Masa palpable o por imagen (OR = 2,48; 95% IC 1,1–5,62) Tamaño de la lesión $\geq 1,5$ cm (OR = 3,15; 95% IC 1,44–6,88)
Miyake et al. [54]	103	37 (35,9%)	Lesión palpable (OR = 4,091; 95% IC 1,399–11,959) Tamaño por RM $\geq 2,0$ cm (OR = 4,506; 95% IC 1,322–15,358)
Park et al. [55]	86	27 (31,4%)	Masa palpable o secreción por el pezón (43% vs 22%; $p = 0,04$) Nº de cilindros en BAG < 5 (45% vs 20%; $p = 0,011$) Tamaño por mamografía $\geq 2,5$ cm (44% vs 14%; $p = 0,022$) Tamaño por ecografía $\geq 3,2$ cm (55% vs 24%; $p = 0,009$) Tamaño por RM $\geq 3,0$ cm (48% vs 19%; $p = 0,004$)

Abreviaturas: CDI, carcinoma ductal infiltrante; CDIS, carcinoma ductal in situ; OR, Odds Ratio; BAG, biopsia con aguja gruesa; BAV, core-biopsia asistida por vacío

El grupo Mayo publicó en 2017 un normograma validado para predecir de forma preoperatoria el porcentaje de riesgo de presentar cáncer invasor[56], con el objetivo de poder asesorar a las pacientes antes de la cirugía definitiva sobre la posibilidad de realizar estudio axilar. Para ello

utiliza el grado nuclear en la biopsia y factores de imagen como la presentación en forma de masa, el tamaño tumoral y la multicentricidad.

Otra de las consideraciones a tener en cuenta en la cirugía conservadora es el estado de los márgenes quirúrgicos, ya que la afectación de estos se ha asociado de forma consistente con la recidiva local del CDIS. Se ha demostrado en dos amplios metaanálisis que la presencia de márgenes quirúrgicos positivos incrementa al riesgo de recidiva local en mujeres tratadas con radioterapia adyuvante. En primer lugar, Wang *et al.*[57] describieron, en un total de 7564 pacientes, una disminución de riesgo de recidiva local significativa en las pacientes con márgenes negativos en comparación con aquellas con márgenes quirúrgicos afectados, tanto en presencia de radioterapia adyuvante (OR = 0,46; 95% IC [0,35 a 0,59]), como en casos sin RDT (OR = 0,34; 95% IC [0,24 a 0,47]).

En segundo, Dunne *et al.*[58], que incluyeron un total de 4660 pacientes, encontraron una reducción del riesgo de recidiva ipsilateral similar en presencia de RDT adyuvante (OR = 0,36; 95% IC [0,27–0,47] p <0,0001). El margen negativo redujo significativamente el riesgo de recidiva ipsilateral tanto al compararlo con márgenes cercanos como desconocidos, y describieron un punto de corte de 2 mm: el margen quirúrgico de 2 mm o más fue superior al margen menor a 2 mm (OR = 0,53; 95% IC [0,26 - 0,96]).

Basado en estos datos, se acepta ampliamente que los márgenes quirúrgicos positivos incrementan el riesgo de recidiva local del CDIS, aunque el punto de corte óptimo a utilizar sigue siendo motivo de controversia. En la actualidad, las guías de consenso publicadas en 2016 por las sociedades *Society of Surgical Oncology*, *American Society for Radiation Oncology*, y *American Society of Clinical Oncology*[59], recomiendan un punto de corte de 2 mm en el CDIS tratado con radioterapia adyuvante, ya que se asocia a menores tasas de recidiva local, y tendría el potencial de disminuir la tasas de reintervención, mejorando resultados estéticos y costes. En las mismas guías, se recomienda someter a juicio clínico si es preciso o no realizar una reintervención de ampliación de márgenes en aquellos casos en los que el margen quirúrgico sea menor de 2 mm, sugiriendo que las pacientes con alto riesgo de recidiva deberían someterse a una nueva exéresis.

Actualmente, se han descrito tasas de recidiva loco-regional en pacientes tratadas con cirugía conservadora situadas entre el 3,5% (2,4%-5,1%) con adyuvancia de RDT, y el 6,7% (4,2%-10,7%) en su ausencia[60]. Existen diversos factores de riesgo conocidos y no modificables para esta recidiva, entre los que encontramos la edad, la historia familiar, el grado nuclear, el tamaño tumoral, la comedonecrosis o la positividad de Her-2[61][62][63]. El tratamiento adyuvante con radioterapia y el estado de los márgenes quirúrgicos son factores de riesgo modificables para la recidiva, de ahí su importancia en el tratamiento del CDIS.

Debido a la necesidad de disponer de algún método para predecir la posibilidad de hallar carcinoma invasor concomitante o de recidiva del CDIS, se han desarrollado múltiples normogramas. Basándose en la edad, el tamaño de la lesión y su grado, y el estado de los márgenes quirúrgicos, se desarrolló el índice de pronóstico tras la cirugía del CDIS *University of Southern California/Van Nuys prognostic index* (USC/VNPI), donde cada factor es puntuado, y la puntuación final se utiliza para determinar la terapia adyuvante posoperatoria[63]. Según el USC/VNPI se divide el CDIS en tres grupos con un riesgo de recidiva local después de la cirugía conservadora, y se recomienda una estrategia de tratamiento distinta para cada grupo, con la intención de conseguir una tasa de recurrencia menor al 20% a 12 años: exéresis única para pacientes con puntuaciones de 4, 5 o 6; exéresis más radioterapia para puntuaciones de 7, 8 o 9; y mastectomía para pacientes con puntuaciones de 10, 11 o 12. Como limitaciones, este normograma no incluye las características moleculares del CDIS, y no existe una validación independiente del mismo. Una modificación más reciente de este normograma incorpora el índice de grado genómico (*Genomic Grade Index – GGI*), pero sigue siendo necesaria mayor validación.

Por otro lado, existe el normograma de *The Memorial Sloan Kettering (MSKCC)*, basado en la edad, la historia familiar, las características clínicas al diagnóstico, el grado nuclear, la presencia de necrosis, los márgenes y número de escisiones, el tipo de cirugía, la hormonoterapia y la radioterapia. Aunque es ampliamente utilizado, y se ha validado en estudios independientes, sigue preocupando que se infravalore la heterogeneidad del CDIS[64].

1.4.2. Radioterapia

En 1993 el ensayo clínico multicéntrico NSABP (*National Surgical Adjuvant Breast Project*) B06[65] comparó el papel de la tumorectomía con el de la mastectomía en el cáncer de mama. El análisis retrospectivo de aquellos casos mostró un pequeño porcentaje de CDIS (3,6%; n=76), la mayoría palpables, 21 de los cuales fueron tratados mediante tumorectomía. Se describió una tasa de recurrencia de estas pacientes del 43%, mientras que en aquellos casos tratados con tumorectomía más radioterapia complementaria, la tasa fue del 7%, y del 0% en las tratadas con mastectomía. El valor del tratamiento adyuvante con radioterapia en los casos tratados con tumorectomía se confirmó más adelante en el ensayo clínico NSABP B17[44][61], donde el 81% de las pacientes tenían diagnóstico de CDIS no palpable. Se observó un descenso considerable en la tasa de recurrencia “in situ” (del 13,4% al 8,2%), así como en el desarrollo de enfermedad invasiva (del 13,4% al 3,2%) en las pacientes que recibieron radioterapia adyuvante.

Además del NSABP B17, existen otros tres ensayos clínicos aleatorizados sobre la adyuvancia con radioterapia tras cirugía conservadora en el CDIS: el ensayo EORTC 10853 (*European Organization for Research and Treatment of Cancer*)[62], el ensayo CDIS UK/ANZ (*UK, Australia, and New Zealand*)[66] y el ensayo SweDCIS (*Swedish DCIS*)[67]; los resultados de todos ellos son concordantes en cuanto a la reducción de las tasas de recidiva ipsilateral en los casos tratados con radioterapia adyuvante.

El grupo colaborativo “*Early Breast Cancer Trialists’ Collaborative Group -EBCTCG*” publicó en 2010 un metaanálisis de los cuatro ensayos clínicos citados, incluyendo un total de 3729 mujeres elegibles para el análisis[68]. La radioterapia adyuvante redujo en un 15,2% el riesgo absoluto a 10 años de cualquier recidiva ipsilateral (error estándar 1,6%, 12,9% en casos tratados con T+RDT vs 28,1% en casos tratados con T; $2P < 0,00001$), y en el subgrupo de recidiva local invasora redujo tasa de recurrencia a 10 años del 15,4% al 6,8% ($p < 0,001$). Fue además efectiva independientemente de la edad al diagnóstico, la extensión de la cirugía conservadora, el uso de tamoxifeno, el método de detección del CDIS, el estado de los márgenes quirúrgicos, la focalidad, el grado, la presencia de comedonecrosis o el tamaño del tumor. Aun así, no se encontró un efecto estadísticamente significativo en la mortalidad por cáncer de mama, por otras causas, o en la mortalidad global tras 10 años de seguimiento.

Más recientemente, Tadros *et al.*[60] describieron que en pacientes con márgenes quirúrgicos cercanos (< 2 mm), la adyuvancia con radioterapia se asociaba con una reducción muy importante en las tasas de recurrencia a 10 años (30,9% vs 4,8%), mientras que en aquellas pacientes con márgenes quirúrgicos mayores de 2 mm, la suma de radioterapia al tratamiento reportó un beneficio menor (5,4% y 3,3%, respectivamente).

Con la evidencia disponible, la radioterapia adyuvante al tratamiento quirúrgico conservador ha demostrado una reducción considerable en las tasas de recidiva ipsilateral, tanto en forma de enfermedad in situ como invasora, y su uso en el tratamiento del CDIS se recomienda en las guías de práctica clínica actuales[69].

1.4.3. Terapia endocrina/tratamiento hormonal

Existen 4 hormonas que podrían ser diana en el tratamiento hormonal del CDIS; estrógeno, progesterona y andrógeno, de producción principalmente gonadal, y LHRH (*Luteinizing hormone-releasing hormone*), de producción hipotalámica. En la actualidad se describen dos tipos de terapia endocrina:

- Anti-estrógenos: bloquean la unión de la hormona a su receptor. Entre ellos encontramos fármacos tipo SERMs (*selective estrogen modulators*) como el tamoxifeno, que impide que el estrógeno se una a su receptor; y fármacos tipo SERDs (*selective estrogen receptor degraders*), que bloquean y destruyen el receptor de estrógenos, como fluvestrant.
- Inhibidores de la aromatasa (IA): inhiben la conversión periférica de andrógenos a estrógenos mediante el bloqueo de la enzima aromatasa, por lo que no tienen efecto sobre la producción gonadal de estrógeno. Anastrozol y letrozol son inhibidores de la aromatasa no esteroideos, y examestano es un IA esteroideo.

La eficacia de la adyuvancia con tamoxifeno después del tratamiento conservador del CDIS se demostró en los ensayos NSABP B-24 y UK/ANZ[66]. En el primero[61], un total de 1804 pacientes con CDIS tratadas mediante tumorectomía y radioterapia adyuvante, se asignaron a dos grupos de tratamiento, tamoxifeno a dosis de 20 mg/día durante 5 años (T + RDT + Tam) o bien placebo (T+ RDT + placebo), con una mediana de seguimiento de 163 meses. En el grupo de tratamiento (T + RDT + Tam) se redujo la incidencia de recidiva en forma de CDI ipsilateral en un 32% en comparación con el grupo placebo (T+ RDT + placebo) (HR = 0,68; 95% IC [0,49 – 0,95] $p = 0,025$). La incidencia acumulada a 15 años de recidiva en forma de CDI ipsilateral fue del 8,5% en el grupo de tamoxifeno y del 10% en el grupo placebo, y para cáncer de mama contralateral fue del 7,3 % para el grupo de tratamiento con tamoxifeno, y del 10,8% para el grupo placebo. En cambio, no se encontraron diferencias significativas en la incidencia acumulada a 15 años de mortalidad por cáncer de mama o cualquier causa entre ambos grupos. Las pacientes con receptor de estrógenos positivo tratadas con tamoxifeno, en comparación con placebo, mostraron una disminución significativa en la incidencia de cáncer de mama a 10 años (HR = 0,64, $p = 0,003$)[70], beneficio que no se observó en las pacientes con RE negativo.

Por otro lado, el ensayo UK/ANZ, con una mediana de seguimiento de 12,7 años, distribuyó un total de 1701 pacientes en cuatro ramas de tratamiento: “cirugía conservadora (CC)”, “CC + RDT”, “CC + Tam” y “CC + RDT + Tam”. El grupo de “CC + RDT + Tam” mostró menor incidencia de recidiva ipsilateral (13,2% vs 17,0%, HR 0,77; 95% IC [0,59–0,98] $p = 0,04$) y contralateral (0,9% vs 3,1%, HR = 0,27; 95% IC [0,12–0,59] $p = 0,001$) en comparación al grupo de cirugía conservadora sola[66]. Tampoco en este ensayo se encontraron diferencias significativas en la tasa de mortalidad entre los distintos grupos.

En el ensayo NSABP-24 se describieron los siguientes efectos adversos durante el tratamiento con tamoxifeno:

- Sofocaciones/sintomatología vasomotora (grupo placebo versus grupo tamoxifeno, 59,0% vs 69,6%)
- Secreción vaginal (20,0% vs 32,4%)
- Trombosis venosa profunda (0,2% vs 1,0%)
- Carcinoma endometrial (0,45/1000 personas-año vs 1,53/1000 personas-año)

Cabe destacar que no hubo ningún caso de tromboembolismo pulmonar grave o muerte secundaria a cáncer endometrial.

En los ensayos comentados, se estudió el efecto de la terapia hormonal únicamente con tamoxifeno. Posteriormente, se ha estudiado la eficacia de inhibidores de la aromatasas como el anastrozol en comparación con el tamoxifeno en mujeres posmenopáusicas afectas de CDIS con receptores hormonales positivos. El ensayo clínico IBIS-II[71], aleatorizado a doble ciego, no encontró diferencias significativas en las tasas de recurrencia global entre los grupos de adyuvancia con tamoxifeno vs anastrozol. Se estableció la no inferioridad del tratamiento con anastrozol, pero no su superioridad al tamoxifeno.

Por otro lado, el NSABP B-35[72] describió una mejora significativa en el intervalo libre de cáncer de mama en mujeres posmenopáusicas tratadas con anastrozol, principalmente en aquellas menores de 60 años.

Con el conocimiento actual, la terapia hormonal con tamoxifeno (en mujeres pre y posmenopáusicas) o con inhibidores de la aromatasas (en posmenopáusicas, especialmente las menores de 60 años o con riesgo de tromboembolismo), se considera una estrategia válida para reducir el riesgo de recidiva en mujeres afectas de CDIS con RE positivo que se someten a tratamiento quirúrgico conservador.

1.5. Sobrediagnóstico y sobretratamiento

La mejora en la capacidad de diagnóstico del CDIS gracias inicialmente a la implementación de programas de cribado mamográfico, y al uso de la mamografía digital más adelante, más sensible para el diagnóstico de CDIS[73], ha llevado a un aumento notable de la incidencia de esta entidad. Un cribado más sensible conlleva a un mayor número de mujeres con diagnóstico de carcinoma in situ, algunas de las cuales probablemente nunca desarrollarán cáncer invasor. De hecho disponemos de evidencia científica de calidad que pone de manifiesto que el tratamiento del CDIS en la mayoría de mujeres no tiene un efecto claro en la reducción de la mortalidad[5]. Por otro lado, un estudio poblacional del sistema nacional de salud de Reino Unido publicado en 2016, con el objetivo de estimar la asociación entre la detección de CDIS por cribado y el diagnóstico posterior de cáncer invasor, demostró que por cada tres casos tratados de CDIS detectado mediante cribado, había un caso menos de cáncer invasor en los siguientes tres años [74].

En relación con estos datos, existe una preocupación creciente a cerca de la posibilidad de sobre diagnosticar el CDIS, entendiéndolo como el diagnóstico de una enfermedad que podría no llegar nunca a ser sintomática o mortal. El sobrediagnóstico conllevaría en estos casos al sobretratamiento, que de forma estándar en el CDIS incluye la cirugía conservadora seguida de terapias adyuvantes con radioterapia y hormonoterapia, una estrategia tal vez demasiado agresiva para aquellas pacientes con CDIS de pequeño tamaño y asintomáticos, con elevado coste para ellas y para los sistemas de salud.

Existen diversos estudios que han valorado este impacto en términos de supervivencia; Sagara *et al.* describieron, en una cohorte retrospectiva de 57222 casos, que no hubo diferencias significativas en la supervivencia específica por cáncer de mama a 10 años de seguimiento entre las mujeres con CDIS de bajo grado que se sometieron a escisión quirúrgica (98,6%) y las que no (98,8%)[75].

Como alternativa al tratamiento escisional, la vigilancia activa es una estrategia de manejo del CDIS que contempla el seguimiento por imagen y la posibilidad de realizar quimio prevención. El éxito de esta dependerá principalmente de dos factores, ser capaces de excluir aquellas pacientes con carcinoma invasor oculto en la BAG, e identificar las que presentan bajo riesgo de progresión en el futuro a CDI.

Con el objetivo de dar respuesta a si la vigilancia activa es una estrategia segura en el CDIS, hay tres ensayos clínicos prospectivos en curso que proponen una desescalada en el tratamiento de estas pacientes: el ensayo COMET (*Comparison of Operative to Monitoring and Endocrine Therapy*), que incluye pacientes con CDIS tipo no-comedo en manejo médico (no quirúrgico) en

Estados Unidos[76]; el ensayo LORIS (*Low Risk DCIS*) en Reino Unido[77] y el LORD (*Low Risk DCIS*) en los Países Bajos[78]. Se encuentran aún en fase de reclutamiento de pacientes, y seguirán recopilando información hasta al menos 2024. En la tabla 5 se resumen las características de los tres ensayos clínicos citados.

Un análisis reciente describe unas tasas de diagnóstico de cáncer invasor en las pacientes incluidas en estos estudios del 6% (5/81), 7% (5/74), y 10% (1/10) para los ensayos COMET, LORIS y LORD, respectivamente[79]. Es de vital importancia una monitorización cercana de aquellas pacientes sometidas a un manejo conservador.

Tabla 5. Resumen de los ensayos en curso sobre vigilancia activa del CDIS

	COMET	LORIS	LORD
	<i>“Comparison of operative versus medical endocrine therapy for low risk DCIS”</i>	<i>“Low risk DCIS”</i>	<i>“Low risk DCIS”</i>
Objetivo primario	Incidencia de CDI ipsilateral	Supervivencia a CDI ipsilateral	Incidencia de CDI ipsilateral
Tamaño muestral	1200	932	1240
Aleatorización	1:1	1:1	1:1
Año de inicio	2017	2014	2017
Tiempo de reclutamiento	4 años	6 años	4 años
Intervalo de seguimiento	5-7 años	10 años	10 años
Seguimiento por imagen	Mamografía bianual	Mamografía anual	Mamografía anual
Tratamiento	Posible terapia hormonal	Posible terapia hormonal	Ninguno
Criterios de inclusión			
Edad (años)	≥40	≥46	≥45
Grado nuclear	Bajo e intermedio	Bajo riesgo*	Bajo
Apariencia	Solo calcificaciones	Solo calcificaciones	Solo calcificaciones
Estado del receptor	Solo RE/RP+ y Her2 -	N/A	N/A
Técnica de biopsia	BAV o biopsia quirúrgica	BAV y/o biopsia quirúrgica	BAV: 6 núcleos con calibre 8/9 o 12 núcleos con calibre 10/11

Continúa en pág. 32

Criterios de exclusión	COMET	LORIS	LORD
Historia de cáncer	Exclusión si CDI o CDIS	Exclusión si CDI o CDIS ipsilateral	Exclusión cualquier cáncer previo excepto ca cervical in situ o carcinoma basal
Sintomáticas	Exclusión	Exclusión	Exclusión
Comedonecrosis	Exclusión	Exclusión	N/A
CDI sincrónico	Exclusión	Exclusión	Exclusión
CDIS bilateral	Inclusión	Inclusión	Exclusión
CDIS de alto riesgo	Inclusión	Exclusión si alto grado según guías NICE	Exclusión si mutación familiar BRCA 1-2

Abreviaturas: CDI: carcinoma ductal infiltrante; CDIS carcinoma ductal in situ; BAV, core-biopsia asistida por vacío; NICE, *National Institute for Health Care and Excellent* (UK)

* El ensayo Loris utiliza una revisión patológica central y estratifica el CDIS en alto y bajo riesgo. El CDIS de bajo riesgo incluye el grado nuclear bajo y la mitad inferior del grado nuclear intermedio

1.6. Caracterización molecular del cáncer de mama. Equivalentes inmunohistoquímicos de los subtipos moleculares

El cáncer de mama es una enfermedad heterogénea en términos de pronóstico, respuesta terapéutica, histología y, por lo tanto, a nivel biológico. Los distintos análisis de expresión génica realizados han explicado gran parte de esta heterogeneidad, y han proporcionado las clasificaciones utilizadas actualmente en la práctica clínica. Desde la identificación, en la década de 1970, de factores bioquímicos como el receptor de estrógenos (RE)[80], y posteriormente de otros como el receptor de progesterona (RP), la proteína c-erbB-2 y el índice de proliferación tumoral Ki67 [81][82][83], se ha descrito en multitud de estudios que el perfil molecular se asocia de forma significativa con las características biológicas del cáncer de mama, existiendo diferencias en el pronóstico y la respuesta al tratamiento sistémico en función de cada subtipo molecular. En el año 2000 Perou *et al.*[84] describieron los distintos subtipos moleculares intrínsecos en el cáncer de mama, basándose en sus patrones de expresión génica diferenciales (Luminal A, Luminal B, Her2- positivo, Basal-like). En la práctica clínica habitual, dado que la caracterización de los tumores de mama mediante estudios genéticos supondría un coste y dificultad excesivos, los subtipos moleculares pueden aproximarse mediante la evaluación inmunohistoquímica del receptor de estrógeno, el receptor de progesterona y la expresión de Her-2. Se establecieron así cuatro inmunofenotipos (IF) equivalentes a los subtipos intrínsecos del cáncer de mama, descritos en el consenso de Sant Gallen de 2013[85] y sucesivos: Luminal A, Luminal B, Her-2 positivo y Triple negativo. En la tabla 6 se describen los distintos inmunofenotipos utilizados en la actualidad, que determinan la indicación terapéutica en el cáncer de mama invasor.

Tabla 6. Definición inmunohistoquímica de los subtipos intrínsecos del cáncer de mama

Subtipo intrínseco	Definición clínico-patológica
Luminal A	<p>Luminal A-like</p> <p>RE y RP positivos</p> <p>Her-2 negativo</p> <p>Ki-67 < 14%</p>
Luminal B	<p>Luminal B-like (Her-2 negativo)</p> <p>RE positivo</p> <p>Her-2 negativo</p> <p>Ki-67 > 14% y/o RP negativo o bajo (<20%)</p>
Sobreexpresión Erb-B2	<p>Luminal B-like (Her-2 positivo)</p> <p>RE positivo</p> <p>Her-2 sobre expresado o amplificado</p> <p>Cualquier Ki-67</p> <p>Cualquier RP</p>
	<p>Her-2 positivo (no luminal)</p> <p>Her-2 sobre expresado o amplificado</p> <p>RE y RP negativo</p>
“Basal-like”	<p>Triple negativo (ductal)</p> <p>RE y RP negativos</p> <p>Her-2 negativo</p>

Abreviaturas: RE, receptor de estrógeno; RP, receptor de progesterona

En el CDIS también se han descrito subtipos similares mediante el uso de inmunohistoquímica[86], pero el valor pronóstico real de subdividir el carcinoma in situ en los inmunofenotipos descritos para el cáncer invasor aún se desconoce.

1.7. Valor de los estudios moleculares y la inmunohistoquímica en el CDIS

Las características moleculares diferenciales en el cáncer de mama invasor también se han relacionado con un comportamiento clínico distinto en el carcinoma ductal in situ. Existen diversos estudios que han relacionado factores moleculares del CDIS con el riesgo de recidiva y mortalidad; en el estudio observacional de Narod *et. al* se describió una tasa de mortalidad mayor en los CDIS con receptor de estrógeno negativo (mortalidad a 20 años 82 de 8908 mujeres con diagnóstico de CDIS RE negativo, y en 157 de 46002 mujeres con CDIS RE positivo, $p < 0,001$)[5]. La negatividad del receptor estrogénico también se ha asociado con mayor probabilidad de recurrencia[87][88], así como la positividad de Her-2, asociada de forma general con mayor riesgo de recidiva[89][90][91]. En un estudio que incluyó 254 casos de CDIS tratados con cirugía conservadora, los casos de CDIS con un patrón molecular Her-2 positivo y Ki-67 positivo (descrito como mayor al 10%), presentaron tres veces más riesgo de desarrollar una recidiva no invasiva, en comparación con otros fenotipos moleculares (HR = 3,22; 95% IC [1,47-7,03] $p = 0,003$)[92]. También se ha descrito peor pronóstico en pacientes jóvenes con CDIS Her-2 positivo, asociado a la positividad de p53[93].

La expresión de Ki-67 se ha correlacionado con la negatividad del RE en el CDIS[88], y se asoció de forma independiente a una mayor tasa de recurrencia en el estudio de N. Poulakaki *et al.* (HR ajustada = 1,78; 95% IC [1,11-2,88])[94], aunque en este caso no se encontró asociación de las tasas de recidiva con otros factores como el estado de receptores de estrógeno y progesterona o la positividad de Her-2.

Por otro lado, existen varios estudios que han valorado la relación entre representación mamográfica del CDIS (morfología de las calcificaciones) y los subtipos inmunohistoquímicos del mismo. Kim *et al.*[95] evaluaron las características mamográficas de 94 casos de CDIS diagnosticados por cribado mamográfico, y describieron una diferencia significativa en la morfología y distribución de las microcalcificaciones en función del subtipo molecular presente (la positividad de Her-2 se asociaba a mayor tamaño tumoral, alto grado nuclear y comedonecrosis). En otro estudio que evaluó 101 casos[96], la positividad de Her-2 se asoció significativamente con calcificaciones lineares y de distribución segmentaria, mientras que los tumores con RE positivo se asociaron con más frecuencia a microcalcificaciones puntiformes o amorfas con distribución el clúster.

1.8. Valor de la inmunohistoquímica en las decisiones terapéuticas del CDIS

Con el conocimiento actual del comportamiento del CDIS en términos de mortalidad y recidiva, se ha planteado la necesidad de evitar el sobretratamiento de aquellas lesiones de carcinoma in situ más indolentes, sin comprometer los excelentes resultados del manejo actual. Para ello, sería preciso poder distinguir los CDIS sin capacidad de progresión, de las lesiones potencialmente peligrosas. Existe investigación en curso con el ánimo de hallar y validar biomarcadores con capacidad pronóstica, utilizando por ejemplo la inmunohistoquímica o técnicas genómicas. Como se ha comentado anteriormente, los marcadores por inmunohistoquímica más habituales son los receptores de estrógeno y progesterona, Her-2 y Ki-67, utilizados en ocasiones para determinar la agresividad o subtipo de CDIS. Así, por ejemplo, la expresión de receptores hormonales, el porcentaje bajo de células Ki-67 positivas y el bajo grado nuclear se ha asociado con tasas bajas de recurrencia invasiva, y en general la positividad de Her-2 se ha asociado a mayores tasas de recidiva[97][87]. Otros marcadores utilizados son por ejemplo la expresión de p16 o p53, relacionadas con aumento en la recidiva local[87].

Con el ánimo de confirmar la frecuencia de los inmunofenotipos descritos en el cáncer de mama invasor en el CDIS, y la posibilidad de utilizarlos como herramienta para predecir el riesgo de recidiva, Williams *et al.*[98] estudiaron un total de 314 pacientes con diagnóstico de CDIS puro, con una mediana de seguimiento de 60,5 meses y una tasa de recurrencia global del 18,5% (57 pacientes), y concluyeron que los fenotipos moleculares en el CDIS tienen la capacidad de identificar las pacientes con mayor riesgo de recidiva tras la cirugía. Los CDIS Luminal A presentaron la menor tasa de recidiva a 5 años (7,6% versus 23,2% en Luminal B, 36,1% en Her-2 positivo y 15,8% en triple negativo; $p < 0,001$). Las tasas de recidiva en forma de CDI también fueron distintas entre los fenotipos, y menores para el CDIS Luminal A, de forma estadísticamente significativa (1,3% en los casos Luminal A vs 16,1% en Luminal B, 29,5% en Her-2 positivo y 23,1% en triple negativo; $p = 0,004$). En comparación con el CDIS Luminal A, el fenotipo asociado a mayor riesgo de recidiva fue Her-2 positivo (HR 6,72; 95% IC [2,76–16,4] $p < 0,001$), seguido del Luminal B (HR 5,52; 95% IC [2,38–12,8] $p = 0,001$) y por último el fenotipo Triple negativo (HR 3,82; 95% IC [1,45–10,0] $p = 0,007$). Además del inmunofenotipo, la expresión elevada de ki-67 (>14 %) también se mostró como un predictor de la recidiva invasiva de forma estadísticamente significativa.

Estos resultados sugieren que los subtipos moleculares descritos en el cáncer de mama invasor podrían utilizarse en el CDIS para identificar aquellas pacientes con mayor probabilidad de recidiva, que se beneficiarían especialmente de las terapias adyuvantes, mientras que aquellas

lesiones de CDIS de bajo grado e inmunofenotipo Luminal A (RE positivo y Her-2 negativo), podrían prescindir del tratamiento adyuvante evitando sus efectos secundarios.

Aún con estos datos, y en comparación con el cáncer de mama invasor, el estudio de biomarcadores con capacidad pronóstica en el CDIS se encuentra en una fase relativamente inicial, y no se ha identificado aún un set de biomarcadores aplicable al estudio del CDIS en la práctica clínica habitual. *Oncotype DX DCIS score* (validado por un estudio independiente) es el primer ensayo multigénico que predice el riesgo de recidiva tanto en forma de CDIS como de CDI, pero asume que todos los casos de CDIS deben ser tratados con cirugía, y aún no se ha realizado la validación prospectiva del mismo.

2. HIPÓTESIS

Las características moleculares del carcinoma in situ de mama condicionan su comportamiento a nivel local y su evolución.

3. OBJETIVOS

3.1. Objetivo primario: determinar qué factores clínicos y anatomo-patológicos condicionan el comportamiento local del carcinoma in situ

3.2. Objetivos secundarios

3.2.1. Comparación del rendimiento de las pruebas de imagen utilizadas para valorar la extensión del CDIS: mamografía vs ecografía vs resonancia magnética

3.2.2. Determinar qué factores clínicos y anatomo-patológicos influyen en el rendimiento de las pruebas de imagen

3.2.2.1. Mamografía

3.2.2.2. Ecografía mamaria

3.2.2.3. Resonancia magnética

3.2.3. Determinar qué factores clínicos, de diagnóstico por imagen y anatomo-patológicos son condicionantes de la recidiva

3.2.3.1. De forma global

3.2.3.2. Recidiva in situ vs invasora

3.2.3.3. En función de la lateralidad

4. MATERIAL Y MÉTODOS

4.1. Sujetos de estudio

La población de estudio la constituyeron aquellas mujeres del ámbito de referencia del *Parc de Salut Mar* Barcelona que fueron diagnosticadas y tratadas de carcinoma ductal in situ en la Unidad de Patología Mamaria entre el 1 de enero de 2000 y el 31 de diciembre de 2014, con seguimiento posterior en la institución, y cuyos datos se encuentran recogidos en el Registro de Tumores de la institución.

Se realizó una revisión retrospectiva y análisis de los datos recogidos en el Registro de Tumores hasta el 31 de diciembre de 2020, con ánimo de asegurar un seguimiento mínimo de los casos de 5 años. Los datos que no constaban en dicha base de datos se recogieron de forma individualizada revisando la historia clínica informatizada de las pacientes.

Como criterios de exclusión se consideraron:

- pacientes no tratadas en el Hospital del Mar
- pacientes con diagnóstico prequirúrgico de carcinoma invasor concomitante
- pacientes en las que no disponíamos del estudio inmuno-histológico

Se creó una base de datos en Excel (versión Microsoft Office 2016 y posteriormente Microsoft Office 365) para el estudio que incluyó todas las variables necesarias para desarrollar los objetivos de la investigación.

4.2. Variables de estudio

Para responder al objetivo primario del estudio se evaluaron las siguientes variables:

- Factores anatómo-patológicos clásicos: mediante la revisión de la historia clínica informatizada de la institución se recogió el grado nuclear, presencia de necrosis y tipo anatómo-patológico, según lo descrito en el informe anatómo-patológico de la pieza quirúrgica.
- Expresión de receptor de estrógeno (RE) y receptor de progesterona (RP): la positividad o negatividad del receptor hormonal se determinó mediante inmunohistoquímica siguiendo los protocolos de la institución, que aplican las recomendaciones publicadas por la *American Society of Clinical Oncology* [99]. Así, se consideró positividad de los receptores hormonales si la inmunohistoquímica revelaba cualquier porcentaje de células tumorales teñidas.
- Positividad de Her-2 (*human epidermal growth factor receptor 2*): la positividad o negatividad se determinó mediante inmunohistoquímica siguiendo los protocolos de la

- institución, que aplican las recomendaciones publicadas por *la American Society of Clinical Oncology* [100].
- Expresión de Ki-67: siguiendo los protocolos de la institución se realizó la valoración inmunohistoquímica de Ki-67 para evaluar la actividad proliferativa de las lesiones, según las recomendaciones para el uso de biomarcadores en el diagnóstico y tratamiento del cáncer de mama publicadas de forma conjunta por la Sociedad Española de Anatomía Patológica (SEAP) y la Sociedad Española de Oncología Médica (SEOM)[101]. Se consideró para este trabajo una “actividad proliferativa baja” niveles de Ki-67 inferiores al 14%, y una “actividad proliferativa alta” niveles superiores o iguales al 14%.
 - Expresión de proteína p53: determinada mediante el análisis inmunohistoquímico, la tinción nuclear de mayor o igual al 10% de células tumorales se consideró como sobreexpresión de p53 (p53 positiva), y la tinción menor al 10% de células se consideró como p53 negativa [102].
 - Inmunofenotipo: se adoptaron los criterios publicados por A. Goldhirsch *et al.* [85] para establecer los distintos inmunofenotipos, tal como se ha descrito en la introducción. A efectos de facilitar el análisis en la investigación se reagruparon en cuatro fenotipos, analizando de forma diferenciada el subtipo luminal en función de la expresión de Her-2, dado que su pronóstico y manejo son habitualmente distintos[103]: Luminal Her-2 negativo, Luminal Her-2 positivo, Her-2 puro y triple negativo.
 - Extensión máxima de la lesión (mm): se utilizó la medida de la lesión *in situ* descrita en el estudio histológico definitivo de la pieza quirúrgica. En el caso de las lesiones multifocales, se utilizó como medida el sumatorio de los focos descritos. En caso de haberse realizado una ampliación de márgenes en la primera cirugía, se realizó el sumatorio de la lesión descrita en la pieza quirúrgica principal y de la eventual lesión remanente en la pieza de ampliación de márgenes.
 - Presencia de multifocalidad/multicentricidad: se utilizó la descripción del estudio anatomo-patológico definitivo de la pieza quirúrgica, estableciendo como lesiones unifocales aquellas en las que solo se identificó un foco tumoral, multifocales en las que se describieron dos o más en el mismo cuadrante mamario o con una distancia entre focos menor a dos centímetros, y multicéntricas cuando los focos se hallaron en distintos cuadrantes mamaros[104]. A efectos de la investigación, los casos de multifocalidad y multicentricidad se consideraron conjuntamente.

Para responder a los objetivos secundarios, se evaluaron las siguientes variables, mediante la revisión de la historia clínica informatizada de la institución:

- Antecedentes personales de neoplasia hormono-dependiente, considerando el antecedente de cáncer de mama, cáncer de ovario, de endometrio, de colon, o el síndrome de cáncer de mama-ovario hereditario.
- Antecedentes familiares de neoplasia: se recogió el antecedente en familiares de primer grado de neoplasia de mama, endometrio, ovario, colon u otros orígenes.
- Edad: se registró la edad de las pacientes a fecha de la biopsia diagnóstica realizada, descrita en el Registro de Tumores de la institución.
- Paridad: se identificó si las pacientes eran nulíparas o habían tenido uno o más hijos en el momento del diagnóstico.
- Lactancia materna: se recogió información sobre si habían realizado lactancia materna o no.
- Edad de menopausia: se describió si las pacientes eran menopáusicas o no al diagnóstico, y a qué edad se había producido la menopausia
- Presentación clínica de la enfermedad: se identificó si los casos fueron sintomáticos o no, y qué síntomas se describieron al diagnóstico.
- Diagnóstico por cribado mamográfico: en la revisión de los datos del Registro de Tumores de la institución se identificó si los casos eran procedentes del programa de cribado de cáncer de mama por mamografía o no.
- Imagen por mamografía: mediante la revisión de la mamografía realizada al diagnóstico, y del informe radiológico asociada a esta, se recogió la imagen descrita: microcalcificaciones, masa, asimetría o distorsión parenquimatosa.
- Tamaño tumoral máximo por imagen: en los casos en que se realizó ecografía mamaria, se revisó el informe radiológico en que se describía el diámetro de las lesiones identificadas en tres dimensiones, y se tomó como medida máxima el diámetro mayor descrito. En los casos en los que se obtuvo una resonancia magnética, el informe radiológico asociado describía el diámetro de las lesiones en tres dimensiones, y se recogió para este trabajo el diámetro mayor de las tres medidas identificadas. Por último, en los casos estudiados por mamografía en que se disponía de un informe radiológico con medida de la lesión identificada, se recogió el diámetro mayor descrito. En caso de no estar informada la medida de las lesiones, en su mayoría diagnósticos asociados a microcalcificaciones, se realizó la revisión de las imágenes digitalizadas, realizando la medida del diámetro mayor del área de microcalcificaciones identificada.

Para estudiar la capacidad de las pruebas de imagen de estimar el tamaño del CDIS, se consideró una estimación del tamaño adecuada cuando la diferencia entre la extensión de la lesión en la pieza quirúrgica y el tamaño descrito por imagen era menor o igual a 10 mm, sobreestimación del tamaño cuando la diferencia era mayor a +10 mm, e infraestimación cuando era mayor a -10mm. Se tomó el valor de 10 mm en base a trabajos previos de la literatura sobre la precisión de las pruebas de imagen en patología mamaria[105], en los que se asume que diferencias iguales o menores a 10 mm impactarían poco en el tipo de resección a realizar en el CDIS.

- Tratamiento realizado: se recogió información sobre la cirugía primaria realizada, descrita como conservadora o bien mastectomía, y si se realizó estudio axilar mediante biopsia selectiva de ganglio centinela, y/o linfadenectomía axilar posterior.
- Adyuvancia: se identificaron los casos que recibieron tratamiento adyuvante con radioterapia u hormonoterapia, bien de forma individual o bien combinadas.
- Afectación de márgenes quirúrgicos: se consideraron libres cuando el margen quirúrgico más cercano era mayor o igual a 2 mm, y márgenes cercanos cuando era menor de 2 mm, según el consenso publicado por Morrow y colaboradores[59] de las sociedades americanas *Surgical Oncology*, *Radiation Oncology* y *Clinical Oncology*. En los casos en que se había realizado una ampliación de márgenes en la cirugía primaria, indicada por la revisión peroperatoria del tumor, se tomó como referencia el nuevo margen descrito en la pieza de ampliación de márgenes.
- Recidiva: se recogió información sobre la última visita de control y prueba diagnóstica realizada mediante la revisión de la historia clínica informatizada de las pacientes, hasta fecha el 31 de diciembre de 2020. En caso de identificarse una recidiva tumoral en el periodo de seguimiento, se recogió su lateralidad, y si se produjo en forma de enfermedad in situ o invasiva.
- Tiempo libre de enfermedad: se recogió la fecha de diagnóstico de la eventual recidiva identificada.
- Fecha del último control: se recogió la fecha del último control clínico realizado en la Unidad de patología mamaria de la institución.
- Estado clínico en el último control: se describió el estado de las pacientes en el último control clínico identificado en la revisión de la historia clínica.
- Causa de la muerte: en caso de identificar el fallecimiento de las pacientes en la revisión de la historia clínica, se recogió si fue a causa del cáncer de mama, de otra neoplasia, enfermedades cardiovasculares u otras causas.

4.3. Confidencialidad

La promotora y la investigadora del estudio garantizaron la confidencialidad de los datos de los sujetos y se veló por cumplir en todo momento con lo establecido por la Ley Orgánica 3/2018, de 5 de diciembre, de Protección de Datos Personales y garantía de los derechos digitales. Esta Ley es la adaptación del ordenamiento jurídico español al Reglamento (UE) 2016/679 del Parlamento Europeo y el Consejo, de 27 de abril de 2016, relativo a la protección de las personas físicas en lo que respecta al tratamiento de datos personales y a la libre circulación de estos datos. Para ello, a cada paciente reclutada para el estudio se le asignó un número de identificación de sujeto exclusivo. Esto significa que el nombre de las pacientes participantes no se incluyó en los conjuntos de datos del estudio, y que, en ningún documento o material del estudio, las pacientes fueron identificadas por su nombre, sino por un número de identificación. La base de datos del estudio estuvo protegida de usos no permitidos por personas ajenas a la investigación y, por lo tanto, fue considerada estrictamente confidencial, sin ser revelada a terceros. No obstante, los datos del estudio estuvieron disponibles para su inspección, previa solicitud, por las autoridades reguladoras, comités éticos, y el promotor (o sus representantes), según procediera.

Al tratarse de un estudio retrospectivo de revisión de datos clínicos de los últimos 20 años, sin impacto alguno en el tratamiento o pronóstico de la enfermedad, habiendo ya recibido el alta médica muchas de las pacientes, no se consideró posible ni oportuno solicitar el consentimiento informado de las mismas.

El Comité Ético de Investigación Clínica (CEIC) del *Parc de Salut Mar* evaluó y aprobó este proyecto de investigación clínica con numeración 2016/6840/I a fecha de 21 de junio de 2016.

4.4. Análisis estadístico

Se realizó el análisis estadístico sobre los datos recogidos de todas aquellas pacientes incluidas en el estudio, con el fin de dar respuesta al objetivo primario y a los secundarios. Se realizó un análisis de sensibilidad de los datos ausentes, que se consideraron como datos perdidos y no contabilizaron. Se realizó un análisis de estadística descriptiva de las variables de estudio, presentado frecuencias absolutas y relativas de las variables cualitativas, así como medidas de tendencia central y dispersión de las variables cuantitativas. Los resultados se presentaron con intervalos de confianza del 95%, y se consideró valores p significativos cuando eran inferiores a 0,05. El análisis univariado de las variables cualitativas se realizó mediante prueba Chi-cuadrado de Pearson y prueba exacta de Fisher cuando el recuento mínimo observado fue menor a 5. El

análisis univariado de las variables cuantitativas se realizó mediante las pruebas T de Student para variables con distribución normal y U Mann-Whitney y Kruskal-Wallis para variables no paramétricas. Para evaluar el objetivo primario se realizaron análisis multivariados, donde el análisis de la variable dependiente multifocalidad/multicentricidad se realizó mediante regresión logística binaria y los resultados se expresaron mediante odds ratio ajustadas (OR). Por su parte, la extensión de la pieza quirúrgica se analizó mediante *quantile regression* (en este caso regresión de la mediana) y los resultados se mostraron mediante coeficientes beta, cuya interpretación es la diferencia de medianas (análoga a la regresión lineal cuya interpretación es la diferencia de medias). El criterio de entrada de las variables en los modelos fue una combinación de criterio estadístico (variables significativas en los análisis univariados), junto con el criterio clínico; todo ello teniendo en cuenta la eliminación de variables relacionadas para evitar colinealidades.

En el análisis de los objetivos secundarios, se utilizó el método Bland & Altman para evaluar la concordancia de las medidas de extensión del CDIS por pruebas de imagen con el estudio histológico. Se trata de una representación gráfica, en un diagrama de dispersión, de la media de ambas mediciones frente a la diferencia absoluta entre los dos valores. Así, se representan en el eje de ordenadas de las diferencias entre los valores de tamaño estimado por imagen y el tamaño histológico, mientras que en el eje de abscisas se representa la media de ambas mediciones. El gráfico incluye la línea $Y = 0$, que representa la concordancia absoluta entre las dos mediciones, y un intervalo de confianza a una distancia de 1.96 desviaciones estándar por arriba y por debajo de ésta. Se calculó además para cada prueba de imagen el coeficiente de correlación intraclass (CCI), un método para estimar la concordancia entre dos o más mediciones continuas que toma valores entre el 0 y el 1, y los resultados fueron interpretados como concordancia pobre (<0,5), moderada (0,5 – 0,75), buena (0,75-0,90) y excelente (> 0,90), de acuerdo con publicaciones previas[106].

Por otro lado, la supervivencia libre de recidiva se estimó utilizando el método de Kaplan-Meier para cada variable dicotómica de forma independiente, y los factores pronósticos fueron evaluados mediante el modelo de regresión Cox. Las Hazard ratio (HR) asociadas se expresaron con intervalos de confianza del 95%.

El software utilizado fue SPSS Stata SE v15.1 (Texas, EUA).

4.5. Tamaño muestral

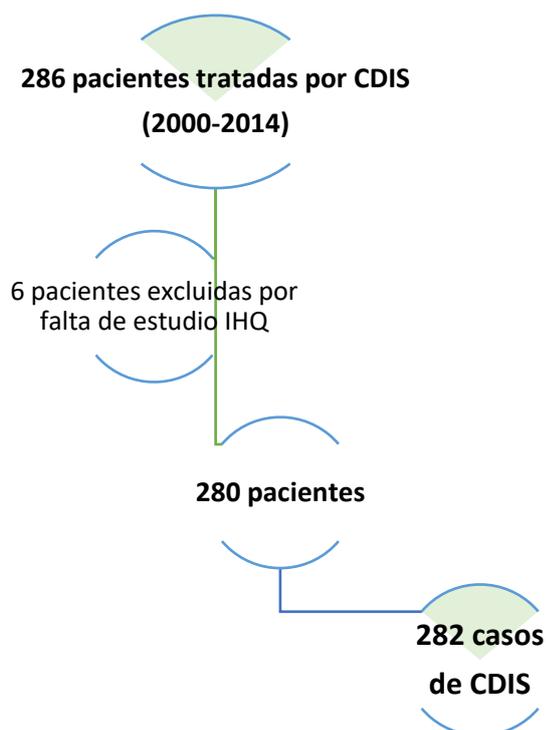
Se aceptó un riesgo alfa de 0,05 y un riesgo beta de 0,2 en un contraste bilateral, se estimó que serían necesarios 70 sujetos en el primer grupo (tumores Her-2 positivo) y 70 en el segundo (tumores RE positivo o triple negativo) para detectar una diferencia igual o superior a 10 mm en el tamaño tumoral. Se asumió que la desviación estándar común era de 2. Se estimó una tasa de pérdidas de seguimiento del 10% [95].

5. RESULTADOS

5.1. Reclutamiento y análisis descriptivo

Durante el periodo de estudio se identificaron un total de 286 pacientes que habían requerido tratamiento de un CDIS en el Hospital del Mar. De éstas, se excluyeron 6 pacientes porque no disponíamos del estudio inmunohistoquímico (IHQ) del tumor, bien porque fueron tratadas fuera del centro, o bien porque no se había realizado dicho estudio, que corresponden en su mayoría a casos más antiguos. De las 280 pacientes elegibles para el estudio, dos presentaban diagnóstico de CDIS bilateral, por lo que cada CDIS se consideró como un caso independiente para el análisis. Finalmente se incluyeron para el estudio un total de 282 CDIS de 280 pacientes (gráfico 5).

Gráfico 5. Reclutamiento del estudio



De los 282 CDIS incluidos en el estudio, 154 (54,6%) habían sido diagnosticados mediante el cribado poblacional de cáncer de mama por mamografía; los 128 (46,4%) restantes fueron diagnosticados por otras vías (diagnósticos oportunistas en pacientes asintomáticas derivados desde centros de atención primaria o centros privados), o bien ante la presencia de sintomatología. El 80,9% de diagnósticos correspondían a pacientes asintomáticas (228 casos) y

el 19,1% a pacientes sintomáticas (54 casos); la sintomatología más frecuentemente observada fue la presencia de una tumoración palpable en el 7,4% del total (21 casos), seguida de la telorragia en el 4,3% (12 casos), y de otras presentaciones como enfermedad de Paget en el 3,9% (11 casos) o mastalgia en el 3,5% restante (10 casos).

Los valores absolutos y relativos de los antecedentes clínicos de la muestra se resumen en la tabla 7.

La edad media al diagnóstico fue de 59,56 años, con edades comprendidas entre los 30 y 91 años. El 70,8% de los diagnósticos se produjo en mujeres posmenopáusicas (131 sobre 185 pacientes en las que se obtuvo esta información).

Entre los antecedentes personales de la cohorte, 26 pacientes habían presentado antes patología mamaria benigna ipsilateral, y 9 pacientes tenían antecedentes de neoplasia mamaria previa (8 casos en la mama contralateral y un caso en la ipsilateral). El antecedente de otras neoplasias hormono dependientes como por ejemplo el cáncer de endometrio se dio en 4 casos, y el cáncer de colon en 3 pacientes más. Se encontró un total de 4 pacientes con síndrome de cáncer hereditario de mama y ovario (positivas para mutación de BRCA2).

Tabla 7. Resumen de los antecedentes clínicos recogidos

Antecedentes Clínicos	
	años ± DE
Edad al diagnóstico	59,56 ± 11,42
Edad de la menopausia	48,39 ± 4,99
	nº casos (% del total)
Antecedentes médicos	
Sin información	226 (80,1%)
Patología mamaria benigna ipsilateral	26 (9,2%)
Cáncer de mama	9 (3,2%)
Cáncer hormono-dependiente*	7 (2,5%)
BRCA +	4 (1,4%)
Otro cáncer	10 (3,5%)
Antecedentes familiares	
Sin información	215 (76,2%)
Cáncer de mama	35 (12,4%)
Cáncer hormono-dependiente*	7 (2,5%)
Otro cáncer	25 (8,9%)
Paridad	
Sin información	92 (32,6%)
Nulíparas	33 (11,7%)
Primíparas	42 (14,9%)
Múltiparas**	115 (40,8%)
Lactancia materna	
Sin información	209 (74,1%)
Sí	58 (20,6%)
No	15 (5,3%)

* cáncer de endometrio, ovario o colon ** 2 o más hijos

Entre los antecedentes familiares recogidos, en familiar de primer grado, destaca el antecedente de cáncer de mama en 35 pacientes, seguido del cáncer de colon en 4, de endometrio en 2, y de ovario en 1 paciente.

Se obtuvo información sobre la paridad en 190 casos y sobre la lactancia materna en 73 casos; la mayoría de las pacientes (115) eran multíparas (2 o más hijos), seguido de pacientes primíparas o nulíparas (42 y 33 casos, respectivamente). De las 73 pacientes en que se obtuvo información sobre la lactancia materna, 58 presentaban el antecedente. La edad media de menopausia fue de 48,39 años.

En cuanto al diagnóstico por imagen, en 256 casos se dieron lesiones visibles por mamografía, con una extensión media de 21,21 mm (mínimo 4,3 mm; máximo 100 mm). Se describieron las siguientes presentaciones mamográficas:

- Microcalcificaciones en 219 casos
 - Aisladas en 201 casos
 - Asociadas a una masa en 9 casos
 - Asociadas a distorsión parenquimatosa en 9 casos
- Masa aislada en 20 casos
- Asimetría mamaria en 8 casos
- Distorsión parenquimatosa en 9 casos

El estudio por ecografía se realizó en 142 casos, 96 de los cuales fueron visibles por esta técnica. La extensión media de las lesiones valoradas por ecografía fue de 15,56 mm (mínimo 3 mm; máximo 42 mm).

Se realizó estudio por imagen mediante resonancia magnética en 117 casos. De ellos, 98 casos fueron visibles, con un tamaño medio de estas lesiones de 33,86 mm (mínimo 3 mm; máximo 100 mm).

En la tabla 8 se resumen los datos de las tres pruebas de imagen analizadas.

Tabla 8. Resumen de las pruebas de imagen realizadas

Prueba de imagen	Total n (%)	Visible n (%)	No visible n (%)	Tamaño medio mm (DE)
Mamografía				21,2 (18,6)
No realizada	6 (2,1%)			
Realizada	276 (97,9%)	256 (92,8%)	20 (7,2%)	
Imagen descrita				
Microcalcificaciones		219 (85,6%)		
Masa aislada		20 (7,8%)		
Asimetría		8 (3,1%)		
Distorsión parenquimatosa		9 (3,5%)		

Continúa en pág. 49

Prueba de imagen	Total n (%)	Visible n (%)	No visible n (%)	Tamaño medio mm (DE)
Ecografía mamaria				15,6 (10,1)
No realizada	140 (49,6%)			
Realizada	142 (50,4%)	96 (67,6%)	46 (32,4%)	
Resonancia magnética				33,9 (23,7)
No realizada	165 (58,5%)			
Realizada	117 (41,5%)	98 (83,8%)	19 (16,2%)	

En cuanto al estudio anatómico-patológico, el subtipo histológico más frecuente fue el carcinoma ductal in situ, presente en el 94,7% de los casos, en forma de CDIS puro en 257 casos, o bien asociado a carcinoma lobulillar in situ en 2 casos, o a enfermedad de Paget del pezón en 8 casos más. Otras histologías incluidas fueron un caso de carcinoma lobulillar in situ puro, 7 casos de carcinoma lobulillar intraquístico y tres casos de enfermedad de Paget. En 2 casos se asoció CDIS a focos de carcinoma ductal infiltrante en la pieza quirúrgica, y se produjo un diagnóstico definitivo de CDI en 2 pacientes (casos infraestimados por biopsia con aguja gruesa -BAG) (tabla 9).

En cuanto al grado histológico, se observaron lesiones de alto grado en 144 casos, seguido de lesiones de bajo grado en 71 e intermedio en 53 casos. Hubo 14 casos sin información sobre el grado histológico, en nueve de los cuales no era aplicable debido el subtipo histológico. Se describió necrosis central en 174 casos.

El tamaño medio de las lesiones en el estudio histológico de la pieza quirúrgica fue de 20,97 mm (mínimo 1 mm; máximo 176 mm). Se observaron 226 casos (80,1%) de enfermedad unifocal: 206 casos de CDIS puro, 6 de CDIS asociado a enfermedad de Paget, uno de CDIS asociado a CDI y todos los casos de CLIS, enfermedad de Paget y carcinoma papilar intraquístico. Los 56 casos restantes (20,9%) mostraron enfermedad multifocal/multicéntrica, con histología de CDIS puro (50 casos) o bien asociado a enfermedad de Paget (2 casos), CLIS (2 casos) o focos de CDI (1 caso). De las dos pacientes con diagnóstico definitivo de CDI, una tuvo presentación unifocal y otra multicéntrica.

Las características anatómico-patológicas de la muestra, con los correspondientes porcentajes, se describen en la tabla 9.

Tabla 9 . Resumen de las características anatómo-patológicas de la muestra

Características Anatómo-patológicas*		Número de casos (% del total)
Subtipo histológico (diagnóstico definitivo)	CDIS	267 (94,7 %)
	- CDIS puro	257 (91,1 %)
	- CDIS + enf. Paget	8 (2,8 %)
	- CDIS + CLIS	2 (0,7 %)
	Otras histologías	11 (3,9 %)
	- Carcinoma lobulillar intraquístico	7 (2,5 %)
	- Enf. Paget	3 (1,1 %)
- CLIS puro	1 (0,4 %)	
	CDI (asociado o no a CDIS)	4 (1,4 %)
Grado histológico	Grado I	71 (25,2 %)
	Grado II	53 (18,8 %)
	Grado III	144 (51,1 %)
	No aplicable o desconocido	14 (4,9 %)
Presencia de necrosis	Si	174 (61,7 %)
	No	86 (30,5 %)
	Desconocido	22 (7,8 %)
Focalidad	Lesión unifocal	226 (80,1 %)
	Lesión multifocal/multicéntrica	56 (19,9 %)
Inmunofenotipo	Luminal Her-2 negativo	162 (57,4%)
	Luminal Her-2 positivo	32 (11,3%)
	Her-2 puro	61 (21,6%)
	Triple negativo	24 (8,5%)
Marcadores inmunohistoquímicos	RE positivo / negativo	191 (67,7%) / 90 (31,9%)
	RP positivo / negativo	170 (60,3%) / 111 (39,4%)
	Her-2 positivo / negativo	92 (32,6%) / 187 (66,3%)
	p53 positiva / negativa	58 (20,6%) / 216 (76,6)
	Ki-67 < 14% / Ki-67 ≥ 14%	63 (22,3%) / 74 (26,2%)

* En la pieza quirúrgica

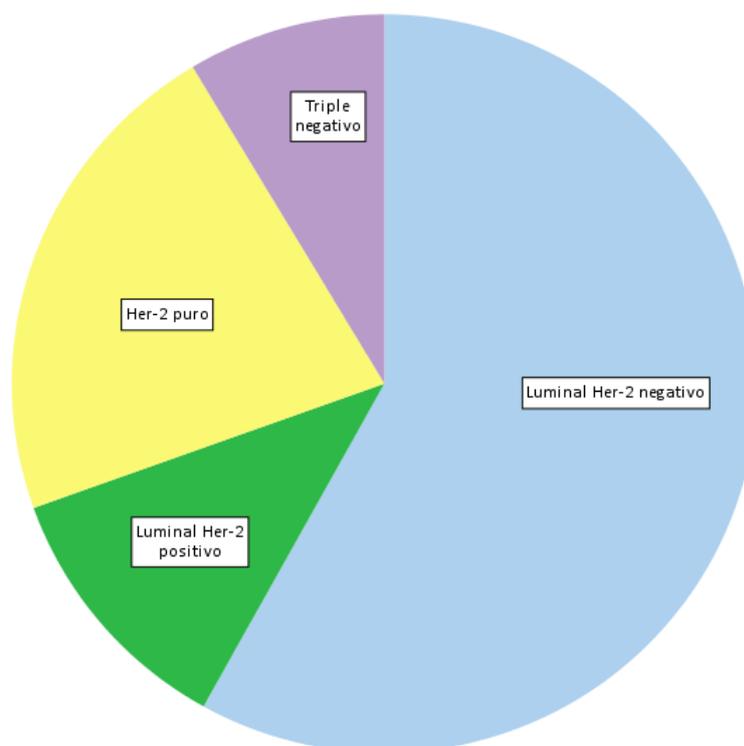
Abreviaturas: CDIS, Carcinoma Ductal In Situ; CLIS, Carcinoma Lobulillar In Situ; CDI, Carcinoma Ductal Infiltrante; Enf. Paget, Enfermedad de Paget del pezón; RE, Receptor de Estrógenos; PR, Receptor de Progesterona

Con relación al estudio inmunohistoquímico, 191 casos mostraron RE positivo, y 90 casos negativo. El receptor de progesterona fue positivo en 170 casos, y negativo en 111. La positividad de Her-2 se describió en 92 casos. El índice de proliferación Ki-67 se recogió en 137 casos (48,6% del total), de ellos se observó un índice bajo o menor al 14% en 63, y un índice Ki-67 superior o igual al 14% en 74 casos. Por último, se observó la proteína p53 positiva ($\geq 10\%$) en 58 casos, y negativa ($<10\%$) en 216. Los valores relativos del estudio inmunohistoquímico se recogen en la tabla 9.

En cuanto al análisis según los diferentes inmunofenotipos descritos para el cáncer de mama invasor, se observó: fenotipo Luminal Her-2 negativo en 162 casos, Luminal Her-2 positivo en 32

casos, Her-2 puro en 61 casos y triple negativo en 24 casos restantes (*gráfico 6*). Hubo 3 casos no clasificables en estas categorías por no disponer de información sobre el estudio de Her-2.

Gráfico 6. Distribución de la muestra en los distintos inmunofenotipos



Luminal Her-2 negativo: 58,1% (162 casos); Luminal Her-2 positivo: 11,5% (32 casos); Her-2 Puro: 21,8% (61 casos); Triple negativo: 8,6% (24 casos)

El tratamiento primario fue la cirugía en todas las pacientes, realizándose tratamiento quirúrgico conservador mediante tumorectomía en 253 casos, con un porcentaje de multifocalidad/multicentricidad en este grupo del 17,4%, y mastectomía en 29 casos, con un porcentaje de multifocalidad/multicentricidad del 48,1%. Al tratarse de una cohorte histórica, y siguiendo los protocolos de tratamiento de la institución vigentes en el pasado, existen varios casos en los que se realizó estudio axilar, no considerado necesario hoy en día. Concretamente se realizó biopsia selectiva de ganglio centinela en 142 casos, 20 de ellos tratados mediante mastectomía, y linfadenectomía axilar en un total de 9 casos. De todos ellos, únicamente se confirmó la presencia de enfermedad axilar en un caso, que se trataba de un diagnóstico infraestimado por BAG.

En cuanto a los márgenes quirúrgicos, se observaron márgenes quirúrgicos libres, definidos como margen quirúrgico más cercano mayor o igual a 2 mm, en 116 casos, márgenes cercanos, definidos como menores de 2 mm, en 112 casos, y se observaron márgenes afectados en los 10 casos restantes.

Se decidió una segunda intervención en un total de 28 casos (9,9%), 11 de ellos mediante una segunda tumorectomía, y los 17 restantes mediante mastectomía.

Se ha obtenido información acerca del tratamiento adyuvante tras la cirugía en 241 casos, en el 90,1% de los cuales se realizó radioterapia (219 casos), como tratamiento único o en combinación con hormonoterapia (en 90 y 129 pacientes, respectivamente). Se administró hormonoterapia en 151 casos (62,7%), como tratamiento adyuvante único en 22 de ellos.

Los datos sobre el tratamiento realizado se recogen en la tabla 10.

Tabla 10. Resumen de datos sobre el tratamiento realizado

Tratamiento realizado	Total n (%)
Tratamiento quirúrgico	
Cirugía conservadora	253 (89,7%)
Mastectomía	29 (10,3%)
Estudio/tratamiento axilar	
No realizado	131 (46,4%)
BSCG	142 (50,4%)
LA	9 (3,2%)
Márgenes quirúrgicos	
Libres (≥ 2 mm)	160 (56,7%)
Cercanos (< 2 mm)	112 (39,7%)
Afectos	10 (3,5%)
Tratamiento adyuvante	
Sin información	41 (14,5%)
Radioterapia	219 (77,7%)
RDT aislada	90 (31,9%)
RDT + HT	129 (45,7%)
Hormonoterapia	151 (53,5%)
HT aislada	22 (7,8%)
HT + RDT	129 (45,7%)

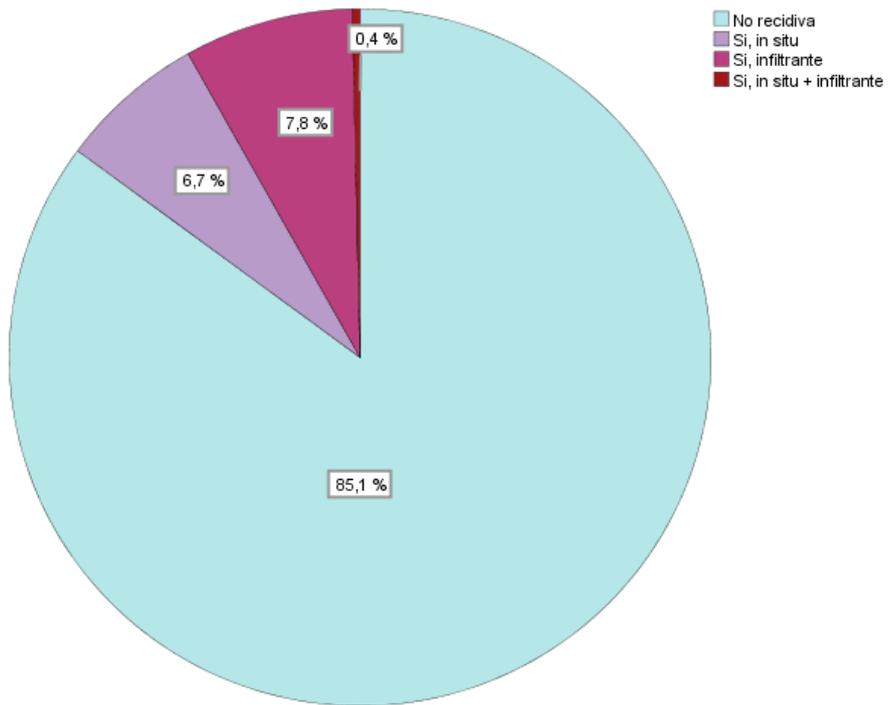
Abreviaturas: BSCG: biopsia selectiva de ganglio centinela; LA: linfadenectomía axilar; RDT: radioterapia; HT: Hormonoterapia

El seguimiento medio de las pacientes fue de 114,26 meses, con periodos comprendidos desde los 0 meses (2 casos sin seguimiento) hasta los 249 meses.

En cuanto la tasa recidiva observada en la muestra, se describió en un total de 42 casos (14,9% del total). El tiempo medio transcurrido hasta la recidiva fue de $67,95 \pm 41,2$ meses (mínimo 4 meses; máximo 187 meses).

Con relación al tipo de recidiva observada, se produjo en forma de carcinoma in situ en 19 casos (45,2%), de carcinoma infiltrante en 22 (52,4%) y de enfermedad mixta in situ e infiltrante en un caso (2,4%) (ver *gráfico 7*). Con relación a la lateralidad de la recidiva, se produjo de forma ipsilateral en 27 casos (64,3%), en la mama contralateral en 10 casos (23,8%), y cinco pacientes tuvieron recidiva bilateral de la enfermedad (11,9%).

Gráfico 7. Presencia y tipo de recidiva.



5.2. Objetivo primario: factores clínicos y anatomo-patológicos que condicionan el comportamiento local del carcinoma in situ

5.2.1. Extensión de la lesión

Se utilizó como medida del tamaño del CDIS la extensión total de la lesión en el estudio anatomo-patológico de la pieza quirúrgica. En caso de enfermedad multifocal, se realizó una estimación de la extensión total de la lesión mediante el sumatorio de cada uno de los focos identificados en el espécimen quirúrgico.

Entre las variables clínicas analizadas, se observó que aquellos casos diagnosticados mediante el programa de cribado de cáncer de mama por mamografía tenían una extensión media menor que el resto de los casos con diagnóstico oportunista o por sintomatología, de forma estadísticamente significativa ($p < 0,002$). En cuanto al diagnóstico por imagen, no hubo diferencias en el tamaño de las lesiones en función de su visibilidad en la mamografía, así como tampoco según el tipo de imagen descrita (microcalcificaciones u otras imágenes tales como la distorsión parenquimatosa, asimetría o presencia de una masa). Tampoco la visibilidad de las lesiones mediante ecografía observó diferencias en relación con el tamaño de la lesión. En cambio, las lesiones visibles mediante RM presentaron un tamaño medio mayor que aquellas no visibles (25,97 mm versus 9,34 mm; $p < 0,009$).

En cuanto a las variables anatomo-patológicas clásicas estudiadas, los CDIS con presencia de necrosis tuvieron un tamaño medio de 27,65 mm, y en su ausencia de 12,26 mm ($p < 0,000$). En el mismo sentido, el grado histológico se vio relacionado de forma significativa con el tamaño de las lesiones, siendo de mayor tamaño los CDIS de alto grado histológico, en comparación con los de bajo grado (ver *tabla 11*).

En el estudio inmunohistoquímico, la negatividad del RE se asoció significativamente a lesiones de mayor tamaño, y se observó una tenencia similar para la negatividad del RP, sin alcanzar la significación estadística en este caso. Por otro lado, las lesiones Her-2 positivo fueron también las de mayor tamaño (29,74 vs 18,82 mm; $p < 0,001$). No se encontraron diferencias en el tamaño del CDIS en función de la positividad de p53, así como tampoco para el índice de proliferación ki-67. En el análisis por inmunofenotipos, las lesiones de menor tamaño mostraron un inmunofenotipo Luminal Her-2 negativo, mientras que el resto de los inmunofenotipos estaban representados por lesiones de mayor extensión, de forma significativa.

Los datos clínicos y anatomo-patológicos y su relación con el tamaño del CDIS se resumen en la *tabla 11*.

Tabla 11. Análisis univariado de la extensión del CDIS en función de factores clínicos y anatomo-patológicos

Factores clínicos y anatomo-patológicos	Extensión de la lesión media (mm) ± DE	p-valor
Diagnóstico por CCM*		0,002
CCM	17,88±17,41	
No CCM	27,77±33,02	
Tipo de imagen mamográfica		0,260
Microcalcificaciones	23,74±28,41	
Otras imágenes**	19,13±18,55	
Visibilidad mamografía		0,279
Visible	22,76±26,64	
No visible	16,00±18,25	
Visibilidad ecografía		0,716
Visible	26,46±28,75	
No visible	24,48±32,71	
Visibilidad RM***		0,009
Visible	25,97±27,13	
No visible	9,34±8,49	
Grado histológico		0,007
I	14,71±16,66	
II	21,91±30,94	
III	26,87±27,70	
Necrosis		<0,001
No	12,26±10,36	
Si	27,65±30,02	
Receptor de estrógeno		0,036
Negativo	27,10±24,78	
Positivo	20,07±26,35	
Receptor de progesterona		0,272
Negativo	24,48±23,79	
Positivo	20,95±27,36	
Her-2		0,001
Negativo	18,82±22,93	
Positivo	29,74±30,29	
Ki-67		0,092
Baja proliferación (<14%)	18,81±20,69	
Alta proliferación (≥14 %)	27,02±33,08	
p53		0,539
<10%	22,03±26,91	
≥10 %	24,43±23,27	
Inmunofenotipo		0,003
Luminal Her-2 negativo	17,85±22,91	
Luminal Her-2 positivo	34,52±37,22	
Her-2 puro	27,07±25,86	
Triple negativo	25,65±22,87	

*Cribado del Cáncer de Mama ** Masa, asimetría o distorsión parenquimatosa

***Resonancia Magnética

En el análisis multivariado de la extensión de la lesión, únicamente el inmunofenotipo Luminal Her-2 positivo mantuvo la asociación estadística con las lesiones de mayor tamaño, con una extensión mediana 9,67 mm mayor que los CDIS luminal Her-2 negativos (IC 95% [1,46 - 17,88] p 0,021) (ver tabla 14).

5.2.2. Focalidad de la lesión

Tal como se ha descrito previamente, la mayoría de la cohorte presentó enfermedad unifocal (80,1% de la muestra). Se valoró si la multifocalidad o multicentricidad se relacionaban con distintas variables clínicas y anatomo-patológicas.

Con relación a las variables clínicas, los diagnósticos procedentes del programa de cribado mamográfico del cáncer de mama, aquellos oportunistas o en pacientes sintomáticas mostraron una distribución similar en lo que respecta a la focalidad de la lesión, sin diferencias entre grupos.

El diagnóstico por imagen tampoco mostró diferencias significativas, distribuyéndose de forma similar independientemente de la visibilidad del CDIS por mamografía, ecografía o resonancia magnética. En cuanto al tipo de imagen descrita en la mamografía, el diagnóstico por microcalcificaciones se dio en el 21,9% en caso de enfermedad multifocal y/o multicéntrica, mientras que otras imágenes mamográficas se presentaron en el 14,5%, diferencias que no alcanzaron la significación estadística (ver *tabla 12*).

El tamaño estimado por pruebas de imagen al diagnóstico de las lesiones fue similar, tanto en enfermedad unifocal como en multifocal/multicéntrica, para las tres pruebas estudiadas: mamografía, ecografía mamaria y RM.

En la tabla 12 se resumen las distintas variables clínicas y asociadas al diagnóstico analizadas y su relación con la focalidad de la lesión.

Tabla 12. Análisis univariado de la focalidad del CDIS en función de factores clínicos y asociados al diagnóstico

Factores clínicos y de diagnóstico	Unifocal n (%)	Multifocal/ Multicéntrico n (%)	p-valor
Diagnóstico por CCM			0,177
CCM	129 (83,2%)	26 (16,8%)	
No CCM	97 (76,4%)	30 (23,6%)	
Tipo de imagen mamográfica			0,262
Microcalcificaciones	157 (78,1%)	44 (21,9%)	
Otras imágenes	47 (85,5%)	8 (14,5%)	
Visibilidad mamografía			0,383
Visible	18 (90,0%)	2 (10,0%)	
No visible	204 (79,7%)	52 (20,3%)	
Visibilidad ecografía			0,829
Visible	75 (78,1%)	21 (21,9%)	
No visible	37 (80,4%)	9 (19,6%)	
Visibilidad RM			0,235
No visible RM	17 (89,5%)	2 (10,5%)	
Visible RM	73 (74,5%)	25 (25,5%)	
	Unifocal media (mm) ± DE	Multifocal/ Multicéntrico media (mm) ± DE	p-valor
Tamaño por mamografía	21,06±17,26	21,57±24,35	0,286
Tamaño por ecografía	15,73±9,92	14,83±9,92	0,632
Tamaño por RM	31,18±20,24	42,13±31,38	0,338

En cuanto a las variables anatómo-patológicas estudiadas, el 22,4% de las lesiones con necrosis tuvieron una presentación multifocal y/o multicéntrica, en comparación con el 12,8% de las lesiones sin necrosis, tendencia que no alcanzó la significación estadística (ver *tabla 13*). Por otro lado, no hubo diferencias en la distribución según el grado histológico.

El tamaño definitivo del CDIS en la pieza quirúrgica fue significativamente mayor en las lesiones multifocales o multicéntricas.

En lo que respecta al estudio inmunohistoquímico, los receptores hormonales de estrógeno y progesterona tuvieron una distribución similar entre los casos de enfermedad uni o multifocal/multicéntrica. En cambio, la positividad de Her-2 se asoció de forma significativa con la enfermedad multifocal/multicéntrica, así como el índice de proliferación ki-67, siendo más probable la presencia de alta proliferación en lesiones multifocales. En el estudio cuantitativo

del porcentaje de positividad del índice Ki-67 se mantuvo esta tendencia, sin alcanzar la significación estadística.

La distribución por inmunofenotipos también mostró diferencias en cuanto a la multifocalidad, siendo más probable en aquellos inmunofenotipos con expresión de Her-2: luminal Her-2 positivo o bien Her-2 puro.

Sin embargo, la positividad de p53 no se asoció con la focalidad de la lesión, ni en el estudio cualitativo ni en el cuantitativo.

En análisis univariado de los factores anatómo-patológicos estudiados y su relación con la focalidad se resumen en la tabla 13.

En el análisis multivariado de los factores asociados a la multifocalidad o multicentricidad del CDIS, se mantuvo la significación estadística para el índice de proliferación ki-67 elevado: confería 4 veces más riesgo de presentar enfermedad multifocal/multicéntrica (OR 4,30; IC 95% [1,28 - 14,50] p 0,019). Además, se observó una tendencia de dos veces más riesgo asociada a la positividad de Her-2 y al inmunofenotipo Luminal Her-2 positivo, en comparación con el Luminal Her-2 negativo. El resto de los factores analizados no mostraron significación estadística en el estudio multivariado.

En la tabla 14 se resume el análisis multivariado de la extensión y la multifocalidad y/o multicentricidad del CDIS. Se ha realizado el análisis con inclusión y exclusión del factor Ki-67, ya que solo 137 casos disponían de esta información, lo que disminuía la potencia estadística del análisis.

Tabla 13. Análisis univariado de la focalidad del CDIS en función de factores anatómo-patológicos

Factores anatómo-patológicos	Unifocal n (%)	Multifocal/ Multicéntrico n (%)	p-valor
Grado histológico			0,225
I	60 (84,5%)	11 (15,5%)	
II	38 (71,7%)	15 (28,3%)	
III	114 (79,2%)	30 (20,8%)	
Necrosis			0,068
No	75 (87,2%)	11 (12,8%)	
Si	135 (77,6%)	39 (22,4%)	
Receptor de estrógeno			0,525
Negativo	70 (77,8%)	20 (22,2%)	
Positivo	155 (81,2%)	36 (18,8%)	
Receptor de progesterona			0,879
Negativo	88 (79,3%)	23 (20,7%)	
Positivo	137 (80,6%)	33 (19,4%)	
Her-2			0,037
Negativo	157 (84,0%)	30 (16,0%)	
Positivo	67 (72,8%)	25 (27,2%)	
Ki-67			0,041
Baja proliferación (<14%)	57 (90,5%)	6 (9,5%)	
Alta proliferación (≥14%)	57 (77,0%)	17 (23,0%)	
p53			0,586
<10%	171 (79,2%)	45 (20,8%)	
≥10%	48 (82,8%)	10 (17,2%)	
Inmunofenotipo			0,039*
Luminal Her-2 negativo	135 (83,3%)	27 (16,7%)	
Luminal Her-2 positivo	23 (71,9%)	9 (28,1%)	
Her-2 puro	45 (73,8%)	16 (12,5%)	
Triple negativo	21 (87,5%)	3 (12,5%)	
	Unifocal media (mm, %) ± DE	Multifocal/ Multicéntrico media (mm, %) ± DE	
Tamaño de la lesión	16,89±18,68	43,44±37,63	<0,001
Receptor de estrógeno (% positividad)	58,28±43,35	56,02±43,92	0,530
Receptor de progesterona (% positividad)	40,76±41,49	37,68±40,38	0,668
Ki67 (% positividad)	19,96±21,09	25,69±19,79	0,064
p53 (% positividad)	14,89±31,41	14,25±32,37	0,517

*Comparación inmunofenotipo Her-2 positivo (luminal o Her-2 puro) con Her-2 negativo

Tabla 14. Análisis multivariado de la extensión de la lesión y el riesgo de multifocalidad y/o multicentricidad.

Factores clínicos y anatomo-patológicos	Extensión de la lesión						Riesgo de Multifocalidad/multicentricidad					
	Excluye Ki67*			Incluye Ki67			Excluye Ki67*			Incluye Ki67		
	Coef. β	[95% IC]	P-valor	Coef. β	[95% IC]	P-valor	Odds Ratio	[95% IC]	P-valor	Odds Ratio	[95% IC]	P-valor
Diagnóstico por CCM												
CCM	0,00			0,00			1,00			1,00		
No CCM	3,33	[-1,60 - 8,27]	0,184	2,00	[-5,15 - 9,15]	0,581	1,55	[0,81 - 2,97]	0,181	1,37	[0,53 - 3,56]	0,517
Grado histológico												
I	0,00			0,00			1,00			1,00		
II	-1,67	[-10,04 - 6,71]	0,695	0,00	[-13,31 - 13,31]	1,000	1,12	[0,36 - 3,46]	0,850	0,73	[0,13 - 4,20]	0,729
III	-0,33	[-8,15 - 7,49]	0,933	1,00	[-11,28 - 13,28]	0,872	0,67	[0,22 - 2,06]	0,488	0,27	[0,05 - 1,43]	0,123
Necrosis												
No	0,00			0,00			1,00			1,00		
Si	4,67	[-2,18 - 11,51]	0,180	4,00	[-6,45 - 14,45]	0,450	1,95	[0,73 - 5,25]	0,185	1,06	[0,26 - 4,28]	0,939
Receptor de estrógeno												
Negativo	0,00			0,00			1,00			1,00		
Positivo	-5,33	[-20,05 - 9,38]	0,476	0,00	[-9,52 - 9,52]	1,000	1,66	[0,18 - 15,43]	0,658	1,55	[0,43 - 5,54]	0,504
Her2**												
Negativo	0,00			0,00			1,00			1,00		
Positivo	2,50	[-3,46 - 8,46]	0,409	4,00	[-5,43 - 13,43]	0,403	2,35	[1,00 - 5,53]	0,051	2,07	[0,56 - 7,60]	0,274
ki67												
Baja proliferación (<14%)				0,00						1,00		
Alta proliferación (≥14%)				1,00	[-7,12 - 9,12]	0,808				4,30	[1,28 - 14,50]	0,019
Inmunofenotipo												
Luminal Her2 negativo	0,00						1,00					
Luminal Her2 positivo	9,67	[1,46 - 17,88]	0,021				2,35	[0,86 - 6,40]	0,096			
Her-2 Neu puro	0,00	[-15,45 - 15,45]	1,000				2,89	[0,28 - 29,54]	0,370			
Triple negativo	2,33	[-14,67 - 19,34]	0,787				1,51	[0,12 - 19,48]	0,751			

*Exclusión de Ki67 y de Her2 para evitar colinealidad con inmunofenotipo **Análisis con exclusión de inmunofenotipo para evitar colinealidad. Coef. β: diferencia de medianas, mm

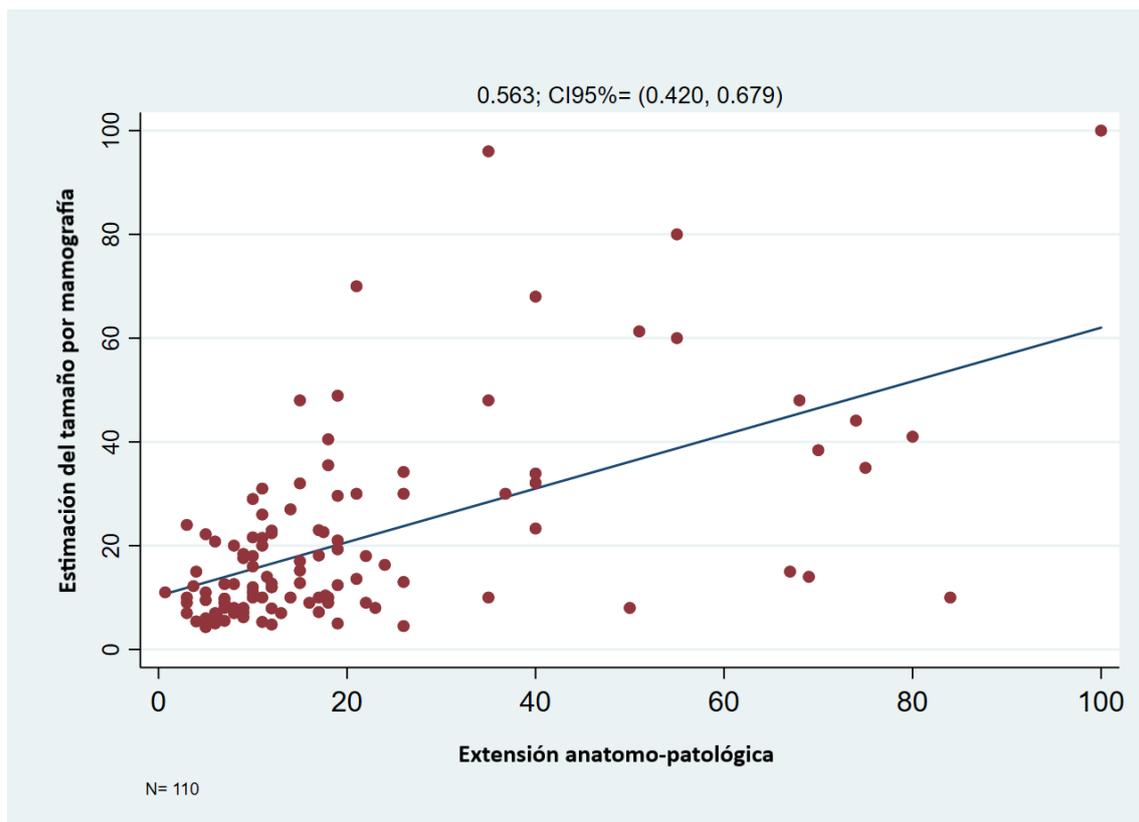
5.3. Objetivos secundarios

5.3.1. Comparación del rendimiento de las pruebas de imagen utilizadas para valorar la extensión del CDIS: mamografía vs ecografía vs resonancia magnética

Se valoró para este objetivo la capacidad de las distintas pruebas de imagen utilizadas para estimar el tamaño de las lesiones, utilizando como medida *gold standard* el tamaño descrito en el estudio histológico definitivo.

La estimación del tamaño del CDIS por mamografía en función de la extensión anatómo-patológica se representa en el gráfico 8, donde se observa una mayor capacidad de estimación para las lesiones de menor tamaño, con aumento del error de estimación para lesiones más extensas. El coeficiente de correlación intraclase de la mamografía fue de 0,5609 (IC 95% [0,4204 – 0,6786]), valor que se puede catalogar de moderado [106].

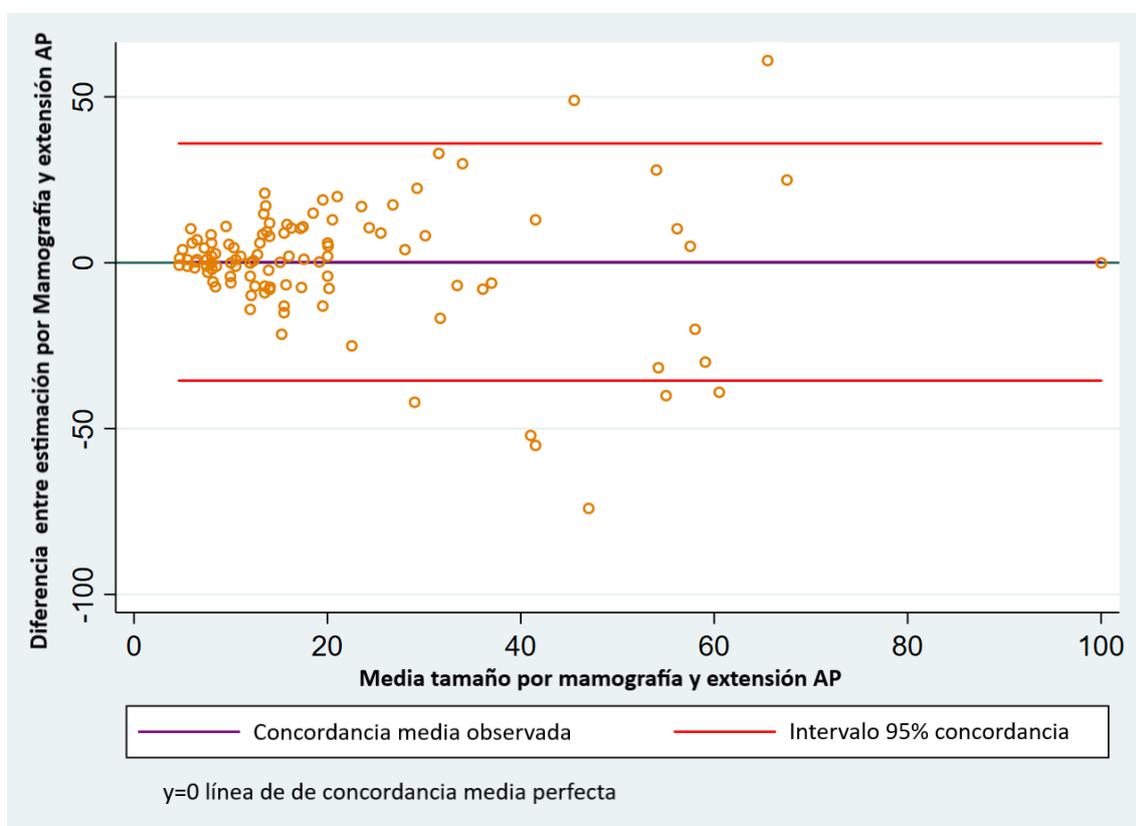
Gráfico 8. Diagrama de regresión lineal: estimación del tamaño del CDIS por mamografía en función de la extensión anatómo-patológica.



Para cuantificar las diferencias entre la medida obtenida por mamografía y el tamaño histológico de las lesiones se realizó el método Bland-Altman (*gráfico 9*). En el eje de ordenadas se muestran

las diferencias entre los valores de tamaño estimado por mamografía (mm) y el tamaño histológico del CDIS, mientras que en el eje de abscisas se representa la media de ambas mediciones. Así, la línea $y = 0$ representa la concordancia perfecta entre ambas medidas. En esta representación se observó una buena concordancia media de la estimación por mamografía, si bien las lesiones con un tamaño mayor, especialmente por encima de los 40 mm, de nuevo mostraron más dispersión, con diferencias de estimación mayores, tendiendo tanto a la sobre como a la infraestimación de las lesiones.

Gráfico 9. Método de Bland-Altman: evaluación de la concordancia de medidas entre la mamografía y el estudio anatómo-patológico



En segundo lugar, se valoró la estimación del tamaño por ecografía en función de la extensión histológica, que se muestra representado en el diagrama de regresión lineal del gráfico 10. Se obtuvo un coeficiente de correlación intraclassa pobre [106] (CCI 0,3650 [IC 95% 0,0979 – 0,5863]), aunque se observó mejor correlación de las medidas en lesiones de menor tamaño, la estimación ecográfica se mostró limitada. El método de Bland-Altman (*gráfico 11*) muestra en este caso una ligera tendencia a la infraestimación de las lesiones, perdiendo de nuevo la concordancia observada en los CDIS de mayor tamaño, donde la prueba se mostró muy limitada.

Gráfico 10. Diagrama de regresión lineal: estimación del tamaño del CDIS por ecografía en función de la extensión anatómo-patológica.

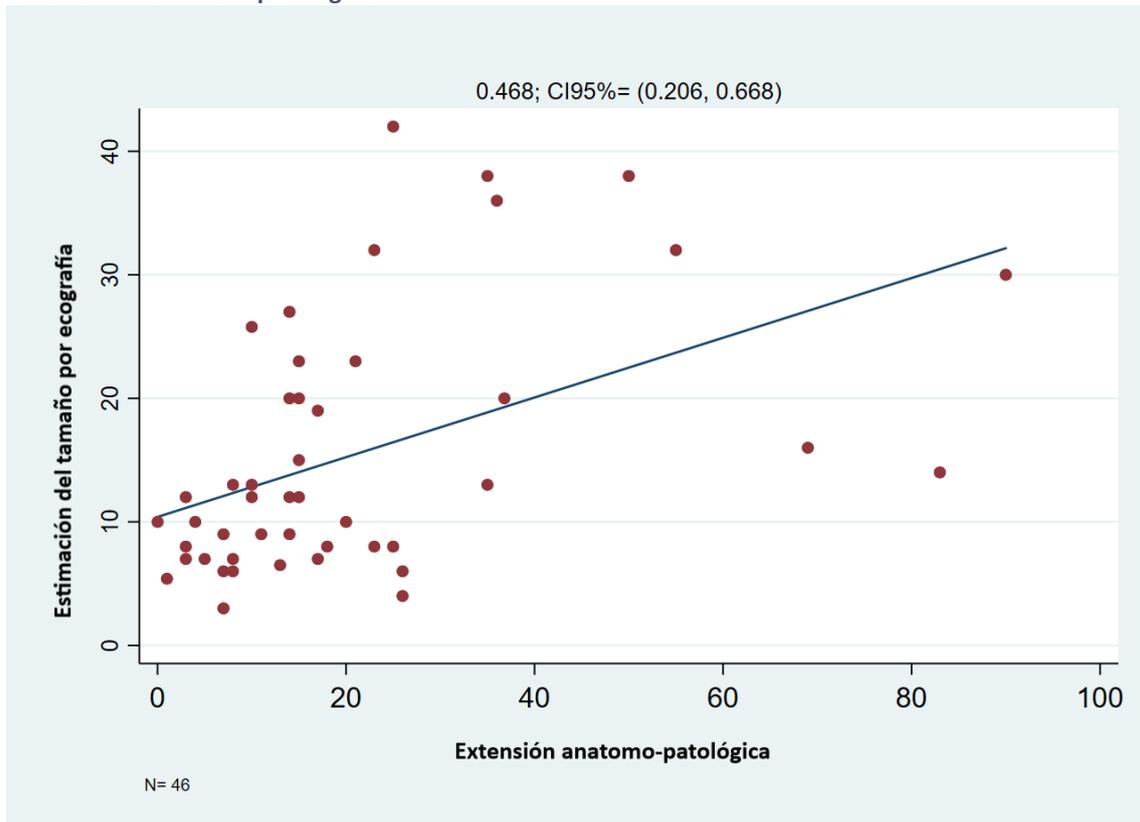
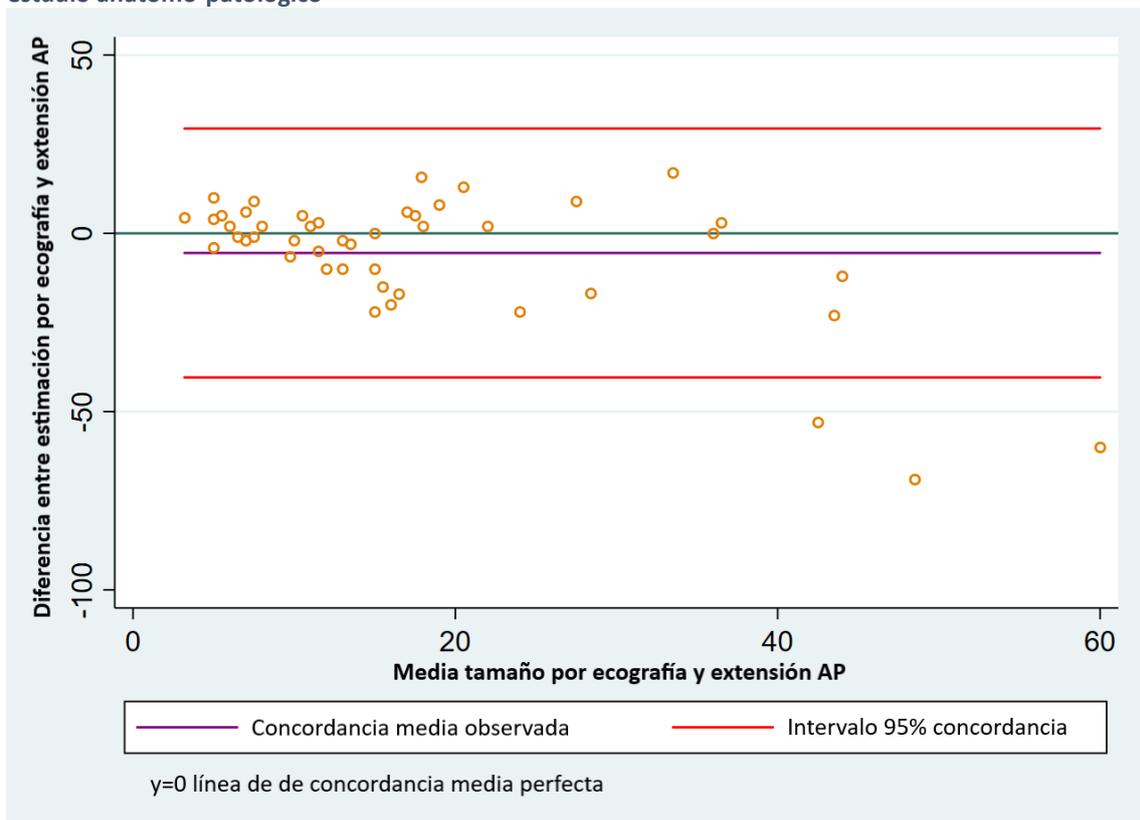
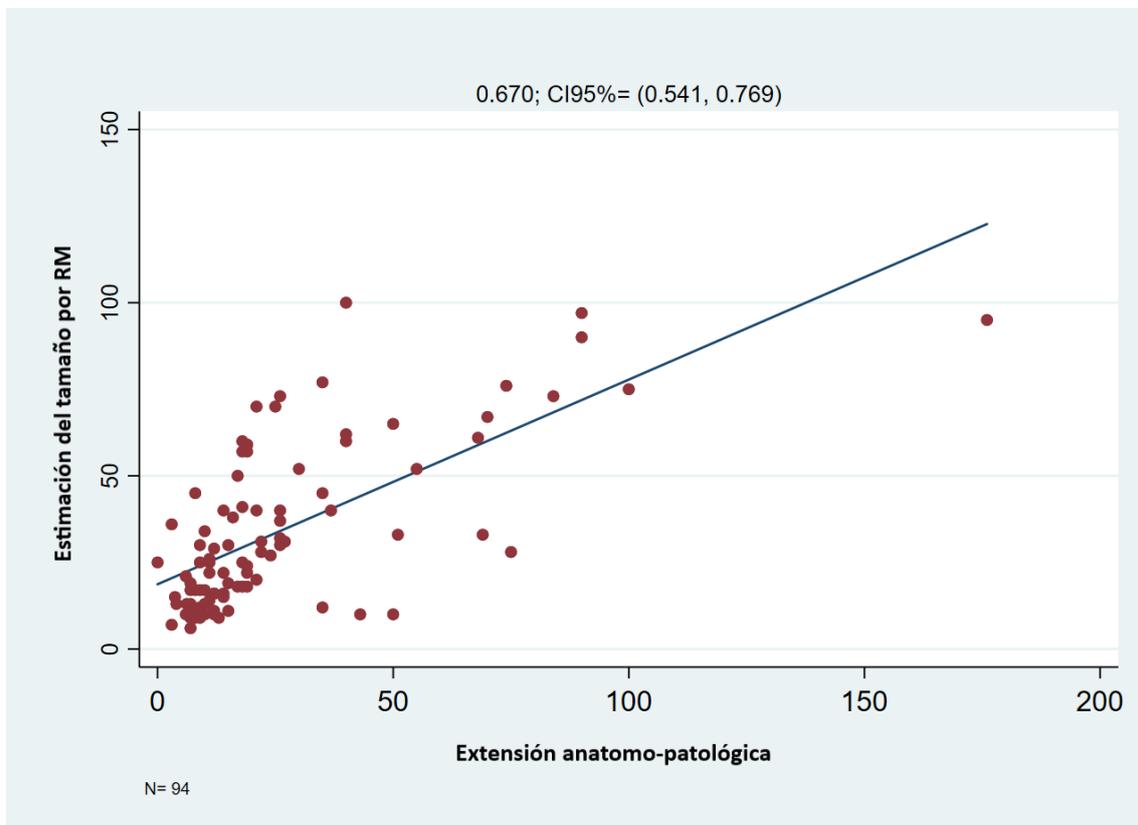


Gráfico 11. Método de Bland-Altman: evaluación de la concordancia de medidas entre la ecografía y el estudio anatómo-patológico



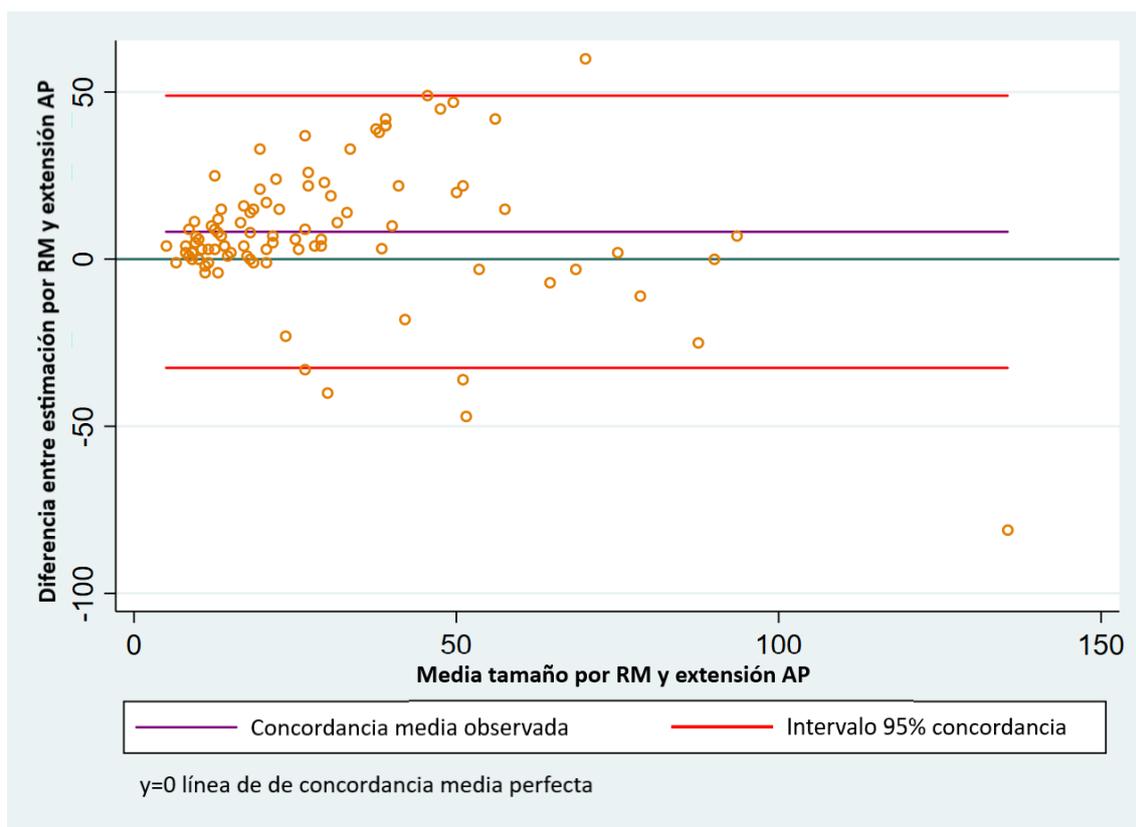
Por último, se valoró la capacidad de estimar el tamaño del CDIS por RM, que mostró el mejor coeficiente de correlación intraclass de las tres pruebas estudiadas: CCI 0,6343 IC 95% [0,4636 – 0,7533], considerado moderado [106]. En el gráfico 12 se representa la estimación por RM en función del tamaño histológico; se observó de nuevo mayor concordancia de medidas para los CDIS de menor tamaño, pero el error de medida en las lesiones mayores fue menos acusado que para la mamografía.

Gráfico 12. Diagrama de regresión lineal: estimación del tamaño del CDIS por RM en función de la extensión anatómo-patológica



El método de Bland-Altman para la RM se representa en el gráfico 13; mostró una concordancia media adecuada, pero con tendencia a la sobreestimación de las lesiones, especialmente en CDIS menores de 50mm. Para las lesiones de mayor tamaño se observó de nuevo más disparidad.

Gráfico 13. Método de Bland-Altman: evaluación de la concordancia de medidas entre la RM y el estudio anatómo-patológico



Por otro lado, se observó que el tamaño medio estimado por RM era mayor en las lesiones infraestimadas tanto por mamografía como por ecografía, de forma significativa (ver *tabla 15*).

Tabla 15. Tamaño estimado por RM en función de la estimación por mamografía y ecografía

	Tamaño medio estimado por RM (mm ± DE)
Estimación del tamaño por mamografía	
Infraestimación	54,55 ± 19,62
Adecuada o sobreestimación	29,75 ± 20,31
p	0,001
Estimación del tamaño por ecografía	
Infraestimación	55 ± 32,58
Adecuada o sobreestimación	17,73 ± 9,35
p	0,010

5.3.2. Factores clínicos y anatomo-patológicos que influyen en el rendimiento de las pruebas de imagen

5.3.2.1. Mamografía

Se describe a continuación cómo los factores clínicos y anatomo-patológicos afectaron la capacidad de la mamografía para la detección del CDIS, en términos de visibilidad y tipo de imagen descrita, así como para la estimación del tamaño de las lesiones.

Entre los factores anatomo-patológicos clásicos estudiados, se observó una asociación significativa entre la ausencia de necrosis y una menor visibilidad del CDIS por mamografía, mientras que el grado histológico no mostró diferencias en cuanto a la detección por imagen mamográfica.

Aunque la imagen más frecuentemente observada en la cohorte fueron las microcalcificaciones (85,5% de las lesiones visibles por mamografía), se observó de forma significativa que, en ausencia de necrosis, la presencia de microcalcificaciones en la mamografía era menos frecuente. También se encontraron diferencias en cuanto al grado histológico y la imagen mamográfica, siendo menos frecuente encontrar microcalcificaciones en lesiones de bajo grado histológico, en comparación con lesiones de grado intermedio u alto (ver *tabla 16*).

En cuanto a los factores inmunohistoquímicos analizados, los receptores hormonales se asociaron de forma estadísticamente significativa con la capacidad de detección de la mamografía. Los CDIS con receptor de estrógeno negativo fueron visibles con menor frecuencia que aquellos con RE positivo: lesiones no visibles en el 16,1% de CDIS RE negativo vs el 2,7% de CDIS RE positivo ($p < 0,001$). En el mismo sentido, el receptor de progesterona negativo también se asoció a la no visibilidad por mamografía (ver *tabla 16*). Sin embargo, el análisis cuantitativo del porcentaje de positividad de los receptores hormonales no mostró diferencias en cuanto a la visibilidad del CDIS. Por otro lado, el tipo de imagen mamográfica descrita no se relacionó con el estado de los receptores hormonales.

La positividad de Her-2 sí se asoció significativamente con el tipo de imagen mamográfica, siendo más probable encontrar microcalcificaciones en CDIS Her-2 positivo que en CDIS Her-2 negativo. De forma similar, se observó como tendencia una mayor probabilidad de presentar microcalcificaciones en la mamografía en los casos p53 positivos ($p = 0,052$). Sin embargo, la positividad de Her-2 o de p53 no se vio relacionada con la visibilidad del CDIS por mamografía.

El índice de proliferación Ki-67 mostró una distribución similar independientemente de la capacidad de detección por mamografía o de la imagen descrita.

Al estratificar el CDIS en inmunofenotipos, se observó que los CDIS triple negativo eran lesiones menos visibles por mamografía que el resto de los inmunofenotipos (lesiones no visibles en el 27,3% de CDIS triple negativo, el 15,0% de CDIS Her-2 puro, el 3,1% de CDIS Luminal Her-2 negativo y el 0% de Luminal Her-2 positivo; $p < 0,001$). También se trató de lesiones con expresión en forma de microcalcificaciones en menor frecuencia que el resto de los inmunofenotipos (ver *tabla 16*).

Tabla 16. Análisis univariado de la visibilidad del CDIS por mamografía y el tipo de imagen descrita en función de factores anatomo-patológicos

Factores anatomo-patológicos	Visibilidad por mamografía			Tipo de imagen mamográfica		
	No visible n (%)	Visible n (%)	p-valor	Microcalcificaciones n (%)	Otras imágenes n (%)	p-valor
Tamaño de la lesión (mm± DE)	16,00±18,25	22,76±26,64	0,147	23,74±28,41	19,13±18,55	0,155
Focalidad			0,383			0,230
Unifocal	18 (8,1%)	204 (91,9%)		157 (77,0%)	47 (23,0%)	
Multifocal/multicéntrica	2 (3,7%)	52 (96,3%)		44 (84,6%)	8 (15,4%)	
Márgenes quirúrgicos			0,535			0,409
Margen afecto	1 (10,0%)	9 (90,0%)		6 (66,7%)	3 (33,3%)	
Margen libre	19 (7,1%)	247 (92,9%)		195 (78,9%)	52 (21,1%)	
Grado histológico			0,601			<0,001
I	4 (5,8 %)	65 (94,2 %)		40 (61,5%)	25 (38,5%)	
II	1 (1,9 %)	51 (98,1 %)		48 (94,1%)	3 (5,9%)	
III	8 (5,7 %)	133 (94,3 %)		113 (85,0%)	20 (15,0%)	
Necrosis			0,042			<0,001
No	9 (10,7 %)	75 (89,3 %)		46 (61,3%)	29 (38,7%)	
Sí	7 (4,1 %)	163 (95,9 %)		141 (86,5%)	22 (13,5%)	
Receptor de estrógeno			<0,001			0,915
Negativo	14 (16,1 %)	73 (83,9 %)		57 (78,1%)	16 (21,9%)	
Positivo	5 (2,7 %)	183 (97,3 %)		144 (78,7%)	39 (21,3%)	
Receptor de progesterona			<0,001			0,756
Negativo	15 (13,9 %)	93 (86,1 %)		74 (79,6%)	19 (20,4%)	
Positivo	4 (2,4 %)	163 (97,6 %)		127 (77,9%)	36 (22,1%)	
Her-2			0,219			0,020
Negativo	11 (6,0%)	173 (94,0%)		129 (74,6%)	44 (25,4%)	
Positivo	9 (10,1%)	80 (89,9%)		70 (87,5%)	10 (12,5%)	
Ki-67			0,512			0,120
Baja proliferación (<14%)	6 (9,7 %)	56 (90,3 %)		38 (67,9%)	18 (32,1%)	
Alta proliferación (≥14 %)	4 (5,4%)	70 (94,6 %)		56 (80,0%)	14 (20,0%)	

Continúa en pág. 70

Factores anatómo-patológicos	Visibilidad por mamografía			Tipo de imagen mamográfica		
p53			0,993			0,052
<10%	15 (7,1%)	196 (92,9%)		149 (76,0%)	47 (24,0%)	
≥10%	4 (7,1%)	52 (92,9%)		46 (88,5%)	6 (11,5%)	
Inmunofenotipo			<0,001			0,048
Luminal Her-2 negativo	5 (3,1%)	156 (96,9%)		120 (76,9%)	36 (23,1%)	
Luminal Her-2 positivo	0 (0,0%)	30 (100,0%)		27 (90,0%)	3 (10,0%)	
Her-2 puro	9 (15,0%)	51 (85,0%)		43 (84,3%)	8 (15,7%)	
Triple negativo	6 (27,3%)	16 (72,7%)		9 (56,3%)	7 (43,8%)	
	No visible	Visible	p-valor	Microcalcificaciones	Otras imágenes	p-valor
	media (%) ± DE	media (%) ± DE		media (%) ± DE	media (%) ± DE	
Receptor de estrógeno (% positividad)	80,80±29,44	85,47±20,80	0,625	84,76±21,09	88,18±19,69	0,368
Receptor de progesterona (% positividad)	74,50±30,57	67,02±32,51	0,650	65,45±32,57	72,74±32,11	0,241
Ki67 (% positividad)	19,40±23,43	21,17±20,84	0,798	21,40±19,66	20,47±24,29	0,827
p53 (% positividad)	14,89±31,64	14,99±31,89	0,990	16,61±32,99	8,98±26,88	0,123

En cuanto a los factores clínicos analizados, la estimación del tamaño por mamografía no se vio influenciada por la edad de las pacientes al diagnóstico, así como tampoco porque este procediera o no del CCM. Sin embargo, se encontraron diferencias en cuanto a la sintomatología, ya que los casos sintomáticos mostraron más probabilidad de estimación errónea de la extensión, y especialmente de sobreestimación (tasa de sobreestimación del 18,68% vs 56,25% en pacientes asintomáticas y sintomáticas, respectivamente; $p < 0,001$).

Entre los factores asociados a pruebas de imagen estudiados, la extensión estimada por mamografía también se relacionó significativamente con la exactitud de la prueba: a mayor tamaño estimado se mostró mayor probabilidad de estimación errónea, especialmente de sobrevaloración (ver *tabla 17*). El tipo de imagen descrita en la mamografía, o la visibilidad del CDIS por otras pruebas como la ecografía o resonancia magnética, no se relacionaron con la capacidad de estimación del tamaño por mamografía.

Tabla 17. Análisis univariado de la estimación del tamaño del CDIS por mamografía en función de factores clínicos

Factores clínicos	Valoración del tamaño del CDIS por mamografía			
	Sobrevaloración n (%)	Valoración adecuada n (%)	Infravaloración n (%)	<i>p</i> -valor
Edad (años \pm DE)	58,65 \pm 13,45	59,73 \pm 9,69	62,00 \pm 12,21	0,627
Diagnóstico por CCM				0,369
CCM	12 (19,05%)	42 (66,67%)	9 (14,29%)	
No CCM	14 (30,43%)	25 (54,35%)	7 (15,22%)	
Tamaño por mamografía (mm \pm DE)	37,39 \pm 21,68	15,01 \pm 14,07	20,39 \pm 15,41	<0,001
Sintomatología				0,002
Asintomática	17 (18,68%)	61 (67,03%)	13 (14,29%)	
Sintomática	9 (56,25%)	4 (25,00%)	3 (18,75%)	
Tipo de imagen mamográfica				
Microcalcificaciones	19 (23,17%)	52 (63,41%)	11 (13,41%)	0,733
Otras imágenes	7 (25,93%)	15 (55,56%)	5 (18,52%)	
Visibilidad Ecografía				0,855
Visible	8 (22,22%)	22 (61,11%)	6 (16,67%)	
No visible	6 (31,5%)	10 (52,63%)	3 (15,79%)	
Visibilidad RM				0,709
Visible	17 (25,37%)	39 (58,21%)	11 (16,42%)	
No visible	3 (21,43%)	10 (71,43%)	1 (7,14%)	

En el análisis de los factores anatómo-patológicos, la presencia de necrosis se asoció con la capacidad de la mamografía de estimar el tamaño de las lesiones, siendo más frecuente infraestimar el tamaño del CDIS en presencia de necrosis: infravaloración del tamaño en el 21,3% de lesiones con necrosis vs el 3,2% de lesiones sin necrosis (p 0,032). Por otro lado, la mamografía infraestimó el 18,18% de lesiones de alto grado, en comparación al 8,00% y 7,69% de lesiones de grado intermedio y bajo, pero estas diferencias no fueron estadísticamente significativas (ver *tabla 18*).

Se observó mayor probabilidad de infraestimación del tamaño por mamografía cuanto mayor fue la extensión del CDIS en la pieza quirúrgica: tamaño medio de las lesiones infraestimadas de 51,75 mm, en comparación a 14,92 mm en las correctamente estimadas ($p < 0,001$).

En el mismo sentido, la multifocalidad/multicentricidad se asoció con mayor probabilidad de infravaloración de tamaño por mamografía: infraestimación del 35% de lesiones multifocales vs el 10,11% de unifocales (p 0,017).

El estado de los márgenes quirúrgicos no se asoció con la estimación mamográfica.

Con relación al estudio inmunohistoquímico, las lesiones correctamente estimadas por mamografía mostraron un receptor de estrógeno medio del 74,22%, en comparación de las lesiones con un tamaño infraestimado, que mostraron un RE medio del 55,31% (p 0,054). El resto de los factores estudiados no se relacionó de forma significativa con la capacidad de la mamografía de estimar el tamaño de las lesiones.

En el análisis por inmunofenotipos, se observó infraestimación de tamaño en el 50% de CDIS triple negativo, en comparación al 9,68% de CDIS Luminal Her-2 negativo, al 20% de Luminal Her-2 positivo y al 19,05% de CDIS Her-2 puro, diferencias que no alcanzaron la significación estadística (ver *tabla 18*).

Tabla 18. Análisis univariado de la estimación del tamaño del CDIS por mamografía en función de factores anatomo-patológicos

Factores anatomo-patológicos	Valoración del tamaño del CDIS por mamografía			
	Sobrevaloración n (%)	Valoración adecuada n (%)	Infravaloración n (%)	p-valor
Tamaño de la lesión (mm ± DE)	17,64 ± 14,20	14,92 ± 14,21	51,75 ± 23,85	<0,001
Focalidad				0,026
Unifocal	23 (25,84%)	57 (64,04%)	9 (10,11%)	
Multifocal/multicéntrica	3 (15,00%)	10 (50,00%)	7 (35,00%)	
Márgenes quirúrgicos				1,000
Margen afecto	1 (25,00%)	3 (75,00%)	0 (0,00%)	
Margen libre	25 (23,81%)	64 (60,95%)	16 (15,24%)	
Grado histológico				0,569
I	5 (20,00%)	18 (72,00%)	2 (8,00%)	
II	2 (15,38%)	10 (76,92%)	1 (7,69%)	
III	17 (25,76%)	37 (56,06%)	12 (18,18%)	
Necrosis				0,032*
No	9 (29,0%)	21 (67,7%)	1 (3,2%)	
Sí	16 (21,3%)	43 (57,3%)	16 (21,3%)	
Receptor de estrógeno				0,272
Negativo	7 (26,92%)	13 (50,00%)	6 (23,08%)	
Positivo	19 (22,89%)	54 (65,06%)	10 (12,05%)	
Receptor de progesterona				0,470
Negativo	9 (25,71%)	19 (54,29%)	7 (20,00%)	
Positivo	17 (22,97%)	48 (64,86%)	9 (12,16%)	
Her- 2				0,436
Negativo	15 (22,73%)	43 (65,15%)	8 (12,12%)	
Positivo	11 (26,83%)	22 (53,66%)	8 (19,51%)	
Ki-67				0,688
Baja proliferación (<14%)	11 (25,58%)	24 (55,81%)	8 (18,60%)	
Alta proliferación (≥14%)	15 (26,32%)	35 (61,40%)	7 (12,28%)	
p53				0,305
<10%	18 (22,78%)	51 (64,56%)	10 (12,66%)	
≥10%	7 (26,92%)	13 (50,00%)	6 (23,08%)	
Inmunofenotipo				0,277
Luminal Her-2 negativo	14 (22,58%)	42 (67,74%)	6 (9,68%)	
Luminal Her-2 positivo	5 (25,00%)	11 (55,00%)	4 (20,00%)	
Her-2 Neu puro	6 (28,57%)	11 (52,38%)	4 (19,05%)	
Triple negativo	1 (25,00%)	1 (25,00%)	2 (50,00%)	
	Sobrevaloración media (%) ± DE	Valoración adecuada media (%) ± DE	Infravaloración media (%) ± DE	p-valor
Receptor de estrógeno (% positividad)	69,92±43,56	74,22±39,47	55,31±45,38	0,054*
Receptor de progesterona (% positividad)	48,62±43,72	52,46±43,40	35,06±39,89	0,324

Continúa en pág. 74

Ki67 (% positividad)	26,08±23,70	20,17±18,46	27,07±28,01	0,686
p53 (% positividad)	27,24±43,65	12,88±28,67	34,31±46,19	0,326

* Comparación de lesiones infravaloradas y valoradas adecuadamente

Se realizó un análisis multivariado del rendimiento de la mamografía en términos de visibilidad del CDIS y estimación de su extensión (ver tabla 19), para el que se seleccionaron las variables incluidas en base a criterios clínicos y estadísticos según el análisis bivariado anterior, con el objetivo de evitar redundancias. Se observó mayor probabilidad visualización del CDIS por mamografía en presencia de necrosis y positividad del RE, mientras que las diferencias observadas para el RP y el inmunofenotipo en el análisis univariado no se mantuvieron. En cuanto al riesgo de infraestimar la extensión por mamografía, el tamaño de la lesión se asoció con un 8% de riesgo añadido de infraestimación por cada milímetro de extensión del CDIS (OR 1,08 (IC 95% [1,04 - 1,12]) p 0,000), de igual forma que la presencia de multifocalidad/multicentricidad que se asoció a un riesgo 8,9 veces mayor de infraestimación del tamaño por mamografía (tabla 19). Las diferencias observadas para la presencia de necrosis en el análisis previo no se mantuvieron en el análisis multivariado.

Tabla 19. Análisis multivariado del rendimiento de la mamografía

Factores anatómo-patológicos	Visibilidad por mamografía*			Infraestimación del tamaño		
	Odds Ratio	[IC 95%]	p-valor	Odds Ratio	[IC 95%]	p-valor
Extensión de la lesión				1,08	1,04 - 1,12	0,000
Focalidad						
Unifocal				1,00		
Multifocal/ multicéntrico				8,94	1,42 - 56,11	0,019
Necrosis						
No	1,00			1,00		
Si	6,93	2,02 - 23,79	0,002	1,84	0,14 - 24,56	0,643
Receptor de estrógeno						
Negativo	1,00					
Positivo	8,81	1,22 - 63,42	0,031			
Receptor de progesterona						
Negativo	1,00					
Positivo	2,52	0,37 - 17,09	0,344			
Her-2*						
Negativo	1,00					
Positivo	1,32	0,34 - 5,13	0,687			
Inmunofenotipo						
Luminal Her2 negativo				1,00		
IF de mal pronóstico				1,92	0,34 - 10,87	0,460

*Se ha excluido inmunofenotipo por colinealidad con Her-2

5.3.2.2. Ecografía mamaria

Se valoró qué factores anatómo-patológicos condicionaron la capacidad de la ecografía mamaria para la detección del CDIS, en términos de visibilidad y de estimación de su tamaño. La información disponible sobre factores clínicos en los casos estudiados por ecografía arrojó un tamaño muestral insuficiente para analizar su asociación con el rendimiento de esta prueba diagnóstica.

En lo que respecta a la visibilidad de las lesiones CDIS, ninguno de factores anatómo-patológicos clásicos (presencia de necrosis o grado histológico) o inmunohistoquímicos estudiados (receptores hormonales, Her-2, índice de proliferación Ki-67 y p53) se relacionó de forma estadísticamente significativa con la capacidad de detección de la ecografía mamaria (ver *tabla 20*).

Por otro lado, en cuanto a la estimación de la extensión del CDIS, se observó con mayor frecuencia la infraestimación del tamaño por ecografía en lesiones de grado histológico alto e intermedio, en comparación con las lesiones de bajo grado, de forma estadísticamente significativa. En el mismo sentido, la presencia de necrosis se asoció a mayor probabilidad de infraestimar el tamaño de la lesión por ecografía: infraestimación del 47,4% de lesiones en presencia de necrosis vs el 4,3% en su ausencia (p 0,002).

La extensión del tumor en la pieza quirúrgica también se asoció de forma significativa con la estimación del tamaño por ecografía, siendo las lesiones infraestimadas de un tamaño medio mayor que las lesiones correctamente estimadas o sobreestimadas por ecografía (ver *tabla 20*). En consonancia con este resultado, las lesiones multifocales o multicéntricas también se infraestimaron en mayor proporción, de forma significativa.

En cuanto a los factores inmunohistoquímicos analizados, la negatividad del receptor de estrógeno se asoció a mayor tasa de infraestimación que en CDIS RE positivo (p 0,010). De forma similar, el receptor de progesterona negativo fue más frecuente en las lesiones infraestimadas, sin alcanzar en este caso la significación estadística.

En el análisis cuantitativo, se observaron diferencias en el porcentaje medio de positividad del RE, siendo de 24,82% en las lesiones infraestimadas, y del 63,58% en las lesiones correctamente estimadas (p 0,010). El porcentaje medio de positividad del RP no mostró diferencias.

Por otro lado, las lesiones Her-2 positivo, así como aquellas con p53 positiva o un índice de proliferación Ki-67 elevado, también fueron más frecuentemente infraestimadas por ecografía, de forma significativa (ver *tabla 21*).

En el análisis cuantitativo, el porcentaje medio del índice Ki-67 fue del 37,5% en los CDIS infraestimados, en comparación al 15,83% en el CDIS correctamente estimados por ecografía (p 0,009). El porcentaje medio de positividad de p53 también fue mayor en el grupo de CDIS infraestimados por ecografía, en comparación al grupo de lesiones estimadas correctamente, de forma significativa (ver *tabla 21*).

En la valoración según los distintos inmunofenotipos, se observó que los CDIS con inmunofenotipos considerados de mal pronóstico: Luminal Her-2 positivo, Her-2 puro y Triple negativo, se infraestimaron con mayor frecuencia (tasa de infraestimación del 66,7%, 57,1% y 37,5% respectivamente) que el CDIS Luminal Her-2 negativo (tasa de infraestimación del 7,1%), p 0,038.

En las tablas 20 y 21 se resume el análisis univariado de la visibilidad y valoración del tamaño del CDIS por ecografía según los factores anatómo-patológicos descritos.

Debido a la limitación del tamaño muestral y la presencia de colinealidad entre variables, se realizó un análisis multivariado del rendimiento de la ecografía para la estimación del tamaño del CDIS únicamente para las variables extensión de la lesión, focalidad y estado del RE (ver *tabla 22*). De forma similar a la mamografía, se observó que el tamaño del CDIS aumentaba el riesgo de infraestimar su extensión por ecografía, con una OR de 1,23 (IC 95% [1,02 - 1,48], p 0,031). La focalidad de la lesión o el estado del RE no se asociaron en el análisis con el riesgo de infraestimación por esta prueba.

Tabla 20. Análisis univariado de la visibilidad del CDIS por ecografía en función de factores anatómo-patológicos

Factores anatómo-patológicos	Visibilidad por ecografía		
	Visible n (%)	No visible n (%)	p-valor
Tamaño de la lesión (mm ± DE)	26,46±28,75	24,48±32,71	0,728
Focalidad			0,752
Unifocal	75 (67,0%)	37 (33,0%)	
Multifocal/multicéntrica	21 (70,0%)	9 (30,0%)	
Márgenes quirúrgicos			0,595
Margen afecto	2 (50,0%)	2 (50,0%)	
Margen libre	94 (68,1%)	44 (31,9%)	
Grado histológico			0,287
I	34 (70,8%)	14 (29,2%)	
II	11 (52,4%)	10 (47,6%)	
III	45 (69,2%)	20 (30,8%)	
Necrosis			0,511
No	32 (62,7%)	19 (37,3%)	
Sí	56 (68,3%)	26 (31,7%)	
Receptor de estrógeno			0,219
Negativo	35 (74,5%)	12 (25,5%)	
Positivo	61 (64,2%)	34 (35,8%)	
Receptor de progesterona			0,300
Negativo	40 (72,7%)	15 (27,3%)	
Positivo	56 (64,4%)	31 (35,6%)	
Her-2			0,764
Negativo	65 (67,7%)	31 (32,3%)	
Positivo	28 (65,1%)	15 (34,9%)	
Ki-67			0,629
Baja proliferación (<14%)	24 (63,2%)	14 (36,8%)	
Alta proliferación (≥14 %)	26 (68,4%)	12 (31,6%)	
p53			0,223
<10%	75 (65,2%)	40 (34,8%)	
≥10 %	18 (78,3%)	5 (21,7%)	
Inmunofenotipo			0,301
Luminal Her-2 negativo	53 (63,9%)	30 (36,1%)	
Luminal Her-2 positivo	8 (66,7%)	4 (33,3%)	
Her-2 Neu puro	21 (65,6%)	11 (34,4%)	
Triple negativo	11 (91,7%)	1 (8,3%)	
	Visible media (%) ± DE	No visible media (%) ± DE	p-valor
Receptor de estrógeno (% positividad)	54,21±45,51	67,57±41,94	0,148
Receptor de progesterona (% positividad)	42,35±43,03	48,70±41,92	0,335
Ki67 (% positividad)	22,18±24,61	17,85±17,46	0,969
p53 (% positividad)	15,87±33,02	7,13±22,11	0,099

Tabla 21. Análisis univariado de la estimación del tamaño del CDIS por ecografía en función de factores anatomo-patológicos

Factores anatomo-patológicos	Valoración del tamaño del CDIS por ecografía			
	Sobrevaloración n (%)	Valoración adecuada n (%)	Infravaloración n (%)	p-valor
Tamaño de la lesión (mm± DE)	16,33±7,77	12,03±8,25	40,91±25,96	<0,001*
Focalidad				0,041
Unifocal	3 (7,9%)	29 (76,3%)	6 (15,8%)	
Multifocal/multicéntrica	0 (0,0%)	4 (44,4%)	5 (55,6%)	
Márgenes quirúrgicos				0,298
Margen afecto	0 (0,0%)	0 (0,0%)	1 (100%)	
Margen libre	3 (6,5%)	33 (71,7%)	10 (21,7%)	
Grado histológico				0,001
I	2 (9,5%)	19 (90,5%)	0 (0%)	
II	0 (0%)	1 (33,3%)	2 (66,7%)	
III	0 (0%)	11 (57,9%)	8 (42,1%)	
Necrosis				0,002
No	3 (13,0%)	19 (82,6%)	1 (4,3%)	
Sí	0 (0%)	10 (52,6%)	9 (47,4%)	
Receptor de estrógeno				0,010
Negativo	0 (0%)	9 (52,9%)	8 (47,1%)	
Positivo	3 (10,0%)	24 (80,0%)	3 (10,0%)	
Receptor de progesterona				0,074
Negativo	0 (0%)	11 (61,1%)	7 (38,9%)	
Positivo	3 (10,3%)	22 (75,9%)	4 (13,8%)	
Her-2				0,003
Negativo	3 (81%)	29 (78,4%)	5 (13,5%)	
Positivo	0 (0%)	3 (33,3%)	6 (66,7%)	
Ki-67				0,042
Baja proliferación (<14%)	3 (17,6%)	12 (70,6%)	2 (11,8%)	
Alta proliferación (≥14%)	0 (0%)	6 (50,0%)	6 (50,0%)	
p53				0,046*
<10%	3 (7,7%)	29 (74,4%)	7 (17,9%)	
≥10 %	0 (0%)	3 (42,9%)	4 (57,1%)	
Inmunofenotipo				0,038
Luminal Her-2 negativo	3 (10,7%)	23 (82,1%)	2 (7,1%)	
Luminal Her-2 positivo	0 (0%)	1 (33,3%)	2 (66,7%)	
Her-2 Neu puro	0 (0%)	3 (42,9%)	4 (57,1%)	
Triple negativo	0 (0%)	5(62,5%)	3 (37,5%)	
	Sobrevaloración media (%) ± DE	Valoración adecuada media (%) ± DE	Infravaloración media (%) ± DE	p-valor
Receptor de estrógeno (% positividad)	96,00±5,29	63,58±44,84	24,82±42,72	0,010
Receptor de progesterona (% positividad)	62,67±46,49	49,82±44,89	29,55±42,57	0,174
Ki67 (% positividad)	2,00±2,65	15,83±24,57	37,5±31,05	0,009
p53 (% positividad)	0,00±0,00	7,84±24,98	35,09±47,76	0,053

*Lesiones infravaloradas VS valoración adecuada o sobrevaloradas

Tabla 22. Análisis multivariado del rendimiento de la ecografía para la estimación del tamaño del CDIS

Factores anatómo-patológicos	Infraestimación del tamaño		
	Odds Ratio	[IC 95%]	p-valor
Extensión de la lesión	1,23	1,02 - 1,48	0,031
Focalidad			
Unifocal	1,00		
Multifocal/ multicéntrico	1,88	0,10 - 35,46	0,674
Receptor de estrógeno			
Negativo	1,00		
Positivo	1,56	0,05 - 51,55	0,803

5.3.2.3. Resonancia magnética

Se valoró si los distintos factores anatómo-patológicos estudiados condicionaron la capacidad de la resonancia magnética para la detección del CDIS, en términos de visibilidad y de estimación de su tamaño. Se obtuvo un tamaño muestral insuficiente para estudiar la asociación de los distintos factores clínicos recogidos con el rendimiento de la RM.

Entre los factores anatómo-patológicos clásicos, destacó en el análisis que las lesiones no visibles por RM tenían un tamaño medio menor, de forma estadísticamente significativa. A diferencia del estudio por mamografía, la presencia de necrosis no se asoció con la capacidad de detección de las lesiones por RM, y aunque se observó una tendencia a infraestimar el tamaño del CDIS en presencia de necrosis, infravaloración del tamaño en el 12,7% de CDIS con necrosis vs el 0,0% en su ausencia, estas diferencias no fueron diferencias significativas ($p = 0,122$). El grado histológico tampoco se relacionó con la visibilidad de las lesiones por RM o con la estimación del tamaño de estas. Únicamente la multifocalidad/multicentricidad se asoció a mayor probabilidad de infraestimar la extensión del CDIS, mientras que las lesiones unifocales se asociaron a una mayor proporción de sobreestimación ($p = 0,035$). Además, las lesiones infravaloradas por esta técnica fueron de mayor tamaño histológico que las valoradas de forma adecuada o sobrevaloradas (ver *tabla 23*).

En cuanto a los factores inmunohistoquímicos analizados, los receptores hormonales no se asociaron de forma significativa con la capacidad de detección de la RM, si bien la tendencia observada en el RE fue inversa a la descrita para la mamografía: los CDIS con RE positivo fueron menos visibles que aquellos con receptor negativo (lesiones no visibles en el 8,1% de CDIS RE negativo vs el 20,0% de CDIS RE positivo; $p = 0,084$).

El estado de los receptores hormonales tampoco se asoció con la capacidad de la RM de estimar el tamaño de las lesiones.

La positividad de Her-2 o de p53 no se asociaron con la capacidad de detección del CDIS por RM, así como tampoco con su precisión al estimar el tamaño de las lesiones. En cambio, el análisis cualitativo mostró como tendencia un índice de proliferación Ki-67 elevado en las lesiones infravaloradas por esta técnica, que se confirmó en el análisis cuantitativo: porcentaje de positividad medio de Ki67 en lesiones correctamente estimadas 14,35% vs 30,17% en infraestimadas, $p = 0,024$ (*tabla 23*).

De forma concordante con estos resultados, la estratificación del CDIS en inmunofenotipos no reveló diferencias significativas en la visibilidad o estimación del tamaño del CDIS por resonancia magnética (ver *tabla 23*).

Tabla 23. Análisis univariado de la visibilidad y estimación del tamaño del CDIS por resonancia magnética en función de factores anatómo-patológicos

Factores anatómo-patológicos	Visibilidad por RMN			Estimación del tamaño por RMN			
	No visible n (%)	Visible n (%)	p-valor	Adecuada n(%)	Sobreestimación n(%)	Infraestimación n(%)	p-valor
Tamaño de la lesión* (mm ± DE)	9,34±8,47	25,97±27,13	<0,001	21,52±21,53	18,68±11,77	75,95±42,95	<0,001
Focalidad			0,235				0,035
Unifocal	17 (18,9%)	73 (81,1%)		37 (52,1%)	30 (42,3%)	4 (5,6%)	
Multifocal/multicéntrica	2 (7,4%)	25 (92,6%)		13 (56,5%)	5 (21,7%)	5 (21,7%)	
Márgenes quirúrgicos			0,999				0,599
Margen afecto	0 (0,0%)	2 (100,0%)		2 (100,0%)	0 (0,0%)	0 (0,0%)	
Margen libre	19 (16,5%)	96 (83,5%)		48 (52,2%)	35 (38,0%)	9 (9,8%)	
Grado histológico			0,534				0,561
I	5 (17,2%)	24 (82,8%)		14 (58,3%)	9 (37,5%)	1 (4,2%)	
II	4 (25,0%)	12 (75,0%)		8 (66,7%)	3 (25,0%)	1 (8,3%)	
III	9 (13,6%)	57 (86,4%)		25 (46,3%)	22 (40,7%)	7 (13,0%)	
Necrosis			0,928				0,122
No	6 (17,1%)	29 (82,9%)		18 (64,3%)	10 (35,7%)	0 (0%)	
Sí	13 (16,5%)	66 (83,5%)		32 (50,8%)	23 (36,5%)	8 (12,7%)	
Receptor de estrógeno			0,084				0,683
Negativo	3 (8,1%)	34 (91,9%)		15 (48,4%)	12 (38,7%)	4 (12,9%)	
Positivo	16 (20,0%)	64 (80,0%)		35 (55,6%)	23 (36,5%)	5 (7,9%)	
Receptor de progesterona			0,500				0,522
Negativo	6 (13,3%)	39 (86,7%)		17 (47,2%)	16 (44,4%)	3 (8,3%)	
Positivo	13 (18,1%)	59 (81,9%)		33 (56,9%)	19 (32,8%)	6 (10,3%)	
Her-2			0,254				0,197
Negativo	14 (19,4%)	58 (80,6%)		32 (57,1%)	21 (37,5%)	3 (5,4%)	
Positivo	5 (11,4%)	39 (88,6%)		17 (45,9%)	14 (37,8%)	6 (16,2%)	
ki67			0,622				0,090
Baja proliferación (<14%)	8 (17,0%)	39 (83,0%)		25 (64,1%)	13 (33,3%)	1 (2,6%)	
Alta proliferación (≥14 %)	7 (13,5%)	45 (86,5%)		18 (42,9%)	19 (45,2%)	5 (11,9%)	
p53			0,276				0,505
<10%	12 (14,1%)	73 (85,9%)		39 (55,7%)	24 (34,3%)	7 (10,0%)	
≥10 %	7 (22,6%)	24 (77,4%)		10 (43,5%)	11 (47,8%)	2 (8,7%)	

Continúa en pág. 82

Inmunofenotipo	0,336			0,195			
Luminal Her-2 negativo	14 (21,5%)	51(78,5%)		29 (58,0%)	19 (38,0%)	2 (4,0%)	
Luminal Her-2 positivo	2 (12,5%)	14 (87,5%)		5 (35,7%)	5 (35,7%)	4 (28,6%)	
Her-2 puro	(10,3%)	26 (89,7%)		13 (54,2%)	9 (37,5%)	2 (8,3%)	
Triple negativo	0 (0%)	6 (100%)		2 (40,0%)	2 (40,0%)	1 (20,0%)	
Factores anatómo-patológicos	Visibilidad por RMN			Estimación del tamaño por RMN			
	No visible media (%) ± DE	Visible media (%) ± DE	p-valor	Adecuada media (%) ± DE	Sobreestimación media (%) ± DE	Infraestimación media (%) ± DE	p-valor
Receptor de estrógeno (% positividad)	77,42±37,11	61,12±45,85	0,197	65,62±44,15	63,57±46,70	51,56±49,23	0,538
Receptor de progesterona (% positividad)	55,74±45,30	42,27±43,01	0,157	45,84±43,15	39,34±44,19	48,11±43,59	0,750
Ki67 (% positividad)	17,73±19,75	20,20±18,43	0,592	14,35±13,88	25,44±21,85	30,17±19,70	0,024
p53 (% positividad)	26,95±41,79	19,02±35,77	0,338	14,88±32,69	26,31±40,53	20,00±38,48	0,164

5.3.3. Factores clínicos, de diagnóstico por imagen y anatómo-patológicos como condicionantes de la recidiva

5.3.3.1. Global

Se valoró en este objetivo la relación de distintos factores clínicos y del estudio anatómo-patológico con la presencia de recidiva de la enfermedad, ya fuera en la misma mama, en la mama contralateral, y en forma de carcinoma ductal in situ o de carcinoma invasor.

En relación con el diagnóstico del CDIS, ni la presencia de sintomatología o la procedencia del programa de cribado del cáncer de mama se asociaron con mayores tasas de recidiva, si bien hubo más casos recidivados en el grupo de diagnóstico fuera del CCM. Tampoco se mostraron como condicionantes de la recidiva factores relacionados con el diagnóstico por imagen, mostrando distribuciones similares independientemente de la visibilidad de las lesiones al diagnóstico por mamografía, ecografía o RM. En cuanto a la mamografía, ni la presencia o no de microcalcificaciones, o la estimación inadecuada del tamaño del CDIS, mostraron diferencias en la recidiva de forma global (ver *tabla 24*).

Con relación a la lateralidad, se observó que la mayoría de las recidivas se produjeron en la mama homolateral, de forma significativa (27 casos de recidiva homolateral vs 15 casos de recidiva contralateral o bilateral, $p < 0,001$).

El tipo de tratamiento quirúrgico primario realizado o el estado de los márgenes quirúrgicos no se asociaron con el desarrollo de recidiva de forma global.

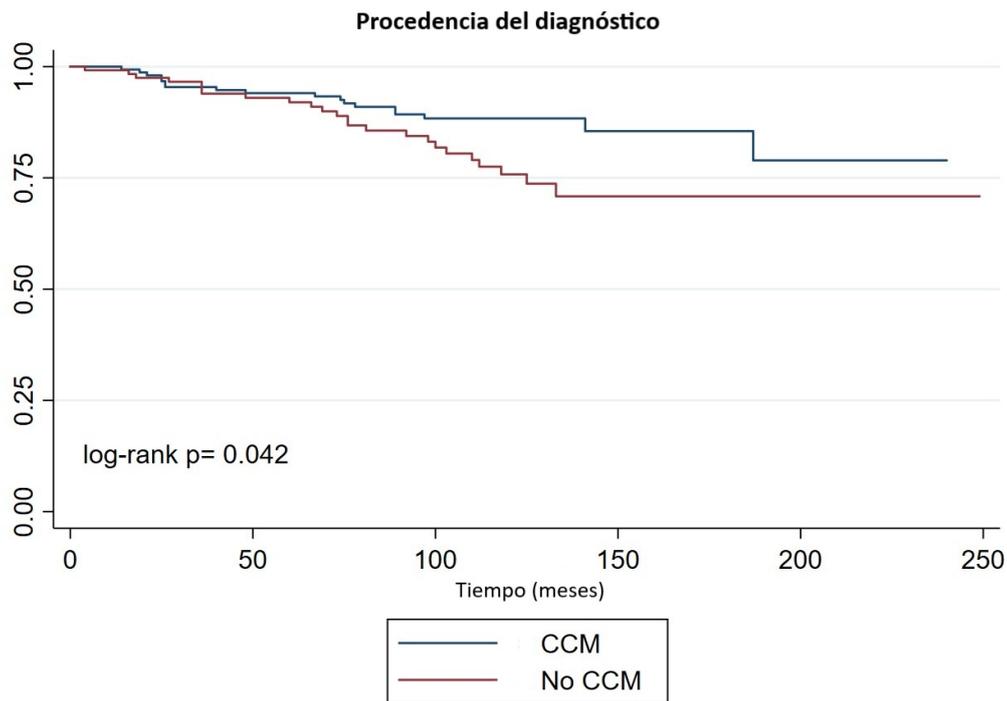
Los valores absolutos y relativos del análisis univariado de los distintos factores clínicos y el desarrollo de recidiva considerada globalmente se resumen en la *tabla 24*.

Tabla 24. Análisis univariado de la presencia de recidiva de forma global en función de factores clínicos

Factores clínicos	Presencia de recidiva		
	No Recidiva n (%)	Si Recidiva n (%)	p-valor
Diagnóstico			0,086
CCM	137 (89,0%)	17 (11,0%)	
No CCM	103 (81,7%)	23 (18,3%)	
Síntomas			0,696
Asintomático	194 (85,8%)	32 (14,2%)	
Sintomático	41 (83,7%)	8 (16,3%)	
Lateralidad			< 0,001
No recidiva	240 (100%)	240 (100%)	
Homolateral	0 (0%)	27 (100,0%)	
Contralateral/Bilateral	0 (0%)	15 (100,0%)	
Tipo de imagen mamográfica			0,354
Microcalcificaciones	173 (86,5%)	27 (13,5%)	
Otras imágenes	44 (81,5%)	10 (18,5%)	
Visibilidad por mamografía			0,749
No visible	18 (90,0%)	2 (10,0%)	
Visible	217 (85,4%)	37 (14,6%)	
Visibilidad por ecografía			0,848
No visible	79 (82,3%)	16 (16,8%)	
Visible	38 (84,4%)	7 (15,6%)	
Visibilidad por RM			0,150
No visible	14 (73,7%)	5 (26,3%)	
Visible	86 (87,8%)	12 (12,2%)	
Valoración tamaño por mamografía			0,192
Valoración adecuada	63 (94%)	4 (6,0%)	
Sobrevaloración	22 (84,6%)	4 (15,4%)	
Infravaloración	14 (82,4%)	3 (17,6%)	
Valoración tamaño por ecografía			1,000
Valoración adecuada	26 (81,3%)	6 (18,8%)	
Sobrevaloración	3 (100%)	0 (0%)	
Infravaloración	9 (81,8%)	2 (18,2%)	
Valoración tamaño por RM			0,207
Valoración adecuada	41 (82,0%)	9 (18,0%)	
Sobrevaloración	33 (94,3%)	2 (5,7%)	
Infravaloración	8 (88,9%)	1 (11,1%)	
Tipo de cirugía			0,094
Cirugía conservadora	212 (84,5%)	39 (15,5%)	
Mastectomía	28 (96,6%)	1 (3,4%)	
Márgenes quirúrgicos			1,000
Margen afecto	9 (90,0%)	1 (10,0%)	
Margen libre	231 (85,6%)	39 (14,4%)	

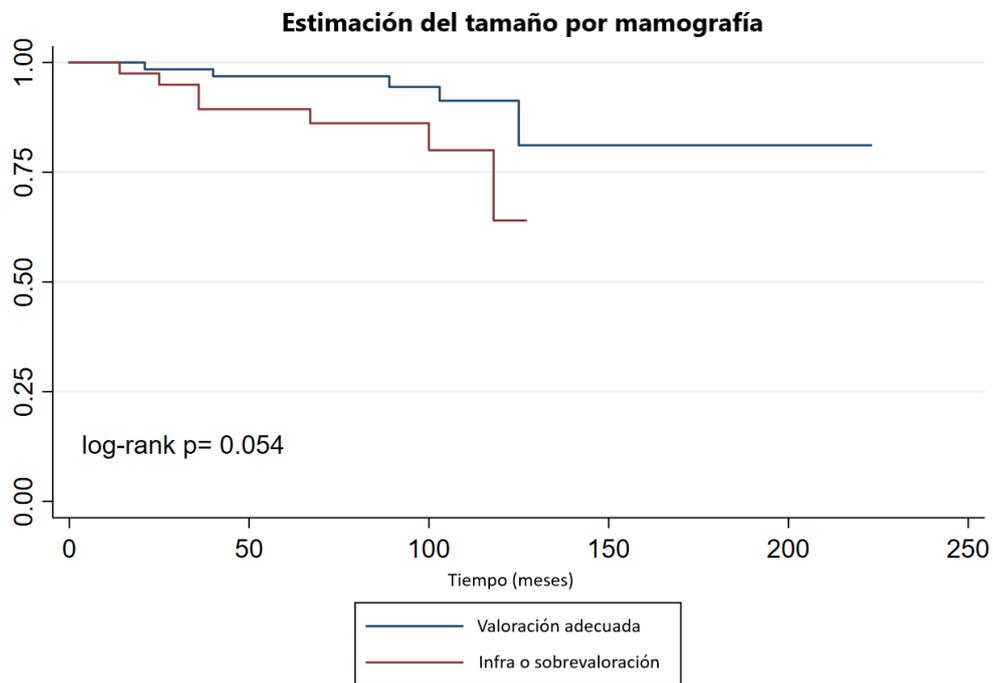
Se realizó un análisis de regresión de Cox con el evento de recidiva, analizando distintos factores clínicos (*tabla 25*). Se observó que las pacientes no procedentes del CCM presentaban 1,8 veces más riesgo de tener una recidiva (Hazard Ratio -HR- 1,867; IC 95% [1,013 – 3,442], p 0,045) (ver *gráfico 14*). Sin embargo, la edad al diagnóstico o la presencia de síntomas no se asociaron con el aumento de riesgo de recidiva.

Gráfico 14. Supervivencia libre de recidiva según procedencia del diagnóstico



En cuanto a las pruebas de imagen, destacó en el análisis una tendencia hacia mayor riesgo de recidiva en aquellas lesiones de tamaño mal estimado por mamografía, con respecto a las correctamente estimadas, aunque este aumento de riesgo no alcanzó la significación estadística (HR 2,960; IC 95% [0,932 – 9,404], p 0,066) (ver gráfico 15).

Gráfico 15. Supervivencia libre de recidiva según la estimación del tamaño por mamografía



El resto de los factores estudiados con relación a las pruebas de imagen no mostraron asociación con el riesgo de recidiva considerada globalmente.

En cuanto al tratamiento primario realizado, tampoco el tipo de cirugía (cirugía conservadora vs mastectomía), o el estado de los márgenes quirúrgicos se asociaron con el aumento de riesgo de recidiva en el análisis de regresión de Cox.

El análisis de supervivencia libre de recidiva en función de los diferentes factores clínicos estudiados se resume en la tabla 25.

Tabla 25. Análisis de supervivencia libre de recidiva de forma global en función de factores clínicos

Análisis de supervivencia libre de recidiva /Regresión de COX			
Factores clínicos	Haz. Ratio	[Intervalo Confianza 95 %]	p-valor
Edad	0,998	0,968 – 1,029	0,911
Diagnóstico			
CCM	1,000 (base)		
No CCM	1,867	1,013 – 3,442	0,045
Síntomas			
Asintomática	1,000 (base)		
Sintomática	1,355	0,627 – 2,930	0,439
Tipo de imagen mamográfica			
Microcalcificaciones	1,000 (base)		
Otras imágenes	1,794	0,872 – 3,691	0,112
Valoración tamaño por mamografía			
Valoración adecuada	1,000 (base)		
Sobre/Infravaloración	2,960	0,932 – 9,404	0,066
Visibilidad por mamografía			
No visible	1,000 (base)		
Visible	1,643	0,396 – 6,806	0,494
Visibilidad por ecografía			
Visible	1,000 (base)		
No visible	0,758	0,314 – 1,830	0,538
Visibilidad por RM			
No visible	1,000 (base)		
Visible	0,489	0,176 – 1,363	0,171
Tipo de cirugía			
Cirugía conservadora	1,000 (base)		
Mastectomía	0,216	0,030 – 1,574	0,131
Márgenes quirúrgicos			
Margen afecto	1,000 (base)		
Margen libre	1,680	0,231 – 12,230	0,608

Con relación a las características anatómo-patológicas analizadas, factores clásicos como la presencia de necrosis o el grado histológico no se relacionaron con la recidiva del CDIS, así como tampoco la focalidad de la lesión. En el estudio inmunohistoquímico, el estado de los receptores hormonales, la positividad de Her-2, el índice de proliferación Ki-67 o la positividad de p53 no mostraron diferencias en cuanto a la recidiva de considerada manera global.

Los valores absolutos y relativos del análisis univariado de los distintos factores anatómo-patológicos y el desarrollo de recidiva se resumen en la tabla 26.

Tabla 26. Análisis univariado de la presencia de recidiva de forma global en función de factores anatómo-patológicos

Factores Anatómo-patológicos	Tipo de recidiva		p-valor
	No Recidiva n (%)	Si Recidiva n (%)	
Focalidad			0,393
Unifocal	190 (84,8%)	34 (15,2%)	
Multifocal/multicéntrico	50 (89,3%)	6 (10,7%)	
Grado Histológico			0,615
I	60 (85,7%)	10 (14,3%)	
II	43 (81,1%)	10 (18,9%)	
III	124 (86,7%)	19 (13,3%)	
Necrosis			0,188
No	76 (89,4%)	9 (10,6%)	
Sí	144 (83,2%)	29 (16,8%)	
Receptor de estrógeno			0,444
Negativo	75 (83,3%)	15 (16,7%)	
Positivo	164 (86,8%)	25 (13,2%)	
Receptor de progesterona			0,705
Negativo	94 (84,7%)	17 (15,3%)	
Positivo	145 (86,3%)	23 (13,7%)	
Her-2			0,727
Negativo	158 (85,4%)	27 (14,6%)	
Positivo	80 (87,0%)	12 (13,0%)	
Ki-67			0,561
Baja proliferación (<14%)	55 (87,3%)	8 (12,7%)	
Alta proliferación (≥14%)	62 (83,8%)	12 (16,2%)	
p53			0,987
<10%	185 (86,0%)	30 (14,0%)	
≥10 %	49 (86,0%)	8 (14,0%)	
Inmunofenotipo			0,408
Luminal Her2 negativo	140 (87,5%)	20 (12,5%)	
Luminal Her2 positivo	28 (87,5%)	4 (12,5%)	
Her2Neu puro	52 (85,2%)	9 (14,8%)	
Triple negativo	18 (75,0%)	6 (25,0%)	

Por otro lado, mediante el análisis de supervivencia libre de recidiva (*tabla 27*), tampoco se mostró un aumento de riesgo de recidiva para los distintos factores anatómo-patológicos estudiados, incluyendo la extensión de la lesión o su focalidad.

Si bien el análisis inmunohistoquímico no demostró un aumento de riesgo asociado, al estratificar el CDIS en inmunofenotipos, se observó una tendencia del CDIS triple negativo a presentar 2 veces más riesgo de recidiva que el resto de los inmunofenotipos, sin llegar a la significación estadística (ver *gráfico 16*).

Gráfico 16. Supervivencia libre de recidiva según inmunofenotipo

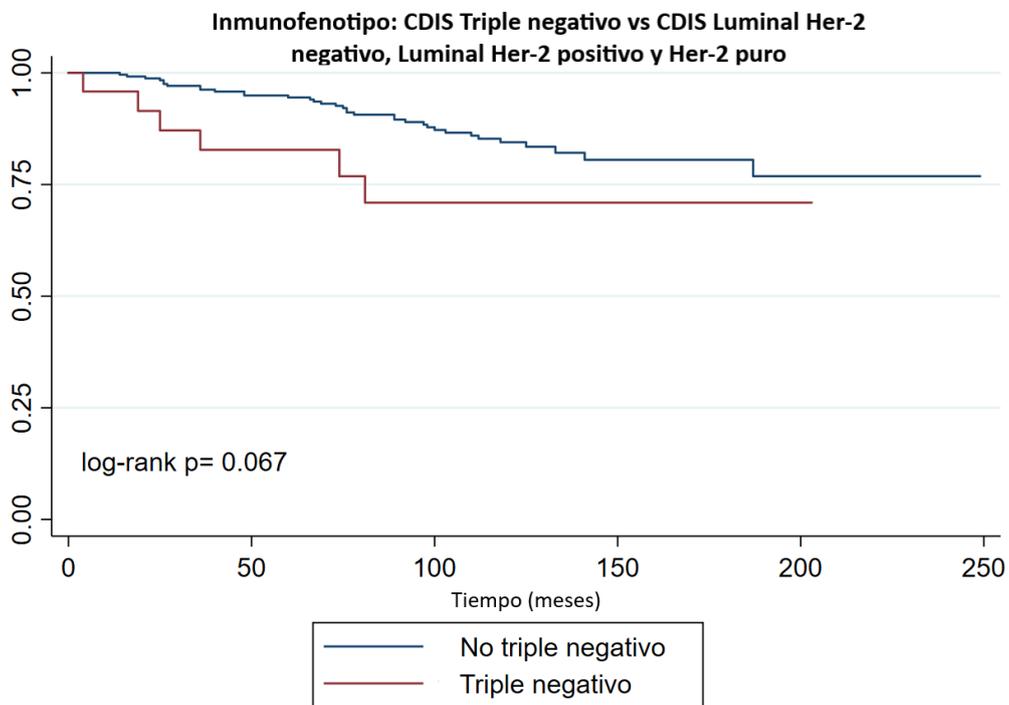


Tabla 27. Análisis de supervivencia libre de recidiva de forma global en función de factores anatómo-patológicos

Análisis de supervivencia libre de recidiva /Regresión de COX			
Factores anatómo-patológicos	Haz. Ratio	[Intervalo Confianza 95%]	p-valor
Extensión Pieza quirúrgica	0,995	0,982 – 1,009	0,523
Focalidad			
Unifocal	1,000 (base)		
Multifocal/multicéntrico	0,577	0,243 – 1,369	0,212
Grado histológico			
I	1,000 (base)		
II	1,012	0,437 – 2,346	0,978
III	0,741	0,360 - 1,527	0,417
Necrosis			
No	1,000 (base)		
Sí	1,381	0,675 – 2,825	0,377
Receptor de estrógeno			
Negativo	1,000 (base)		
Positivo	0,853	0,454 – 1,605	0,623
Receptor Estrógeno (% positividad)	0,996	0,989 – 1,003	0,236
Receptor de progesterona			
Negativo	1,000 (base)		
Positivo	0,996	0,537 – 1,847	0,991
Receptor Progesterona (% positividad)	1,002	0,995 – 1,010	0,512
Her-2			
Negativo	1,000 (base)		
Positivo	0,774	0,395 – 1,517	0,455
Ki-67			
Baja proliferación (<14%)	1,000 (base)		
Alta proliferación (≥14%)	1,113	0,479 – 2,587	0,803
Ki- 67 (% positividad)	1,000	0,978 – 1,023	0,996
p53			
<10%	1,000 (base)		
≥10 %	0,990	0,456 – 2,148	0,979
p53 (% positividad)	1,003	0,994 – 1,012	0,556
Inmunofenotipo			
Luminal Her2 negativo	1,000 (base)		
Luminal Her2 positivo	0,904	0,311 – 2,625	0,853
Her2Neu puro	1,011	0,465 – 2,196	0,979
Triple negativo	2,179	0,882 – 5,381	0,091

5.3.3.2. Recidiva in situ vs recidiva invasora

Se valoraron en este objetivo los factores clínicos y asociados al diagnóstico en primer lugar, y anatomo-patológicos en segundo lugar, en relación con la presencia de recidiva de la enfermedad en forma de carcinoma in situ o de carcinoma infiltrante.

En primer lugar, factores clínicos tales como el diagnóstico procedente del programa de cribado mamográfico de cáncer de mama o la presencia de síntomas no se mostraron relacionados con la aparición posterior de recidiva, tanto en forma de carcinoma in situ (*tabla 28*) como infiltrante (*tabla 30*). Se observó una tendencia hacia mayor riesgo de recidiva infiltrante en los casos no diagnosticados por CCM, pero ésta no fue significativa (HR 2,215; IC 95% [0,958 – 5,119], p 0,063) (ver *tabla 31*).

Otros factores analizados en relación con las pruebas de imagen, como la visibilidad del CDIS por mamografía, ecografía o resonancia magnética, o la estimación del tamaño por estas pruebas, no mostraron diferencias en cuanto a la presencia de recidiva en forma de carcinoma ductal in situ (*tablas 28 y 29*). En cambio, la estimación inadecuada del tamaño del CDIS por mamografía sí mostró impacto en la recidiva en forma de carcinoma infiltrante (*tabla 30*), observándose en el análisis de regresión de COX un riesgo 11 veces mayor de padecer una recidiva infiltrante en aquellos casos sobre o infravalorados al diagnóstico (HR 11,395; IC 95% [1,312 – 98,988], p 0,027) (ver *tabla 31*). En el mismo sentido, se mostró una tendencia hacia mayor riesgo de recidiva infiltrante en aquellas lesiones con representación mamográfica distinta a las microcalcificaciones al diagnóstico (HR 2,431; IC 95% [0,987 – 5,990], p 0,054) (ver *tabla 31*).

Con relación al tratamiento primario realizado, ni el tipo de cirugía ni el estado de los márgenes quirúrgicos mostró diferencias en cuanto al tipo de recidiva (in situ o invasora).

Tabla 28. Análisis univariado de la presencia de recidiva en forma de carcinoma in situ en función de factores clínicos

Condicionantes de la recidiva in situ			
Factores Clínicos	No Recidiva n (%)	Si, in situ n (%)	p-valor
Diagnóstico			0,411
CCM	137 (93,8%)	9 (6,2%)	
No CCM	103 (91,2%)	10 (8,8%)	
Síntomas			1,000
Asintomático	193 (92,3%)	16 (7,7%)	
Sintomático	42 (93,3%)	3 (6,7%)	
Tipo de imagen mamográfica			1,000
Microcalcificaciones	172 (92,5%)	14 (7,5%)	
Otras imágenes	45 (93,8%)	3 (6,3%)	
Visibilidad por mamografía			0,651
No visible	18 (90,0%)	2 (10,0%)	
Visible	217 (92,7%)	17 (7,3%)	
Visibilidad por ecografía			0,171
Visible	79 (88,8%)	10 (11,2%)	
No visible	39 (97,5%)	1 (2,5%)	
Visibilidad por RM			0,115
No visible	14 (82,4%)	3 (17,6%)	
Visible	84 (94,4%)	5 (5,6%)	
Valoración tamaño por mamografía			1,000
Valoración adecuada	62 (93,9%)	4 (6,1%)	
Sobrevaloración	22 (95,7%)	1 (4,3%)	
Infravaloración	14 (93,3%)	1 (6,7%)	
Valoración tamaño por ecografía			1,000
Valoración adecuada	26 (92,9%)	2 (7,1%)	
Sobrevaloración	3 (100,0%)	0 (0,0%)	
Infravaloración	9 (90,0%)	1 (10,0%)	
Valoración tamaño por RM			1,177
Valoración adecuada	41 (91,1%)	4 (8,9%)	
Sobrevaloración	31 (100%)	0 (0%)	
Infravaloración	8 (88,9%)	1 (11,1%)	
Tipo de cirugía			0,239
Cirugía conservadora	212 (91,8%)	19 (8,2%)	
Mastectomía	28 (100%)	0 (0%)	
Márgenes quirúrgicos			0,540
Margen afecto	9 (90,0%)	1 (10,0%)	
Margen libre	231 (92,8%)	18 (7,2%)	

Tabla 29. Análisis de supervivencia libre de recidiva de forma de carcinoma in situ en función de factores clínicos

Análisis de supervivencia libre de recidiva in situ / Regresión de COX			
Factores clínicos	Haz. Ratio	[Intervalo Confianza 95%]	p-valor
Edad	0,967	0,925 – 1,012	0,148
Diagnóstico			
CCM	1,000 (base)		
No CCM	1,678	0,682 – 4,132	0,260
Síntomas			
Asintomática	1,000 (base)		
Sintomática	1,070	0,312 – 3,672	0,915
Tipo de imagen mamográfica			
Microcalcificaciones	1,000 (base)		
Otras imágenes	1,103	0,316 – 3,845	0,878
Valoración tamaño por mamografía			
Valoración adecuada	1,000 (base)		
Sobre/Infravaloración	1,070	0,195 – 5,859	0,938
Visibilidad por mamografía			
No visible	1,000 (base)		
Visible	0,785	0,181 – 3,397	0,746
Visibilidad por ecografía			
Visible	1,000 (base)		
No visible	0,188	0,024 – 1,470	0,111
Visibilidad por RM			
No visible	1,000 (base)		
Visible	0,305	0,073 – 1,279	0,104
Tipo de cirugía			
Cirugía conservadora	1,000 (base)		
Mastectomía	0,000	0.000 -	1,000
Márgenes quirúrgicos			
Margen afecto	1,000 (base)		
Margen libre	0,741	0,099 – 5,554	0,771

Tabla 30. Análisis univariado de la presencia de recidiva en forma de carcinoma infiltrante en función de factores clínicos

Condicionantes de la recidiva infiltrante			
Factores Clínicos	No Recidiva n (%)	Si, infiltrante n (%)	p-valor
Diagnóstico			0,098
CCM	137 (93,8%)	9 (6,2%)	
No CCM	103 (88,0%)	14 (12,0%)	
Síntomas			0,582
Asintomático	193 (91,5%)	18 (8,5%)	
Sintomático	42 (89,4%)	5 (10,6%)	
Tipo de imagen mamográfica			0,276
Microcalcificaciones	172 (92,0%)	15 (8,0%)	
Otras imágenes	45 (86,5%)	7 (13,5%)	
Visibilidad por mamografía			0,379
No visible	18 (100%)	0 (0%)	
Visible	217 (90,8%)	22 (9,2%)	
Visibilidad por ecografía			0,368
Visible	79 (91,9%)	7 (8,1%)	
No visible	39 (86,7%)	6 (13,3%)	
Visibilidad por RM			0,663
No visible	14 (87,5%)	2 (12,5%)	
Visible	84 (90,3%)	9 (9,7%)	
Valoración tamaño por mamografía			0,036
Valoración adecuada	62 (98,4%)	1 (1,6%)	
Sobrevaloración	22 (88,0%)	3 (12,0%)	
Infravaloración	14 (87,5%)	2 (12,5%)	
Valoración tamaño por RM			1,000
Valoración adecuada	41 (89,1%)	5 (10,9%)	
Sobrevaloración	31 (88,6%)	4 (11,4%)	
Infravaloración	8 (100%)	0 (0%)	
Valoración tamaño por ecografía			1,000
Valoración adecuada	26 (83,9%)	5 (16,1%)	
Sobrevaloración	3 (100%)	0 (0%)	
Infravaloración	9 (90,0%)	1 (10,0%)	
Tipo de cirugía			0,486
Cirugía conservadora	212 (90,6%)	22 (9,4%)	
Mastectomía	28 (96,6%)	1 (3,4%)	
Márgenes quirúrgicos			1,000
Margen afecto	9 (100%)	0 (0%)	
Margen libre	231 (90,9%)	23 (9,1%)	

Tabla 31. Análisis de supervivencia libre de recidiva de forma de carcinoma infiltrante en función de factores clínicos

Análisis de supervivencia libre de recidiva infiltrante / Regresión de COX			
Factores clínicos	Haz. Ratio	[Intervalo Confianza 95%]	p-valor
Edad	1,023	0,981 – 1,067	0,281
Diagnóstico			
CCM	1,000 (base)		
No CCM	2,215	0,958 – 5,119	0,063
Síntomas			
Asintomática	1,000 (base)		
Sintomática	1,601	0,594 – 4,317	0,352
Tipo de imagen mamográfica			
Microcalcificaciones	1,000 (base)		
Otras imágenes	2,431	0,987 – 5,990	0,054
Valoración tamaño por mamografía			
Valoración adecuada	1,000 (base)		
Sobre/Infravaloración	11,395	1,312 – 98,988	0,027
Visibilidad por mamografía			
No visible	1,000 (base)		
Visible	1,80e+15	0,000 -	1,000
Visibilidad por ecografía			
Visible	1,000 (base)		
No visible	1,530	0,514 – 4,557	0,445
Visibilidad por RM			
No visible	1,000 (base)		
Visible	0,724	0,156 – 3,365	0,680
Tipo de cirugía			
Cirugía conservadora	1,000 (base)		
Mastectomía	0,411	0,054 – 2,982	0,372
Márgenes quirúrgicos			
Margen afecto	1,000 (base)		
Margen libre	2,30e+14	0.000 -	1,000

Por otro lado, entre los factores anatómo-patológicos clásicos analizados (focalidad de la lesión, grado histológico y presencia de necrosis), no se encontraron diferencias para el desarrollo de recidiva in situ o invasora.

Con relación al estudio inmunohistoquímico, el estado de los receptores hormonales, la positividad de Her-2, de p53 o el índice de proliferación Ki-67 no se asociaron al desarrollo posterior de recidiva en forma de carcinoma in situ (ver *tablas 32 y 33*).

En cuanto a la recidiva infiltrante, tampoco se observó asociación con el estado de los receptores hormonales, la positividad de p53 o Ki-67, pero sí se observó una menor proporción de recidiva infiltrante en el grupo Her-2 positivo (*tabla 34*). El análisis de supervivencia mostró que la positividad de Her-2 representaría un efecto protector frente a la recidiva infiltrante del 70%, pero estos hallazgos no alcanzaron la significación estadística (HR 0,303; IC 95% [0,089 – 1,024], p 0,055) (ver *tabla 35*). Por otro lado, en el análisis por inmunofenotipos se observó que serían los CDIS triple negativos, en comparación con el resto de los inmunofenotipos, los asociados a mayor riesgo de recidiva infiltrante, con una HR de 2,9 (IC 95% 0,987 – 8,675; p 0,053) (*tabla 35*).

Tabla 32. Análisis univariado de la presencia de recidiva en forma de carcinoma in situ en función de factores anatomo-patológicos

Condicionantes de la recidiva in situ			
Factores Anatomo-patológicos	No Recidiva n (%)	Si, in situ n (%)	p-valor
Focalidad			0,381
Unifocal	190 (91,8%)	17 (8,2%)	
Multifocal/multicéntrico	50 (96,2%)	2 (3,8%)	
Grado Histológico			0,949
I	59 (92,2%)	5 (7,8%)	
II	43 (91,5%)	4 (8,5%)	
III	125 (92,6%)	10 (7,4%)	
Necrosis			0,232
No	76 (95,0%)	4 (5,0%)	
Sí	144 (90,6%)	15 (9,4%)	
Receptor de estrógeno			0,335
Negativo	75 (90,4%)	8 (9,6%)	
Positivo	164 (93,7%)	11 (6,3%)	
Receptor de progesterona			0,332
Negativo	94 (90,4%)	10 (9,6%)	
Positivo	145 (94,2%)	9 (5,8%)	
Her-2			0,225
Negativo	158 (94,0%)	10 (6,0%)	
Positivo	80 (89,9%)	9 (10,1%)	
Ki-67			0,296
Baja proliferación (<14%)	53 (96,4%)	2 (3,6%)	
Alta proliferación (≥14%)	62 (89,9%)	7 (10,1%)	
p53			0,555
<10%	184 (93,4%)	13 (6,6%)	
≥10 %	50 (90,9%)	5 (9,1%)	
Inmunofenotipo			0,420
Luminal Her2 negativo	140 (94,6%)	8 (5,4%)	
Luminal Her2 positivo	28 (90,3%)	3 (9,7%)	
Her2Neu puro	52 (89,7%)	6 (10,3%)	
Triple negativo	18 (90,0%)	2 (10,0%)	

Tabla 33. Análisis de supervivencia libre de recidiva de forma de carcinoma in situ en función de factores anatómo-patológicos

Análisis de supervivencia libre de recidiva in situ / Regresión de COX			
Factores anatómo-patológicos	Haz. Ratio	[Intervalo Confianza 95%]	p-valor
Extensión pieza quirúrgica	0,997	0,977 – 1,016	0,737
Focalidad			
Unifocal	1,000 (base)		
Multifocal/multicéntrico	0,420	0,097 – 1,819	0,246
Grado histológico			
I	1,000 (base)		
II	1,064	0,285 – 3,963	0,927
III	0,915	0,313 – 2,678	0,871
Necrosis			
No	1,000 (base)		
Sí	1,743	0,578 – 5,253	0,324
Receptor de estrógeno			
Negativo	1,000 (base)		
Positivo	0,660	0,265 – 1,640	0,371
Receptor Estrógeno (% positividad)	0,991	0,981 – 1,002	0,100
Receptor de progesterona			
Negativo	1,000 (base)		
Positivo	0,618	0,251 – 1,522	0,296
Receptor Progesterona (% positividad)	0,997	0,986 – 1,009	0,621
Her-2			
Negativo	1,000 (base)		
Positivo	1,579	0,641 – 3,888	0,320
Ki-67			
Baja proliferación (<14%)	1,000 (base)		
Alta proliferación (≥14%)	2,927	0,608 – 14,099	0,181
Ki- 67 (% positividad)	0,992	0,955 – 1,030	0,675
p53			
<10%	1,000 (base)		
≥10 %	1,474	0,525 – 4,136	0,462
p53 (% positividad)	1,006	0,993 – 1,019	0,341
Inmunofenotipo			
Luminal Her2 negativo	1,000 (base)		
Luminal Her2 positivo	1,664	0,441 – 6,275	0,452
Her2Neu puro	1,789	0,621 – 5,159	0,282
Triple negativo	1,911	0,406 – 9,001	0,413

Tabla 34. Análisis univariado de la presencia de recidiva en forma de carcinoma infiltrante en función de factores anatómo-patológicos

Condicionantes de la recidiva infiltrante			
Factores Anatómo-patológicos	No Recidiva n (%)	Si, infiltrante n (%)	p-valor
Focalidad			1,000
Unifocal	190 (90,9%)	19 (9,1%)	
Multifocal/multicéntrico	50 (92,6%)	4 (7,4%)	
Grado Histológico			0,394
I	59 (89,4%)	7 (10,6%)	
II	43 (87,8%)	6 (12,2%)	
III	125 (93,3%)	9 (6,7%)	
Necrosis			0,581
No	76 (92,7%)	6 (7,3%)	
Sí	144 (90,6%)	15 (9,4%)	
Receptor de estrógeno			0,926
Negativo	75 (91,5%)	7 (8,5%)	
Positivo	164 (91,1%)	16 (8,9%)	
Receptor de progesterona			0,504
Negativo	94 (93,1%)	7 (6,9%)	
Positivo	145 (90,1%)	16 (9,9%)	
Her-2			0,054
Negativo	158 (89,3%)	19 (10,7%)	
Positivo	80 (96,4%)	3 (3,6%)	
Ki-67			0,290
Baja proliferación (<14%)	53 (86,9%)	8 (13,1%)	
Alta proliferación (≥14%)	62 (92,5%)	5 (7,5%)	
p53			0,583
<10%	184 (90,6%)	19 (9,4%)	
≥10 %	50 (94,3%)	3 (5,7%)	
Inmunofenotipo			0,251
Luminal Her2 negativo	140 (90,9%)	14 (9,1%)	
Luminal Her2 positivo	28 (96,6%)	1 (3,4%)	
Her2Neu puro	52 (94,5%)	3 (5,5%)	
Triple negativo	18 (81,8%)	4 (18,2%)	

Tabla 35. Análisis de supervivencia libre de recidiva en forma de carcinoma infiltrante en función de factores anatómo-patológicos

Análisis de supervivencia libre de recidiva infiltrante / Regresión de COX			
Factores anatómo-patológicos	Haz. Ratio	[Intervalo Confianza 95%]	p-valor
Extensión Pieza quirúrgica	0,994	0,974 – 1,014	0,538
Focalidad			
Unifocal	1,000 (base)		
Multifocal/multicéntrico	0,705	0,240 – 2,075	0,526
Grado histológico			
I	1,000 (base)		
II	0,995	0,333 – 2,972	0,993
III	0,586	0,218 – 1,575	0,289
Necrosis			
No	1,000 (base)		
Sí	1,164	0,451 – 3,001	0,754
Receptor de estrógeno			
Negativo	1,000 (base)		
Positivo			
Receptor Estrógeno (% positividad)	1,000	0,990 – 1,009	0,919
Receptor de progesterona			
Negativo	1,000 (base)		
Positivo	1,562	0,640 – 3,809	0,327
Receptor Progesterona (% positividad)	1,007	0,997 – 1,017	0,165
Her-2			
Negativo	1,000 (base)		
Positivo	0,303	0,089 – 1,024	0,055
Ki-67			
Baja proliferación (<14%)	1,000 (base)		
Alta proliferación (≥14%)	0,612	0,199 – 1,883	0,391
Ki- 67 (% positividad)	1,004	0,977 – 1,033	0,754
p53			
<10%	1,000 (base)		
≥10 %	0,621	0,184 – 2,099	0,443
p53 (% positividad)	0,999	0,985 – 1,013	0,909
Inmunofenotipo			
Luminal Her2 negativo	1,000 (base)		
Luminal Her2 positivo	0,375	0,049 – 2,853	0,343
Her2Neu puro	0,539	0,155 – 1,878	0,332
Triple negativo	2.926	0,987 – 8,675	0,053*

* Comparación inmunofenotipo triple negativos vs no triple negativo

5.3.3.3. Recidiva y lateralidad

Se estudió, para este objetivo, qué factores clínicos, asociados al diagnóstico y anatómico-patológicos se relacionaron con la presencia de recidiva en forma de enfermedad homolateral o bien contralateral/bilateral.

La recidiva homolateral se asoció, entre las variables clínicas analizadas, con el tipo de diagnóstico del CDIS: fue más frecuente en aquellos casos no diagnosticados por el programa de cribado de cáncer de mama, que presentaron 2,7 veces más riesgo de desarrollar una recidiva homolateral que el grupo de diagnóstico procedente del CCM (HR 2,785; IC 95 % [1,251 – 6,202]; p 0,012). En el mismo sentido, se observó una tendencia hacia mayor riesgo de recidiva en pacientes sintomáticas, sin alcanzar en este caso significación estadística (*tablas 36 y 37*).

En cuanto a las pruebas de imagen, la valoración del CDIS por mamografía o RM, en términos de visibilidad de las lesiones, tipo de imagen o estimación del tamaño, no se asoció con la lateralidad de la recidiva. En cambio, se observaron diferencias significativas en cuanto a la visibilidad del CDIS por ecografía, siendo más frecuente la presencia de recidiva en la misma mama en aquellas lesiones valorables por esta técnica (p 0,038) (*ver tabla 36*).

El tipo de intervención quirúrgica realizada en primer lugar o el estado de los márgenes quirúrgicos no demostraron diferencias para la recidiva homolateral.

Tabla 36. Análisis univariado de la presencia de recidiva en la mama homolateral función de factores clínicos

Condicionantes de la recidiva homolateral			
Factores Clínicos	No Recidiva n (%)	Sí, homolateral n (%)	p-valor
Diagnóstico			0,019
CCM	137 (93,8%)	9 (6,2%)	
No CCM	103 (85,1%)	18 (14,9%)	
Síntomas			0,141
Asintomático	193 (91,0%)	19 (9,0%)	
Sintomático	42 (84,0%)	8 (16,0%)	
Tipo de imagen mamográfica			0,197
Microcalcificaciones	172 (91,0%)	17 (9,0%)	
Otras imágenes	45 (84,9%)	8 (15,1%)	
Visibilidad por mamografía			0,704
No visible	18 (94,7%)	1 (5,3%)	
Visible	217 (89,7%)	25 (10,3%)	
Visibilidad por ecografía			0,038
Visible	79 (84,9%)	14 (15,1%)	
No visible	39 (97,5%)	1 (2,5%)	
Visibilidad por RM			0,393
No visible	14 (82,4%)	3 (17,6%)	
Visible	84 (90,3%)	9 (9,7%)	
Valoración tamaño por mamografía			0,384
Valoración adecuada	62 (95,4%)	3 (4,6%)	
Sobrevaloración	22 (88,0%)	3 (12,0%)	
Infravaloración	14 (93,3%)	1 (6,7%)	
Valoración tamaño por RM			1,000
Sobrevaloración	3 (100%)	0 (0%)	
Valoración adecuada	26 (83,9%)	5 (16,1%)	
Infravaloración	9 (81,8%)	2 (18,2%)	
Valoración tamaño por ecografía			0,587
Valoración adecuada	41 (87,2%)	6 (12,8%)	
Sobrevaloración	31 (93,9%)	2 (6,1%)	
Infravaloración	8 (88,9%)	1 (11,1%)	
Tipo de cirugía			0,329
Cirugía conservadora	212 (89,1%)	26 (10,9%)	
Mastectomía	28 (96,6%)	1 (3,4%)	
Márgenes quirúrgicos			0,605
Margen afecto	9 (100%)	0 (0%)	
Margen libre	231 (89,5%)	27 (10,5%)	

Tabla 37. Análisis de supervivencia libre de recidiva en la mama homolateral en función de factores clínicos

Análisis de supervivencia libre de recidiva homolateral / Regresión de COX			
Factores clínicos	Haz. Ratio	[Intervalo Confianza 95%]	p-valor
Edad	0,997	0,960 - 1.035	0,877
Diagnóstico			
CCM	1,000 (base)		
No CCM	2,785	1,251 - 6.202	0,012
Síntomas			
Asintomática	1,000 (base)		0,052
Sintomática	2,268	0,992 - 5.188	
Tipo de imagen mamográfica			
Microcalcificaciones	1,000 (base)		
Otras imágenes	2,401	1,033 - 5.581	0,042
Valoración tamaño por mamografía			
Valoración adecuada	1,000 (base)		
Sobre/Infravaloración	2,792	0,619 - 12.592	0,182
Visibilidad por mamografía			
No visible	1,000 (base)		
Visible	2,089	0,283 - 15.427	0,470
Visibilidad por ecografía			
Visible	1,000 (base)		
No visible	0,139	0,018 - 1.061	0,057
Visibilidad por RM			
No visible	1,000 (base)		
Visible	0,529	0,143 - 1.957	0,340
Tipo de cirugía			
Cirugía conservadora	1,000 (base)		
Mastectomía	0,328	0,044 - 2.417	0,274
Márgenes quirúrgicos			
Margen afecto	1,000 (base)		
Margen libre	8,40e+13	0,000 -	1,000

Por otro lado, factores anatomo-patológicos como la focalidad de las lesiones, el grado histológico o la presencia de necrosis no se asociaron con el evento recidiva homolateral. De igual forma, el estudio inmunohistoquímico no demostró diferencias entre el grupo de pacientes no recidivadas y aquellas con recidiva en la mama ipsilateral, con excepción del análisis por inmunofenotipos. Se observó mayor frecuencia de recidivas en el grupo de CDIS triple negativo en comparación con en el resto, fenotipo que conferiría cuatro veces más riesgo de desarrollar una recidiva homolateral: HR 4,155; IC 95 % [1,532 – 11,269], p 0,005 (tablas 38 y 39).

Tabla 38. Análisis univariado de la presencia de recidiva en la mama homolateral función de factores anatomo-patológicos

Condicionantes de la recidiva homolateral			
Factores Anatomo-patológicos	No Recidiva n (%)	Sí, homolateral n (%)	p-valor
Focalidad			0,460
Unifocal	190 (89,2%)	23 (10,8%)	
Multifocal/multicéntrico	50 (92,6%)	4 (7,4%)	
Grado Histológico			0,922
I	59 (89,4%)	7 (10,6%)	
II	43 (91,5%)	4 (8,5%)	
III	125 (89,3%)	15 (10,7%)	
Necrosis			0,116
No	76 (93,8%)	5 (6,2%)	
Sí	144 (87,3%)	21 (12,7%)	
Receptor de estrógeno			0,324
Negativo	75 (87,2%)	11 (12,8%)	
Positivo	164 (91,1%)	16 (8,9%)	
Receptor de progesterona			0,607
Negativo	94 (88,7%)	12 (11,3%)	
Positivo	145 (90,6%)	15 (9,4%)	
Her-2			0,770
Negativo	158 (89,8%)	18 (10,2%)	
Positivo	80 (90,9%)	8 (9,1%)	
Ki-67			0,656
Baja proliferación (<14%)	53 (89,8%)	6 (10,2%)	
Alta proliferación (≥14%)	62 (87,3%)	9 (12,7%)	
p53			0,447
<10%	184 (91,1%)	18 (8,9%)	
≥10 %	50 (87,7%)	7 (12,3%)	
Inmunofenotipo			0,020*
Luminal Her2 negativo	140 (92,7%)	11 (7,3%)	
Luminal Her2 positivo	28 (87,5%)	4 (12,5%)	
Her2Neu puro	52 (91,2%)	5 (8,8%)	
Triple negativo	18 (75,0%)	6 (25,0%)	

*Comparación IF triple negativo VS el resto de IF

Tabla 39. Análisis de supervivencia libre de recidiva en la mama homolateral en función de factores anatomo-patológicos

Análisis de supervivencia libre de recidiva homolateral / Regresión COX			
Factores anatomo-patológicos	Haz. Ratio	[Intervalo Confianza 95%]	p-valor
Extensión Pieza quirúrgica	1,007	0,970 – 1,045	0,717
Focalidad			
Unifocal	1,000 (base)		
Multifocal/multicéntrico	0,605	0,209 – 1,751	0,354
Grado histológico			
I	1,000 (base)		
II	0,719	0,210 – 2,462	0,500
III	0,960	0,391 – 2,355	0,929
Necrosis			
No	1,000 (base)		
Sí	1,909	0,720 – 5,064	0,194
Receptor de estrógeno			
Negativo	1,000 (base)		
Positivo	0,679	0,315 – 1,464	0,324
Receptor Estrógeno (% positividad)	0,993	0,984 – 1,001	0,097
Receptor de progesterona			
Negativo	1,000 (base)		
Positivo	0,840	0,393 – 1,795	0,652
Receptor Progesterona (% positividad)	0,999	0,990 – 1,008	0,821
Her2 Neu			
Negativo	1,000 (base)		
Positivo	0,837	0,364 – 1,925	0,675
Ki-67			
Baja proliferación (<14%)	1,000 (base)		
Alta proliferación (≥14%)	1,398	0,494 – 3,955	0,528
Ki- 67 (% positividad)	1,009	0,985 – 1,033	0,479
p53			
<10%	1,000 (base)		
≥10 %	1,452	0,606 – 3,478	0,403
p53 (% positividad)	1,007	0,997 – 1,018	0,176
Inmunofenotipo			
Luminal Her2 negativo	1,000 (base)		
Luminal Her2 positivo	1,704	0,542 – 5,358	0,361
Her2Neu puro	1,156	0,402 – 3,329	0,788
Triple negativo	4,155	1,532 – 11,269	0,005

En segundo lugar, se comparó el grupo de pacientes sin recidiva con aquellas que presentaron una recidiva en la mama contralateral o bien en ambas mamas.

Entre los factores clínicos y asociados al diagnóstico estudiados, se observó una tendencia inversa a la observada en la recidiva homolateral, con mayor proporción de recidivas en la mama contralateral en los casos asintomáticos al diagnóstico, así como en aquellos no visibles por el estudio ecográfico, pero estas tendencias no alcanzaron la significación estadística (*tabla 40*).

El resto de las variables estudiadas en relación con el diagnóstico, a las pruebas de imagen, el tipo de intervención realizada o el estado de los márgenes quirúrgicos no demostró diferencias para el desarrollo de recidiva contralateral (ver *tablas 40 y 41*).

Tabla 40. Análisis univariado de la presencia de recidiva en la mama contralateral función de factores clínicos

Condicionantes de la recidiva contralateral			
Factores Clínicos	No Recidiva n (%)	Sí, contralateral n (%)	p-valor
Diagnóstico			0,825
CCM	137 (93,8%)	9 (6,2%)	
No CCM	103 (94,5%)	6 (5,5%)	
Síntomas			0,082
Asintomático	193 (92,8%)	15 (7,2%)	
Sintomático	42 (100%)	0 (0%)	
Tipo de imagen mamográfica			0,741
Microcalcificaciones	172 (93,5%)	12 (6,5%)	
Otras imágenes	45 (95,7%)	2 (4,3%)	
Visibilidad por mamografía			1,000
No visible	18 (94,7%)	1 (5,3%)	
Visible	217 (93,9%)	14 (6,1%)	
Visibilidad por ecografía			0,067
Visible	79 (96,3%)	3 (3,7%)	
No visible	39 (86,7%)	6 (13,3%)	
Visibilidad por RM			0,289
No visible	14 (87,5%)	2 (12,5%)	
Visible	84 (94,4%)	5 (5,6%)	
Valoración tamaño por mamografía			0,241
Valoración adecuada	62 (96,9%)	2 (3,1%)	
Sobrevaloración	22 (95,7%)	1 (4,3%)	
Infravaloración	14 (87,5%)	2 (12,5%)	
Valoración tamaño por RM			1,000
Valoración adecuada	41 (93,2%)	3 (6,8%)	
Sobrevaloración	31 (93,9%)	2 (6,1%)	
Infravaloración	8 (100%)	0 (0%)	

Continúa pág. 107

Factores Clínicos	No Recidiva n (%)	Sí, contralateral n (%)	p-valor
Valoración tamaño por ecografía			1,000
Valoración adecuada	26 (92,9%)	2 (7,1%)	
Sobrevaloración	3 (100%)	0 (0%)	
Infravaloración	9 (100%)	0 (0%)	
Tipo de cirugía			0,385
Cirugía conservadora	212 (93,4%)	15 (6,6%)	
Mastectomía	28 (100,0%)	0 (0,0%)	
Márgenes quirúrgicos			0,461
Margen afecto	9 (90%)	1 (10%)	
Margen libre	231 (94,3%)	14 (5,7%)	

Tabla 41. Análisis de supervivencia libre de recidiva en la mama contralateral en función de factores clínicos

Análisis de supervivencia libre de recidiva contralateral / Regresión COX			
Factores clínicos	Haz. Ratio	[Intervalo Confianza 95%]	p-valor
Edad	0,996	0,944 – 1,052	0,895
Diagnóstico			
CCM	1,000 (base)		
No CCM	1,015	0,361 – 2,853	0,978
Síntomas			
Asintomática	1,000 (base)		
Sintomática	0,000	0,000 -	1,000
Tipo de imagen mamográfica			
Microcalcificaciones	1,000 (base)		
Otras imágenes	0,876	0,195 – 3,930	0,863
Valoración tamaño por mamografía			
Valoración adecuada	1,000 (base)		
Sobre/Infravaloración	3,348	0,555 – 20,197	0,187
Visibilidad por mamografía			
No visible	1,000 (base)		
Visible	1,249	0,164 – 9,512	0,830
Visibilidad por ecografía			
Visible	1,000 (base)		
No visible	3,512	0,876 – 14,079	0,076
Visibilidad por RM			
No visible	1,000 (base)		
Visible	0,410	0,079 – 2,130	0,289
Márgenes quirúrgicos			
Margen afecto	1,000 (base)		
Margen libre	0,606	0,079 – 4,636	0,629

Por otro lado, en el análisis de los distintos factores anatómo-patológicos, ni factores clásicos como el grado histológico o la presencia de necrosis, ni el estudio inmunohistoquímico, mostraron distribuciones distintas entre los grupos de no recidiva y recidiva en la mama contralateral. Tampoco el riesgo de recidiva homolateral asociado al fenotipo triple negativo se reprodujo en la recidiva contralateral (ver *tablas 42 y 43*).

Tabla 42. Análisis univariado de la presencia de recidiva en la mama contralateral función de factores anatómo-patológicos

Condicionantes de la recidiva contralateral			
Factores Anatómo-patológicos	No Recidiva n (%)	Sí, contralateral n (%)	p-valor
Focalidad			0,742
Unifocal	190 (93.6%)	13 (6.4%)	
Multifocal/multicéntrico	50 (96.2%)	2 (3.8%)	
Grado Histológico			0,054
I	59 (92.2%)	5 (7.8%)	
II	43 (87.8%)	6 (12.2%)	
III	125 (96.9%)	4 (3.1%)	
Necrosis			0,929
No	76 (93.8%)	5 (6.2%)	
Sí	144 (94.1%)	9 (5.9%)	
Receptor de estrógeno			1,000
Negativo	75 (94.9%)	4 (5.1%)	
Positivo	164 (93.7%)	11 (6.3%)	
Receptor de progesterona			0,644
Negativo	94 (94.9%)	5 (5.1%)	
Positivo	145 (93.5%)	10 (6.5%)	
Her-2			0,779
Negativo	158 (93.5%)	11 (6.5%)	
Positivo	80 (95.2%)	4 (4.8%)	
Ki-67			0,704
Baja proliferación (<14%)	53 (93.0%)	4 (7.0%)	
Alta proliferación (≥14%)	62 (95.4%)	3 (4.6%)	
p53			0,318
<10%	184 (92.9%)	14 (7.1%)	
≥10 %	50 (98.0%)	1 (2.0%)	
Inmunofenotipo			0,430
Luminal Her2 negativo	140 (92.7%)	11 (7.3%)	
Luminal Her2 positivo	28 (100.0%)	0 (0.0%)	
Her2Neu puro	52 (92.9%)	4 (7.1%)	
Triple negativo	18 (100.0%)	0 (0.0%)	

Tabla 43. Análisis de supervivencia libre de recidiva en la mama contralateral en función de factores anatómo-patológicos

Análisis de supervivencia libre de recidiva contralateral / Regresión COX			
Factores anatómo-patológicos	Haz. Ratio	[Intervalo Confianza 95 %]	p-valor
Extensión Pieza quirúrgica	0,989	0,962 – 1,017	0,436
Focalidad			
Unifocal	1,000 (base)		
Multifocal/multicéntrico	0,519	0,117 – 2,299	0,387
Grado histológico			
I	1,000 (base)		
II	1,437	0,437 – 4,720	0,551
III	0,366	0,098 – 1,365	0,135
Necrosis			
No	1,000 (base)		
Sí	0,843	0,283 – 2,518	0,760
Receptor de estrógeno			
Negativo	1,000 (base)		
Positivo	1,371	0,436 – 4,313	0,590
Receptor Estrógeno (% positividad)	1,002	0,990 – 1,014	0,795
Receptor de progesterona			
Negativo	1,000 (base)		
Positivo	1,430	0,486 – 4,205	0,516
Receptor Progesterona (% positividad)	1,009	0,997 – 1,022	0,140
Her-2			
Negativo	1,000 (base)		
Positivo	0,649	0,206 – 2,040	0,459
Ki-67			
Baja proliferación (<14%)	1,000 (base)		
Alta proliferación (≥14 %)	0,655	0,146 – 2,939	0,581
Ki-67 (% positividad)	0,964	0,906 – 1,027	0,260
p53			
<10%	1,000 (base)		
≥10 %	0,287	0,038 – 2,186	0,228
p53 (% positividad)	0,989	0,965 – 1,013	0,369
Inmunofenotipo			
Luminal Her2 negativo	1,000 (base)		
Luminal Her2 positivo	0,000	0,000 -	1,000
Her2Neu puro	0,844	0,268 – 2,656	0,772
Triple negativo	0,000	0,000 -	1,000

6. DISCUSIÓN

Las características moleculares del CDIS condicionan su comportamiento local y su presentación clínica. En nuestro trabajo, se ha observado que características habitualmente asociadas al mal pronóstico, como el alto grado histológico, la negatividad del receptor estrogénico o la positividad de Her-2, se asocian a lesiones de mayor extensión y a la presencia de multifocalidad/multicentricidad, lo que puede ayudar a definir un tratamiento local distinto en cada perfil de CDIS. El tratamiento actual del CDIS es controvertido, y en espera de los ensayos clínicos prospectivos que proponen la conducta expectante como alternativa terapéutica[77][76][78], la exéresis quirúrgica seguida de terapias adyuvantes es el estándar de tratamiento aceptado. Es crucial conocer el comportamiento local del tumor antes de realizar la cirugía, ya que nos puede permitir adaptar la planificación quirúrgica con el objetivo de evitar por un lado la afectación de márgenes quirúrgicos, principal factor de riesgo asociado a la recidiva[107], y por otro, de reducir el sobretratamiento en los casos de CDIS con comportamiento más indolente, mejorando así también los resultados estéticos.

Un estudio poblacional reciente que incluyó un total de 3415 pacientes con carcinoma ductal in situ[108], con el ánimo de evaluar el efecto de las características del CDIS en las diferentes estrategias de tratamiento, concluyó que, en comparación con el perfil inmunohistoquímico luminal Her-2 negativo, el subtipo de CDIS Her-2 puro se asociaba a tumores de mayor tamaño y mayor grado nuclear, mientras que los CDIS triple negativos también se observaban más comúnmente en pacientes de mayor edad. Ambos subtipos se asociaron a mayor tasa de mastectomía y de tratamiento axilar (linfadenectomía). En el mismo sentido, otro amplio estudio que analizó 16014 casos de CDIS asociados a CDI[109], describió mayor prevalencia de CDIS en los casos Her-2 positivo, con lesiones de mayor extensión y asociación a microcalcificaciones, así como una mayor proporción de pacientes tratadas mediante mastectomía. Sin embargo, en este estudio los casos Her-2 positivos o triple negativo se dieron en pacientes más jóvenes que los casos Luminal Her-2 negativo. Además, la negatividad del RE y la extensión del CDIS también se han asociado a mayores tasas de reintervención[110].

En nuestro trabajo se observa una concordancia con estos resultados, las lesiones de mayor tamaño se asociaron a la presencia de necrosis, el alto grado histológico, la negatividad del RE y la positividad de Her-2, siendo las lesiones de menor tamaño correspondientes al inmunofenotipo Luminal Her-2 negativo.

La procedencia del diagnóstico también se asoció en nuestro estudio con el tamaño de la lesión; los casos procedentes del CCM fueron lesiones de menor tamaño, posiblemente asociadas a un

comportamiento local más indolente. Los diagnósticos por cribado se asocian habitualmente al hallazgo de microcalcificaciones en mujeres asintomáticas, de edades comprendidas entre los 50 y los 69 años. En la literatura la edad se ha mostrado como un factor pronóstico, en términos de mayor mortalidad en las pacientes más jóvenes[5], así como mayores tasas de recidiva loco-regional[111][112] y mayor asociación a subtipos moleculares Her-2 positivo o triple negativo[109].

En lo que respecta a la multifocalidad, se ha asociado en la literatura con la afectación de los márgenes quirúrgicos[113], y se ha descrito como un factor predictor de la recurrencia local en mujeres tratadas con cirugía conservadora[114]. En nuestro trabajo la multifocalidad se asoció a lesiones de mayor tamaño, lo que justificaría la búsqueda de focos accesorios de CDIS en el estudio de las lesiones más extensas. Con relación al análisis anatómico-patológico, se asoció también con la positividad de Her-2 y un índice de proliferación Ki67 elevado, y aunque se observó una tendencia hacia mayor presencia de necrosis en las lesiones multifocales, otros factores asociados al mal pronóstico como el alto grado histológico o la negatividad de los receptores hormonales no se mostraron relacionados con la focalidad del CDIS. En relación con estos resultados, de nuevo los CDIS con inmunofenotipo Her-2 positivo, independientemente del estado de los receptores hormonales, se asociaron a mayores tasas de multifocalidad.

El índice de proliferación Ki-67 se ha asociado en algunos estudios, junto con la positividad de Her-2 y de p53, con lesiones de alto grado[17][115], y con mayor riesgo de recidiva[94]. En estudios poblacionales como el publicado por Zhou y colaboradores en 2016[116], no se pudo demostrar diferencias en el pronóstico del CDIS para ninguno de los puntos de corte de positividad de Ki-67 analizados (10%, 14%, 20%), mientras que otro estudio caso-control sugirió que los CDIS positivos para p16, COX-2 y Ki-67 tenían significativamente mayor tasa de progresión hacia cáncer invasor que el resto de CDIS[87]. En nuestro análisis, el punto de corte de 14% de positividad de Ki-67 se asoció de forma significativa con la presencia de multifocalidad/multicentricidad, y mostró una tendencia hacia presentarse en lesiones de mayor tamaño. Sin embargo, la positividad de p53 no se pudo asociar con el comportamiento local del CDIS. Su positividad se relacionó con peor pronóstico en los casos Her-2 positivos en el estudio de Takahashi y colaboradores[93], pero existe poca evidencia de calidad en la literatura sobre su asociación con los resultados clínicos en CDIS[112].

En varios estudios previos se ha descrito una tasa de positividad de Her-2 relativamente mayor en los casos de CDIS puro, presencia de un componente in situ extenso adyacente a los CDI Her-2 positivos, y mayores tasas de recidiva loco-regional en los casos de CDI Her-2 positivo

[117][118][119], así como mayor riesgo de cirugía incompleta en los casos con componente de CDIS extenso[120]. Todo ello hace pensar que el componente CDIS Her-2 positivo sería el responsable de mayor riesgo de recidiva.

En resumen, nuestros resultados son concordantes con los de otros autores, relacionando las lesiones más extensas y multifocales o multicéntricas con marcadores inmunohistoquímicos de mal pronóstico. Esto nos lleva a aconsejar que en los CDIS con características de mal pronóstico la evaluación de la extensión sea minuciosa. En nuevos estudios debería plantearse si la estrategia de tratamiento local en general, y los márgenes de resección quirúrgica en particular, deben adaptarse a las características inmunohistoquímicas del CDIS.

En esta línea, en el estudio preoperatorio de una paciente afecta de CDIS, debemos saber qué pruebas de imagen de las que disponemos nos darán una mejor estimación del tamaño total de la lesión y del área de afectación en la mama, especialmente si se trata de lesiones multifocales o multicéntricas. Es importante recordar que no todas las pruebas de imagen tienen capacidad para detectar el CDIS, lo que hace crucial saber en qué casos una determinada prueba es de ayuda en la decisión terapéutica y en cuáles no. Con relación a esto, no hemos podido demostrar en este trabajo que el tamaño del CDIS o la multifocalidad se relacionen con la visibilidad de las lesiones por mamografía, el tipo de imagen descrita, o la visibilidad por ecografía mamaria. Sin embargo, sí pudimos evidenciar que las lesiones visibles por RM tenían un tamaño mayor: ello es congruente con nuestro hallazgo de que las lesiones con marcadores inmunohistoquímicos de agresividad son más extensas y se evalúan mejor por RM, en consonancia con lo publicado por otros autores[121][122].

Aunque la mamografía ha incrementado la detección del CDIS, se ha visto limitada en la estimación del tamaño, tendiendo a la infraestimación[123][124] en gran medida debido a su asociación a microcalcificaciones. Algunos estudios han evaluado la estimación prequirúrgica del CDIS mediante el uso de resonancia magnética y mamografía, mostrando la RM como una técnica más precisa para determinar el tamaño del CDIS[125][122]. Aun así, la guía de práctica clínica en oncología NCCN[69] sugiere el uso de mamografía bilateral para el estudio prequirúrgico, considerando como opcional el uso de la RM, mientras que la ecografía no ha sido aún recomendada.

En nuestro análisis, en los casos en que las lesiones fueron visibles por ambas técnicas, la estimación del tamaño tanto por mamografía como por RM mostraron coeficientes de correlación intracase moderados, ligeramente más favorables para la RM: CCI-mamografía de

0,5609, IC 95% [0,4204 – 0,6786] versus CCI-RM de 0,6343 IC 95% [0,4636 – 0,7533]. Se observó para la mamografía peor capacidad de estimación del tamaño en las lesiones de mayor tamaño. Por otro lado, cuando las lesiones fueron visibles por ecografía, ésta fue la técnica más limitada para el estudio del tamaño, con un CCI de 0,3650 [IC 95% 0,0979 – 0,5863]. La RM se mostró además como un mejor método para valorar lesiones más extensas, donde mamografía y ecografía tenderían a la infraestimación, lo que nos lleva a pensar que la RM podría ser una técnica con valor en el estudio de los CDIS con fenotipos de peor pronóstico y mayor extensión.

Una vez comparado el rendimiento de las tres pruebas de imagen en la evaluación del CDIS, en nuestro estudio quisimos analizar qué factores condicionaban la visibilidad y la evaluación del tamaño para cada una de ellas.

En lo que respecta a la mamografía y los factores asociados a la visibilidad del CDIS por esta técnica, se observó que las lesiones con presencia de necrosis, negatividad de los receptores hormonales e inmunofenotipo triple negativo eran con más frecuencia no detectables. La presencia de microcalcificaciones, el tipo de imagen mamográfica más frecuente cuando se detecta una CDIS por esta técnica[126], se asoció a la necrosis, el alto grado histológico y la positividad de Her-2 y de p53. En el mismo sentido, el inmunofenotipo Her-2 positivo se asoció a mayor presentación en forma de microcalcificaciones.

El estado del receptor estrogénico se relacionó en un estudio previo con la infraestimación del tamaño del CDIS (en casos de RE \leq 40%) o la sobreestimación (en casos de RE \geq 90%)[105] por mamografía, pero existe más literatura centrada en su efecto sobre la recidiva y la indicación de tratamiento adyuvante[127][128], que en su impacto en el estudio preoperatorio de la extensión del CDIS. La estimación de tamaño por mamografía se ha relacionado en este trabajo con el tamaño de la lesión y la multifocalidad, siendo más probable infraestimar los CDIS de mayor extensión y los multifocales o multicéntricos (infravaloración del 10,1% de CDIS unifocales y del 35% de multifocales, p 0,026). Además, se ha observado una tendencia a infraestimar los CDIS en presencia de necrosis y con menor porcentaje de positividad del receptor de estrógeno. El resto de los marcadores inmunohistoquímicos analizados no se relacionaron con el estudio por mamografía.

Estos resultados son concordantes con los publicados por Hayward y colaboradores[110]: concluyeron que la exactitud de medida de la mamografía en CDIS de alto grado era menor con el aumento de extensión de las microcalcificaciones, y que la afectación de márgenes quirúrgicos y la necesidad de reintervención eran más frecuentes en enfermedad RE negativa. En otros

trabajos tampoco se ha encontrado, como en nuestro caso, diferencias en la estimación del tamaño del CDIS en función de la expresión de ki-67 o la presentación clínica[129].

Los resultados en conjunto hacen pensar que características de mal pronóstico del CDIS, como una mayor extensión, la multifocalidad, la presencia de necrosis o la negatividad del RE conducen a CDIS menos visibles por mamografía en primer lugar, y a mayor riesgo de infraestimar su extensión en segundo.

Al analizar los mismos factores en relación con el estudio por RM, únicamente el tamaño de las lesiones se asoció con la visibilidad del CDIS por esta técnica, mostrando menor capacidad de detección en los CDIS de menor tamaño. Por otro lado, su capacidad de estimación del tamaño solo se vio influenciada por el tamaño histológico del CDIS y la multifocalidad: tendencia a infraestimar lesiones de mayor tamaño y multifocales, y a sobreestimar lesiones unifocales. En cuanto al análisis inmunohistoquímico, destaca en los resultados que la tendencia observada en el RE fue inversa a la descrita para la mamografía: menos visibilidad por RM de los CDIS con RE positivo; además de un mayor porcentaje de positividad de ki-67 en las lesiones infraestimadas por RM.

El uso de la RM tras el estudio inicial por mamografía puede ayudar a definir mejor la extensión de CDIS[125][122] y la presencia de multifocalidad, lo que desde el punto de vista quirúrgico podría aportar beneficios en el estudio preoperatorio, evitando reintervenciones por afectación de márgenes y ofreciendo un estudio de mayor exactitud en los casos de multifocalidad/multicentricidad. Aun así, si puede o no aportar una ventaja oncológica en cuanto al control local o la supervivencia no está claro [130], incluso se ha asociado con un aumento innecesario de biopsias quirúrgicas y de mastectomías[131]. Fancellu y colaboradores publicaron un metaanálisis en 2015[39] con el ánimo de determinar el efecto de la RM preoperatoria en las tasas de reintervención por afectación de márgenes y las tasas de mastectomía, donde no pudieron demostrar una mejora en los resultados quirúrgicos. Describieron un aumento de riesgo de realizar mastectomía en la cirugía primaria (OR 1,72; p 0,012) asociado al estudio por RM, y mayor probabilidad de cirugía conservadora en las pacientes no estudiadas por RM. No hubo diferencias entre los grupos en cuanto a la afectación de márgenes, a las escisiones incompletas o la necesidad de reintervención tras una cirugía conservadora. Por último, la tasa final de mastectomía (como cirugía primaria o como reintervención por afectación de márgenes) no difirió entre las pacientes estudiadas por RM y las que no. Existe, por otro lado, muy poca literatura en cuanto al impacto en el estudio por RM

de las características moleculares del CDIS, y no se han descrito diferencias en las características de imagen en función del RE o de la expresión de ki-67[37] que reproduzcan nuestros resultados.

En resumen, nuestros resultados son concordantes con la literatura en cuanto a que la RM puede aportar valor al estimar la extensión de las lesiones, y aunque según la evidencia disponible no parece existir una influencia clara de las características moleculares del CDIS, podría tener valor en el estudio prequirúrgico de los fenotipos más agresivos, asociados a una mayor extensión y a la multifocalidad/multicentricidad.

En cuanto al estudio por ecografía, no se demostró en este trabajo que su capacidad de detectar el CDIS esté relacionada con las características anatomo-patológicas. Los resultados son concordantes con Liu y colaboradores[132], que describieron una sensibilidad de la ecografía menor para diagnóstico de CDIS que para el CDI (55,6% vs 82,1%), y no encontraron diferencias en la sensibilidad de la ecografía al analizar según los distintos subtipos moleculares o el estado de los receptores hormonales, la positividad de Her-2 o ki-67.

Por otro lado, las características asociadas habitualmente a peor pronóstico sí determinaron, según nuestros resultados, el rendimiento de la estimación del tamaño por ecografía: se observó mayor infraestimación del tamaño en las lesiones de alto grado histológico, asociadas a necrosis y de mayor extensión. En el mismo sentido, la negatividad del RE, la positividad de Her-2, de p53 o un índice de proliferación Ki67 elevado también se asociaron a lesiones más frecuentemente infraestimadas por ecografía, y el inmunofenotipo Luminal Her-2 negativo fue el que presentó menor tasa de infraestimación.

La tendencia a la infraestimación del CDIS por ecografía se ha descrito en otros estudios; Gruber y colaboradores describieron en un análisis retrospectivo una infraestimación media del tamaño histológico de 8 mm en lesiones neoplásicas en general, mayor que en el estudio por mamografía o RM ($p < 0,001$)[125], y que se incrementaba con el tamaño del tumor. Dicha infraestimación se ha atribuido a los márgenes poco definidos de las lesiones infiltrantes con componente intraductal in situ extenso[133], así como al tamaño del tumor, en imágenes que exceden la amplitud que permite el transductor[134]. Existe escasa literatura acerca de su relación con las características moleculares del CDIS, aunque sí se ha descrito una tendencia hacia mayor precisión de medida en las lesiones con RE positivo y de subtipo molecular luminal A[121], de forma concordante con nuestros resultados.

En resumen, según nuestros hallazgos la ecografía nos ofrece una capacidad de medida del CDIS pobre, que empeoraría en los tumores con características histopatológicas de mayor riesgo. Estos resultados pueden ser aplicables en la práctica clínica, ya que la cirugía conservadora se

realiza en ocasiones guiada por ecografía en lesiones visibles por esta técnica, dada su amplia disponibilidad, bajo coste, y la creciente familiaridad con la técnica de los cirujanos de mama. Tener presente las características moleculares de CDIS, tanto para el estudio prequirúrgico por ecografía como para adecuar la cirugía guiada por esta técnica, puede ser de utilidad para garantizar la exéresis completa de las lesiones.

Valorados los distintos factores asociados al comportamiento local del CDIS, así como su impacto en el estudio prequirúrgico por imagen, analizamos las características asociadas con el pronóstico de la enfermedad.

En nuestra cohorte de estudio de 280 pacientes, con casi 10 años de seguimiento medio, se identificó una tasa de recidiva del 14,9%, concordante con las tasas reportadas en la literatura: un meta-análisis demostró un riesgo acumulado de recidiva local a los 10 años el 12,9% (5,5% - 19,5%) en pacientes tratadas con radioterapia adyuvante tras la cirugía conservadora[68][70]. De los 42 casos que presentaron recidiva, aproximadamente la mitad fueron en forma de eventos *in situ* y la otra mitad en forma de eventos invasores, porcentaje también en concordancia con la literatura[135]. La información pronóstica obtenida con estos casos fue relativamente escasa, especialmente en el estudio del análisis inmunohistoquímico y su relación con la recidiva.

Destacó en el análisis que los casos diagnosticados fuera del CCM tenían un riesgo 1,8 veces mayor desarrollar una recidiva de manera global, así como 2,7 veces más riesgo de que se produjera en forma de recidiva homolateral (RH), y con una tendencia a que ésta fuera en forma de CDI. Consistente con ello, se observó una tendencia de mayor tasa RH en pacientes sintomáticas.

Wapnir y colaboradores publicaron en 2011 una actualización de los ensayos clínicos prospectivos y aleatorizados NASABP B-17[44] y NASABP B-24[136], con el ánimo de estudiar la incidencia acumulada a los 15 años de la recidiva local (RL) invasora y su impacto en la mortalidad después del tratamiento del CDIS con tumorectomía sola o asociada a radioterapia y tamoxifeno. El diagnóstico clínico del CDIS se asoció a mayor riesgo de recidiva en comparación con el diagnóstico mamográfico: aumento de riesgo tanto para la RL *in situ* (HR de 1,37; 95% IC [1,03 – 1,84] p 0,03), como para la RL invasora (HR de 1,48; 95% IC [1,09 – 2,01] p 0,01)[61]. Además, describieron 2,1 veces más riesgo de RL invasora en pacientes menores de 45 años, y las pacientes de 45 a 64 años también tuvieron más riesgo de RL invasora que las mayores de 64, sin encontrar diferencias según el tratamiento realizado. La edad inferior a 50 años, y

especialmente inferior a 40 años, también se ha asociado en publicaciones más recientes al riesgo elevado de recidiva loco-regional[111]. Si bien no hemos podido demostrar en nuestros resultados un efecto pronóstico de la edad, es posible que el aumento de riesgo asociado al diagnóstico fuera del CCM se deba en gran medida a los diagnósticos oportunistas en pacientes menores de 50 años, además de aquellos en pacientes sintomáticas.

Por otro lado, el estado de los márgenes quirúrgicos también se ha asociado a mayor riesgo de recidiva en la literatura[112][98]; en las pacientes del ensayo B-24 se asoció con aproximadamente dos veces más riesgo de RL invasora. Al realizar el análisis de incidencia acumulada a 15 años en el mencionado ensayo se describió, para pacientes tratadas con cirugía conservadora más radioterapia con márgenes afectos, un aumento del riesgo de RL invasora (HR 2.61; 95% IC [1,68 - 4.05] p <0,001), y de RL in situ (HR 1,65; 95% IC [1.00 - 2.73] p 0,05)[61]. En nuestro análisis no hemos podido demostrar impacto pronóstico del estado de los márgenes quirúrgicos. Si bien nuestros resultados reproducen los publicados por otros grupos[111], puede deberse en este estudio a que únicamente 10 casos de toda la cohorte presentaron márgenes positivos, de los cuáles solo uno tuvo una recidiva en forma de CDIS contralateral.

Al analizar la recidiva y su relación con factores asociados al diagnóstico por imagen, destacó un riesgo 11 veces mayor de presentar una recidiva infiltrante en los CDIS que habían sido mal estimados con mamografía (HR 11,395, 95% IC [1,312 – 98,988] p 0,027), y una tendencia a mayor recidiva asociada a las imágenes mamográficas distintas de las microcalcificaciones. Todo ello sería concordante con nuestros resultados previos: mayor riesgo de infraestimar el CDIS por mamografía relacionado con características de mal pronóstico: mayor extensión, multifocalidad, presencia de necrosis o negatividad del RE. Podríamos inferir con estos resultados que la mayor recidiva asociada a lesiones con características de mal pronóstico puede deberse a sus características biológicas, así como también a la evaluación subóptima por imagen de su extensión.

La extensión del CDIS[112][45], la multifocalidad[111], la presencia de necrosis o el alto grado nuclear[111][45][98] y la negatividad del RE[112] se ha asociado en varios estudios con el pronóstico y la presencia de recidiva local en el CDIS. En nuestro análisis sin embargo no hemos podido relacionar el evento de recidiva infiltrante o in situ con estos factores anatómopatológicos.

Por otro lado, destacó en nuestro estudio una mayor proporción de recidiva homolateral en las lesiones visibles por ecografía (15,1% RH en CDIS visibles por ecografía vs 2,5% en no visibles, p 0,038), que podría estar relacionada con la exéresis incompleta de estos CDIS debido a la

infraestimación del tamaño asociada a esta técnica[125], aunque no lo hemos podido relacionar con la afectación de márgenes quirúrgicos.

En el estudio de los distintos factores inmunohistoquímicos, y el análisis del CDIS por inmunofenotipos, pudimos identificar un aumento de riesgo de recidiva asociado al IF triple negativo: confería 4 veces más riesgo de desarrollar una RH, y 2,9 veces más riesgo de que la recidiva fuera en forma de carcinoma infiltrante (HR 2,926, 95% IC [0,987 – 8,675], p 0,053). Además, se observó una tendencia de menor riesgo de recidiva infiltrante en CDIS Her-2 positivo (HR 0,303, 95% IC [0,089 – 1,024], p 0,055).

Estos resultados son concordantes con publicaciones previas; Zhou y colaboradores[116] describieron, en una cohorte retrospectiva de 381 casos de CDIS con 14 años de seguimiento, un riesgo mayor de recidiva de cualquier tipo para el IF triple negativo a los 10 años de seguimiento (HR 3,21, 95% IC [1,05-9,83]). Además, el IF Her-2 positivo/RE negativo se asoció a un mayor riesgo de RL pero a menor riesgo de recidiva invasiva, en comparación con los subtipos Luminal B o triple negativo.

El riesgo de recidiva invasora asociado al perfil inmunohistoquímico también se ha descrito en otros estudios; Williams y colaboradores[98] describieron como predictores independientes para la recidiva invasora la expresión elevada de ki-67 y de nuevo el inmunofenotipo (aumento de riesgo en todos los IF vs IF Luminal A). Otros autores también han descrito mayores tasas de RL asociadas a la negatividad del RE y la positividad de Her-2[87].

Sin embargo, no hemos podido demostrar en nuestra cohorte un valor predictivo significativo asociado al estado de los receptores hormonales, la positividad de Her-2 de forma aislada o la positividad de ki-67 y p53.

En la introducción de este trabajo se han descrito dos índices pronósticos para inferir el riesgo de recidiva local del CDIS y orientar el tratamiento adecuado en cada caso; por un lado el índice de pronóstico *University of Southern California/Van Nuys prognostic index* (USC/VNPI)[63], que utiliza una fórmula incluyendo el tamaño del tumor, el estado de los márgenes quirúrgicos, el grado histológico y la edad, y por otro lado, el normograma de *The Memorial Sloan Kettering (MSKCC)*, basado en la edad, la historia familiar, las características clínicas al diagnóstico, el grado nuclear, la presencia de necrosis, los márgenes y número de escisiones, el tipo de cirugía, la hormonoterapia y la radioterapia [64]. Es interesante destacar que ninguno de ellos incluye las características moleculares del CDIS, que podrían aportar más información a la luz de nuestros resultados y los publicados en la literatura.

En resumen, el CDIS es una enfermedad heterogénea y el conocimiento de sus características y su perfil molecular puede ayudarnos a predecir el riesgo de recidiva de forma global y, especialmente, de recidiva invasora. Los distintos subtipos de CDIS tienen el potencial de identificar mujeres con peor pronóstico y riesgo de recidiva tras la cirugía, que podrían obtener mayor beneficio de las terapias adyuvantes. Las pacientes más jóvenes, diagnosticadas fuera de los programas de cribado poblacional, con enfermedad asociada a características anatómicas de alto riesgo (lesiones extensas, con necrosis o alto grado nuclear), así como de inmunofenotipo triple negativo, serían tributarias de un tratamiento quirúrgico más extenso, sobre todo si tenemos en cuenta que nuestra investigación identifica una peor valoración por imagen de la extensión de este tipo de lesiones. Sin embargo, aquellas con lesiones con un perfil de bajo riesgo, asociado a un inmunofenotipo Luminal Her-2 negativo, y con menos dificultad de evaluación de su extensión por imagen según nuestro trabajo de investigación, podrían potencialmente evitar el sobretratamiento con terapias adyuvantes, y por lo tanto sus efectos secundarios, tal como se está investigando en diversos ensayos clínicos[77][76][78].

7. CONCLUSIONES

1. En el análisis univariado, factores anatómo-patológicos asociados habitualmente al mal pronóstico, como el alto grado histológico, la presencia de necrosis, la negatividad de los receptores hormonales y la positividad de Her-2, se han asociado en este trabajo con las lesiones de CDIS más extensas. En consonancia, el inmunofenotipo asociado a los CDIS de menor extensión ha sido el Luminal Her-2 negativo.

En el análisis multivariado, el inmunofenotipo luminal Her-2 positivo se ha asociado a lesiones más extensas de forma estadísticamente significativa.

Además, la multifocalidad y multicentricidad se han asociado, en el análisis univariado, a las lesiones de mayor extensión en primer lugar, y a la positividad de Her-2 y al índice de proliferación Ki-67 elevado en segundo y tercer lugar. En el estudio por inmunofenotipos, las mayores tasas de multifocalidad/multicentricidad se han observado en los inmunofenotipos Her-2 puro y Luminal Her-2 positivo.

En el análisis multivariado de los factores asociados a multifocalidad/multicentricidad, se ha mantenido la significación estadística para el índice ki-67 elevado, y se observa la misma tendencia para la positividad de Her-2.

Los factores clínicos asociados con el comportamiento local del CDIS en nuestro trabajo han sido el diagnóstico fuera del programa de cribado de cáncer de mama y la visibilidad del CDIS por resonancia magnética, relacionados ambos con lesiones de mayor extensión. De ellos, el diagnóstico fuera del cribado de cáncer de mama ha mantenido la tendencia en el análisis multivariado.

2. Tanto la mamografía como la resonancia magnética y la ecografía mamaria han demostrado limitaciones en la capacidad de estimar la extensión del CDIS. Al compararlas, la resonancia magnética ha sido la técnica con mejor rendimiento para la estimación del tamaño, especialmente para valorar lesiones más extensas, dónde mamografía y ecografía tienden a la infraestimación.
3. Respecto al rendimiento de la mamografía, el hallazgo de microcalcificaciones es la presentación más frecuente en los CDIS visibles por esta técnica, y según los resultados obtenidos, factores como el alto grado histológico, la presencia de necrosis o la positividad de Her-2 pueden hacer más probable su presencia. De estos factores, la ausencia de necrosis parece dificultar la capacidad de la mamografía de detectar el CDIS, así como la negatividad de los receptores hormonales. En el análisis por

inmunofenotipos, los CDIS triple negativos muestran menor representación en forma de microcalcificaciones, y son además lesiones menos visibles por mamografía.

En cuanto a la estimación del tamaño por esta técnica, se ha observado una tendencia a infraestimar el CDIS con rasgos de mal pronóstico: lesiones sintomáticas, con necrosis, de mayor extensión y multifocales o multicéntricas. En el estudio inmunohistoquímico, se ha mostrado una tendencia no estadísticamente significativa hacia la infraestimación en los casos de carcinoma in situ triple negativo.

En el análisis multivariado de los factores asociados al rendimiento de la mamografía, se mantienen las diferencias observadas para la necrosis y el receptor de estrógeno en cuanto a la visibilidad del CDIS por esta técnica, y las lesiones de mayor extensión y multifocales/multicéntricas se asocian de nuevo a mayor riesgo de infraestimación de su tamaño.

4. En cuanto a la ecografía, ningún factor clínico o anatómico-patológico condicionó significativamente la visibilidad del CDIS por esta técnica.

Se ha observado una tendencia a infraestimar el tamaño de las lesiones, especialmente en los casos de mayor extensión, multifocales o multicéntricos, y con características anatómico-patológicas asociadas al mal pronóstico.

La estimación del tamaño por ecografía más adecuada se ha observado en los CDIS de inmunofenotipo Luminal Her-2 negativo.

En el análisis multivariado, las lesiones de mayor tamaño se han asociado a un mayor riesgo de infraestimación.

5. Con relación al rendimiento de la resonancia magnética, los CDIS de menor tamaño se detectan menos frecuentemente por esta prueba de imagen, y se infraestima con más frecuencia los CDIS que muestran un Ki-67 elevado en la biopsia diagnóstica. Además, y de forma similar al resto de técnicas estudiadas, se ha observado mayor probabilidad de infraestimar el tamaño de los CDIS de mayor extensión y con presentación multifocal o multicéntrica.

6. Independientemente del tipo histológico de la recidiva o su lateralidad, se ha observado que es más probable si el diagnóstico se realiza por vías distintas al programa de cribado

del cáncer de mama. El inmunofenotipo triple negativo ha mostrado una mayor tendencia, aunque no significativa, hacia la recidiva considerada de forma global.

7. Al analizar el riesgo de recidiva in situ e infiltrante por separado, pudimos observar que la estimación inadecuada del CDIS por mamografía al diagnóstico confiere un riesgo 11 veces mayor de presentar una recidiva infiltrante, y se ha observado una tendencia hacia mayores tasas de recidiva infiltrante en los casos de diagnóstico externo al programa de cribado del cáncer de mama.

Por otro lado, se ha sugerido una tendencia a mayor riesgo de recidiva infiltrante para los CDIS triple negativo, contrariamente a la positividad de Her-2, cuya recidiva más frecuente fue in situ.

8. En el estudio de los factores asociados a la lateralidad de la recidiva, el diagnóstico fuera del programa de cribado del cáncer de mama confiere, de forma significativa, mayor riesgo de desarrollar una recidiva homolateral. Las tasas de recidiva homolateral fueron mayores también para pacientes sintomáticas, aunque no se alcanzó la significación estadística.

La visibilidad de la lesión por ecografía y el inmunofenotipo triple negativo se han asociado también a mayor riesgo de recidiva homolateral, de forma significativa.

8. BIBLIOGRAFÍA

- [1] B. A. Virnig, T. M. Tuttle, T. Shamliyan, and R. L. Kane, "Ductal carcinoma in Situ of the breast: A systematic review of incidence, treatment, and outcomes," *J. Natl. Cancer Inst.*, vol. 102, no. 3, pp. 170–178, 2010, doi: 10.1093/jnci/djp482.
- [2] E. B. Claus, M. Stowe, and D. Carter, "Breast carcinoma in situ: Risk factors and screening patterns," *J. Natl. Cancer Inst.*, vol. 93, no. 23, pp. 1811–1817, 2001, doi: 10.1093/jnci/93.23.1811.
- [3] E. B. Claus, S. Petruzella, E. Matloff, and D. Carter, "With Ductal Carcinoma In Situ," vol. 293, no. 8, pp. 1–6, 2005.
- [4] C. Kanbayashi and H. Iwata, "Current approach and future perspective for ductal carcinoma in situ of the breast," *Jpn. J. Clin. Oncol.*, vol. 47, no. 8, pp. 671–677, 2017, doi: 10.1093/jjco/hyx059.
- [5] S. A. Narod, J. Iqbal, V. Giannakeas, V. Sopik, and P. Sun, "Breast Cancer Mortality After a Diagnosis of Ductal Carcinoma In Situ," *JAMA Oncol.*, vol. 1, no. 7, pp. 888–896, 2015, doi: 10.1001/jamaoncol.2015.2510.
- [6] L. J. Esserman *et al.*, "Addressing overdiagnosis and overtreatment in cancer: A prescription for change," *Lancet Oncol.*, vol. 15, no. 6, pp. e234–e242, 2014, doi: 10.1016/S1470-2045(13)70598-9.
- [7] L. Costarelli, D. Campagna, M. Mauri, and L. Fortunato, "Intraductal proliferative lesions of the breast - Terminology and biology matter: Premalignant lesions or preinvasive cancer?," *Int. J. Surg. Oncol.*, vol. 2012, no. 1dc, 2012, doi: 10.1155/2012/501904.
- [8] H. M. Jensen, "On the origin and progression of human breast cancer," *Am. J. Obstet. Gynecol.*, vol. 154, no. 6, pp. 1280–1284, 1986, doi: 10.1016/0002-9378(86)90713-1.
- [9] V. L. Ernster and J. Barclay, "Increases in ductal carcinoma in situ (DCIS) of the breast in relation to mammography: a dilemma," *J. Natl. Cancer Inst. Monogr.*, no. 22, pp. 151–156, 1997, doi: 10.1093/jncimono/1997.22.151.
- [10] G. Cserni, "Histological type and typing of breast carcinomas and the WHO classification changes over time," *Pathologica*, vol. 112, no. 1, pp. 25–41, 2020, doi: 10.32074/1591-951X-1-20.
- [11] E. A. Rakha *et al.*, "Prognostic significance of nottingham histologic grade in invasive breast carcinoma," *J. Clin. Oncol.*, vol. 26, no. 19, pp. 3153–3158, 2008, doi: 10.1200/JCO.2007.15.5986.
- [12] P. L. Fitzgibbons *et al.*, "Protocol for the Examination of Specimens From Patients With Ductal Carcinoma In Situ (DCIS) of the Breast," *Coll. Am. Pathol.*, no. January, pp. 1–16,

2018, [Online]. Available:

<http://www.cap.org/ShowProperty?nodePath=/UCMCon/ContributionFolders/WebContent/pdf/cp-breast-dcis-18protocol-4100.pdf>.

- [13] D. C. Allred, "Ductal carcinoma in situ: Terminology, classification, and natural history," *J. Natl. Cancer Inst. - Monogr.*, no. 41, pp. 134–138, 2010, doi: 10.1093/jncimonographs/lgq035.
- [14] D. L. Page, W. D. Dupont, L. W. Rogers, R. A. Jensen, and P. A. Schuyler, "Continued local recurrence of carcinoma 15–25 years after a diagnosis of low grade ductal carcinoma in situ of the breast treated only by biopsy," *Cancer*, vol. 76, no. 7, pp. 1197–1200, 1995, doi: 10.1002/1097-0142(19951001)76:7<1197::AID-CNCR2820760715>3.0.CO;2-0.
- [15] P. O'Connell, V. Pekkel, S. A. W. Fuqua, C. K. Osborne, G. M. Clark, and D. C. Allred, "Analysis of loss of heterozygosity in 399 premalignant breast lesions at 15 genetic loci," *J. Natl. Cancer Inst.*, vol. 90, no. 9, pp. 697–703, 1998, doi: 10.1093/jnci/90.9.697.
- [16] K. Kerlikowske, "Epidemiology of ductal carcinoma in situ," *J. Natl. Cancer Inst. - Monogr.*, no. 41, pp. 139–141, 2010, doi: 10.1093/jncimonographs/lgq027.
- [17] H. M. Kuerer *et al.*, "Ductal carcinoma in situ: State of the science and roadmap to advance the field," *J. Clin. Oncol.*, vol. 27, no. 2, pp. 279–288, 2009, doi: 10.1200/JCO.2008.18.3103.
- [18] K. C. Chu, C. R. Smart, and R. E. Tarone, "Analysis of breast cancer mortality and stage distribution by age for the health insurance plan clinical trial," *J. Natl. Cancer Inst.*, vol. 80, no. 14, pp. 1125–1132, 1988, doi: 10.1093/jnci/80.14.1125.
- [19] F. C. Verdial, R. Etzioni, C. Duggan, and B. O. Anderson, "Demographic changes in breast cancer incidence, stage at diagnosis and age associated with population-based mammographic screening," *J. Surg. Oncol.*, vol. 115, no. 5, pp. 517–522, 2017, doi: 10.1002/jso.24579.
- [20] F. M. Fu, R. C. Gilmore, and L. K. Jacobs, "Ductal Carcinoma In Situ," *Surg. Clin. North Am.*, vol. 98, no. 4, pp. 725–745, 2018, doi: 10.1016/j.suc.2018.03.007.
- [21] E. M. Ward *et al.*, "Cancer statistics: Breast cancer in situ," *CA. Cancer J. Clin.*, vol. 65, no. 6, pp. 481–495, 2015, doi: 10.3322/caac.21321.
- [22] F. M. Hartmann LC, Radisky DC, "Understanding the premalignant potential of atypical hyperplasia through its natural history: a longitudinal cohort study," *Cancer Prev Res*, vol. 7, no. 2, pp. 211–217, 2014, doi: 10.1158/1940-6207.CAPR-13-0222.Understanding.
- [23] E. B. Claus, M. Stowe, and D. Carter, "Family history of breast and ovarian cancer and the risk of breast carcinoma in situ," pp. 7–15, 2003.

- [24] K. A. Bertrand *et al.*, "Mammographic density and risk of breast cancer by age and tumor characteristics," *Breast Cancer Res.*, vol. 15, no. 6, 2013, doi: 10.1186/bcr3570.
- [25] G. K. Reeves, K. Pirie, J. Green, D. Bull, and V. Beral, "Comparison of the effects of genetic and environmental risk factors on in situ and invasive ductal breast cancer," *Int. J. Cancer*, vol. 131, no. 4, pp. 930–937, 2012, doi: 10.1002/ijc.26460.
- [26] S. O'Grady and M. P. Morgan, "Microcalcifications in breast cancer: From pathophysiology to diagnosis and prognosis," *Biochim. Biophys. Acta - Rev. Cancer*, vol. 1869, no. 2, pp. 310–320, 2018, doi: 10.1016/j.bbcan.2018.04.006.
- [27] R. F. Cox and M. P. Morgan, "Microcalcifications in breast cancer: Lessons from physiological mineralization," *Bone*, vol. 53, no. 2, pp. 437–450, 2013, doi: 10.1016/j.bone.2013.01.013.
- [28] D'Orsi CJ SE, Mendelson EB, Morris EA, et al. "ACR BI-RADS® Atlas, Breast Imaging Reporting and Data System," VA: American College of Radiology; 2013.
- [29] M. Shehata *et al.*, "Ductal Carcinoma in Situ: Current Concepts in Biology, Imaging, and Treatment," *J. Breast Imaging*, vol. 1, no. 3, pp. 166–176, 2019, doi: 10.1093/jbi/wbz039.
- [30] T. Yamada *et al.*, "Radiologic-pathologic correlation of ductal carcinoma in situ," *Radiographics*, vol. 30, no. 5, pp. 1183–1198, 2010, doi: 10.1148/rg.305095073.
- [31] R. Holland and J. H. Hendriks, "Microcalcifications associated with ductal carcinoma in situ: mammographic-pathologic correlation," *Semin. Diagn. Pathol.*, vol. 11, no. 3, pp. 181–92, 1994, [Online]. Available: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/7831529>.
- [32] G. Santamaría, M. Velasco, B. Farrús, G. Zanón, and P. L. Fernández, "Preoperative MRI of pure intraductal breast carcinoma-A valuable adjunct to mammography in assessing cancer extent," *Breast*, vol. 17, no. 2, pp. 186–194, 2008, doi: 10.1016/j.breast.2007.09.005.
- [33] J. H. Menell, E. A. Morris, D. D. Dershaw, A. F. Abramson, E. Brogi, and L. Liberman, "Determination of the presence and extent of pure ductal carcinoma in situ by mammography and magnetic resonance imaging," *Breast J.*, vol. 11, no. 6, pp. 382–390, 2005, doi: 10.1111/j.1075-122X.2005.00121.x.
- [34] E. S. Hwang, K. Kinkel, L. J. Esserman, Y. Lu, N. Weidner, and N. M. Hylton, "Magnetic resonance imaging in patients diagnosed with ductal carcinoma-in-situ: Value in the diagnosis of residual disease, occult invasion, and multicentricity," *Ann. Surg. Oncol.*, vol. 10, no. 4, pp. 381–388, 2003, doi: 10.1245/ASO.2003.03.085.
- [35] G. M. Newstead, "MR Imaging of Ductal Carcinoma In Situ," *Magn. Reson. Imaging Clin. N. Am.*, vol. 18, no. 2, pp. 225–240, 2010, doi: 10.1016/j.mric.2010.02.004.

- [36] A. Baur *et al.*, “Breast MRI of pure ductal carcinoma in situ: Sensitivity of diagnosis and influence of lesion characteristics,” *Eur. J. Radiol.*, vol. 82, no. 10, pp. 1731–1737, 2013, doi: 10.1016/j.ejrad.2013.05.002.
- [37] L. J. Esserman *et al.*, “Magnetic Resonance Imaging Captures the Biology of Ductal Carcinoma In Situ Conclusion—The heterogeneous presentation of DCIS on MRI reflects underlying histopathologic differences,” *J Clin Oncol J Clin Oncol. Oct.*, vol. 1, no. 2428, pp. 4603–4610, 2006, doi: 10.1200/JCO.2005.04.5518.Magnetic.
- [38] C. K. Kuhl *et al.*, “MRI for diagnosis of pure ductal carcinoma in situ: a prospective observational study,” *Lancet (London, England)*, vol. 370, no. 9586, pp. 485–92, Aug. 2007, doi: 10.1016/S0140-6736(07)61232-X.
- [39] A. Fancellu, R. M. Turner, J. M. Dixon, A. Pinna, P. Cottu, and N. Houssami, “Meta-analysis of the effect of preoperative breast MRI on the surgical management of ductal carcinoma in situ,” *Br. J. Surg.*, vol. 102, no. 8, pp. 883–893, 2015, doi: 10.1002/bjs.9797.
- [40] L. C. Wang, M. Sullivan, H. Du, M. I. Feldman, and E. B. Mendelson, “Us appearance of ductal carcinoma in situ,” *Radiographics*, vol. 33, no. 1, pp. 213–228, 2013, doi: 10.1148/rg.331125092.
- [41] H. J. Moon, E. K. Kim, M. J. Kim, J. H. Yoon, and V. Y. Park, “Comparison of Clinical and Pathologic Characteristics of Ductal Carcinoma in Situ Detected on Mammography versus Ultrasound Only in Asymptomatic Patients,” *Ultrasound Med. Biol.*, vol. 45, no. 1, pp. 68–77, 2019, doi: 10.1016/j.ultrasmedbio.2018.09.003.
- [42] T. Watanabe *et al.*, “Ultrasound Image Classification of Ductal Carcinoma In Situ (DCIS) of the Breast: Analysis of 705 DCIS Lesions,” *Ultrasound Med. Biol.*, vol. 43, no. 5, pp. 918–925, 2017, doi: 10.1016/j.ultrasmedbio.2017.01.008.
- [43] L. G. Wilke *et al.*, “Repeat Surgery After Breast Conservation for the Treatment of Stage 0 to II Breast Carcinoma A Report From the National Cancer Data Base, 2004-2010,” vol. 52792, no. 12, pp. 1296–1305, 2014, doi: 10.1001/jamasurg.2014.926.
- [44] E. R. Fisher *et al.*, “Pathologic findings from the National Surgical Adjuvant Breast Project (NSABP) eight-year update of Protocol B-17: intraductal carcinoma,” *Cancer*, vol. 86, no. 3, pp. 429–38, Aug. 1999, doi: 10.1002/(sici)1097-0142(19990801)86:3<429::aid-cnrc11>3.0.co;2-y.
- [45] S. F. Shaitelman *et al.*, “Long-term outcome in patients with ductal carcinoma in situ treated with breast-conserving therapy: Implications for optimal follow-up strategies,” *Int. J. Radiat. Oncol. Biol. Phys.*, vol. 83, no. 3, pp. e305–e312, 2012, doi: 10.1016/j.ijrobp.2011.12.092.

- [46] R. J. Jackman *et al.*, "Stereotactic breast biopsy of nonpalpable lesions: Determinants of ductal carcinoma in situ underestimation rates," *Radiology*, vol. 218, no. 2, pp. 497–502, 2001, doi: 10.1148/radiology.218.2.r01fe35497.
- [47] A. A. Renshaw, "Predicting invasion in the excision specimen from breast core needle biopsy specimens with only ductal carcinoma in situ.," *Arch. Pathol. Lab. Med.*, vol. 126, no. 1, pp. 39–41, Jan. 2002, doi: 10.1043/0003-9985(2002)126<0039:PIITES>2.0.CO;2.
- [48] L. E. Hoorntje, M. E. I. Schipper, P. H. M. Peeters, F. Bellot, R. K. Storm, and I. H. M. Borel Rinkes, "The finding of invasive cancer after a preoperative diagnosis of ductal carcinoma-in-situ: causes of ductal carcinoma-in-situ underestimates with stereotactic 14-gauge needle biopsy.," *Ann. Surg. Oncol.*, vol. 10, no. 7, pp. 748–753, Aug. 2003, doi: 10.1245/aso.2003.11.011.
- [49] T. W. F. Yen *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.*, vol. 200, no. 4, pp. 516–526, Apr. 2005, doi: 10.1016/j.jamcollsurg.2004.11.012.
- [50] E. A. Mittendorf, C. A. Arciero, V. Gutchell, J. Hooke, and C. D. Shriver, "Core biopsy diagnosis of ductal carcinoma in situ: an indication for sentinel lymph node biopsy.," *Curr. Surg.*, vol. 62, no. 2, pp. 253–257, 2005, doi: 10.1016/j.cursur.2004.09.011.
- [51] C. Wilkie, L. White, E. Dupont, A. Cantor, and C. E. Cox, "An update of sentinel lymph node mapping in patients with ductal carcinoma in situ.," *Am. J. Surg.*, vol. 190, no. 4, pp. 563–566, Oct. 2005, doi: 10.1016/j.amjsurg.2005.06.011.
- [52] A. Goyal, A. Douglas-Jones, I. Monypenny, H. Sweetland, G. Stevens, and R. E. Mansel, "Is there a role of sentinel lymph node biopsy in ductal carcinoma in situ?: analysis of 587 cases.," *Breast Cancer Res. Treat.*, vol. 98, no. 3, pp. 311–314, Aug. 2006, doi: 10.1007/s10549-006-9167-2.
- [53] L. Huo, N. Sneige, K. K. Hunt, C. T. Albarracin, A. Lopez, and E. Resetskova, "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*, vol. 107, no. 8, pp. 1760–1768, Oct. 2006, doi: 10.1002/cncr.22216.
- [54] T. Miyake *et al.*, "Indication for sentinel lymph node biopsy for breast cancer when core biopsy shows ductal carcinoma in situ.," *Am. J. Surg.*, vol. 202, no. 1, pp. 59–65, Jul. 2011, doi: 10.1016/j.amjsurg.2010.09.032.
- [55] A. Y. Park, H. M. Gweon, E. J. Son, M. Yoo, J.-A. Kim, and J. H. Youk, "Ductal carcinoma

- in situ diagnosed at US-guided 14-gauge core-needle biopsy for breast mass: preoperative predictors of invasive breast cancer.," *Eur. J. Radiol.*, vol. 83, no. 4, pp. 654–659, Apr. 2014, doi: 10.1016/j.ejrad.2014.01.010.
- [56] J. W. Jakub *et al.*, "A Validated Nomogram to Predict Upstaging of Ductal Carcinoma in Situ to Invasive Disease," *Ann. Surg. Oncol.*, vol. 24, no. 10, pp. 2915–2924, 2017, doi: 10.1245/s10434-017-5927-y.
- [57] S. Y. Wang *et al.*, "Network meta-analysis of margin threshold for women with ductal carcinoma in situ," *J. Natl. Cancer Inst.*, vol. 104, no. 7, pp. 507–516, 2012, doi: 10.1093/jnci/djs142.
- [58] M. R. Kell, C. Dunne, J. P. Burke, and M. Morrow, "Effect of margin status on local recurrence after breast conservation and radiation therapy for ductal carcinoma in situ," *J. Clin. Oncol.*, vol. 27, no. 10, pp. 1615–1620, 2009, doi: 10.1200/JCO.2008.17.5182.
- [59] M. Morrow *et al.*, "Society of Surgical Oncology–American Society for Radiation Oncology–American Society of Clinical Oncology Consensus Guideline on Margins for Breast-Conserving Surgery with Whole-Breast Irradiation in Ductal Carcinoma In Situ," *Ann. Surg. Oncol.*, vol. 23, no. 12, pp. 3801–3810, 2016, doi: 10.1245/s10434-016-5449-z.
- [60] A. B. Tadros *et al.*, "Ductal Carcinoma In Situ and Margins <2 mm: Contemporary Outcomes With Breast Conservation.," *Ann. Surg.*, vol. 269, no. 1, pp. 150–157, 2019, doi: 10.1097/SLA.0000000000002439.
- [61] I. L. Wapnir *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.*, vol. 103, no. 6, pp. 478–488, 2011, doi: 10.1093/jnci/djr027.
- [62] N. Bijker *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 an," *J. Clin. Oncol. Off. J. Am. Soc. Clin. Oncol.*, vol. 24, no. 21, pp. 3381–3387, Jul. 2006, doi: 10.1200/JCO.2006.06.1366.
- [63] M. J. Silverstein, "The University of Southern California/Van Nuys prognostic index for ductal carcinoma in situ of the breast," *Am. J. Surg.*, vol. 186, no. 4, pp. 337–343, 2003, doi: 10.1016/S0002-9610(03)00265-4.
- [64] C. Martínez-Pérez *et al.*, "Current treatment trends and the need for better predictive tools in the management of ductal carcinoma in situ of the breast," *Cancer Treat. Rev.*, vol. 55, pp. 163–172, 2017, doi: 10.1016/j.ctrv.2017.03.009.

- [65] E. R. Fisher, S. Anderson, C. Redmond, and B. Fisher, "Pathologic findings from the National Surgical Adjuvant Breast Project protocol B-06. 10-year pathologic and clinical prognostic discriminants.," *Cancer*, vol. 71, no. 8, pp. 2507–2514, Apr. 1993, doi: 10.1002/1097-0142(19930415)71:8<2507::aid-cnrcr2820710813>3.0.co;2-0.
- [66] J. Cuzick *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.*, vol. 12, no. 1, pp. 21–29, Jan. 2011, doi: 10.1016/S1470-2045(10)70266-7.
- [67] L. Holmberg *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. Off. J. Am. Soc. Clin. Oncol.*, vol. 26, no. 8, pp. 1247–1252, Mar. 2008, doi: 10.1200/JCO.2007.12.7969.
- [68] N. Davidson *et al.*, "Overview of the randomized trials of radiotherapy in ductal carcinoma in situ of the breast," *J. Natl. Cancer Inst. - Monogr.*, vol. 41, no. 41, pp. 162–177, 2010, doi: 10.1093/jncimonographs/lgq039.
- [69] W. J. Gradishar *et al.*, "Clinical practice guidelines in oncology," *JNCCN J. Natl. Compr. Cancer Netw.*, vol. 16, no. 3, pp. 310–320, 2018, doi: 10.6004/jnccn.2018.0012.
- [70] D. C. Allred *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.*, vol. 30, no. 12, pp. 1268–1273, 2012, doi: 10.1200/JCO.2010.34.0141.
- [71] J. F. Forbes *et al.*, "Anastrozole versus tamoxifen for the prevention of locoregional and contralateral breast cancer in postmenopausal women with locally excised ductal carcinoma in situ (IBIS-II DCIS): A double-blind, randomised controlled trial," *Lancet*, vol. 387, no. 10021, pp. 866–873, 2016, doi: 10.1016/S0140-6736(15)01129-0.
- [72] R. G. Margolese *et al.*, "Primary results, NRG Oncology/NSABP B-35: A clinical trial of anastrozole (A) versus tamoxifen (tam) in postmenopausal patients with DCIS undergoing lumpectomy plus radiotherapy.," *J. Clin. Oncol.*, vol. 33, no. 18_suppl, pp. LBA500–LBA500, 2015, doi: 10.1200/jco.2015.33.18_suppl.lba500.
- [73] A. M. J. Bluekens, R. Holland, N. Karssemeijer, M. J. M. Broeders, and G. J. den Heeten, "Comparison of digital screening mammography and screen-film mammography in the early detection of clinically relevant cancers: a multicenter study.," *Radiology*, vol. 265, no. 3, pp. 707–714, Dec. 2012, doi: 10.1148/radiol.12111461.
- [74] S. W. Duffy *et al.*, "Screen detection of ductal carcinoma in situ and subsequent incidence of invasive interval breast cancers: A retrospective population-based study," *Lancet Oncol.*, vol. 17, no. 1, pp. 109–114, 2016, doi: 10.1016/S1470-2045(15)00446-5.

- [75] Y. Sagara *et al.*, "Survival Benefit of Breast Surgery for Low-Grade Ductal Carcinoma In Situ: A Population-Based Cohort Study.," *JAMA Surg.*, vol. 150, no. 8, pp. 739–745, Aug. 2015, doi: 10.1001/jamasurg.2015.0876.
- [76] E. S. Hwang *et al.*, "The COMET (Comparison of Operative versus Monitoring and Endocrine Therapy) trial: a phase III randomised controlled clinical trial for low-risk ductal carcinoma in situ (DCIS)," *BMJ Open*, vol. 9, no. 3, p. e026797, 2019, doi: 10.1136/bmjopen-2018-026797.
- [77] M. Pilewskie, M. Stempel, H. Rosenfeld, A. Eaton, K. J. Van Zee, and M. Morrow, "Do LORIS Trial Eligibility Criteria Identify a Ductal Carcinoma In Situ Patient Population at Low Risk of Upgrade to Invasive Carcinoma?," *Ann. Surg. Oncol.*, vol. 23, no. 11, pp. 3487–3493, Oct. 2016, doi: 10.1245/s10434-016-5268-2.
- [78] L. E. Elshof *et al.*, "Feasibility of a prospective, randomised, open-label, international multicentre, phase III, non-inferiority trial to assess the safety of active surveillance for low risk ductal carcinoma in situ - The LORD study," *Eur. J. Cancer*, vol. 51, no. 12, pp. 1497–1510, 2015, doi: 10.1016/j.ejca.2015.05.008.
- [79] L. J. Grimm, M. D. Ryser, A. Partridge, J. Thomas, and E. S. Hwang, "DCIS : implications for active surveillance trials," vol. 24, no. 12, pp. 3534–3540, 2019, doi: 10.1245/s10434-017-6018-9.Surgical.
- [80] R. Hilf, J. L. Wittliff, W. D. Rector, E. D. Savlov, T. C. Hall, and R. A. Orlando, "Studies on certain cytoplasmic enzymes and specific estrogen receptors in human breast cancer and in nonmalignant diseases of the breast.," *Cancer Res.*, vol. 33, no. 9, pp. 2054–2062, Sep. 1973.
- [81] L. G. Skinner, "Progesterone Receptors in Normal and Neoplastic Tissues—Progress in Cancer Research and Therapy, Vol. 4.," *British Journal of Cancer*, vol. 38, no. 1. pp. 203–204, Jul. 1978.
- [82] Y. Yamada *et al.*, "Association of elevated expression of the c-erbB-2 protein with spread of breast cancer.," *Jpn. J. Cancer Res.*, vol. 80, no. 12, pp. 1192–1198, Dec. 1989, doi: 10.1111/j.1349-7006.1989.tb01654.x.
- [83] V. Kuenen-Boumeester, T. H. Van Der Kwast, H. A. Van Laarhoven, and S. C. Henzen-Logmans, "Ki-67 staining in histological subtypes of breast carcinoma and fine needle aspiration smears.," *J. Clin. Pathol.*, vol. 44, no. 3, pp. 208–210, Mar. 1991, doi: 10.1136/jcp.44.3.208.
- [84] C. M. Perou *et al.*, "Molecular portraits of human breast tumours," *Nature*, vol. 406, no. 6797, pp. 747–752, 2000, doi: 10.1038/35021093.
- [85] A. Goldhirsch *et al.*, "Personalizing the treatment of women with early breast cancer:

- Highlights of the st gallen international expert consensus on the primary therapy of early breast Cancer 2013," *Ann. Oncol.*, vol. 24, no. 9, pp. 2206–2223, 2013, doi: 10.1093/annonc/mdt303.
- [86] M. Lazzeroni *et al.*, "Tailoring treatment for ductal intraepithelial neoplasia of the breast according to Ki-67 and molecular phenotype," *Br. J. Cancer*, vol. 108, no. 8, pp. 1593–1601, 2013, doi: 10.1038/bjc.2013.147.
- [87] K. Kerlikowske *et al.*, "Biomarker expression and risk of subsequent tumors after initial ductal carcinoma in situ diagnosis," *J. Natl. Cancer Inst.*, vol. 102, no. 9, pp. 627–637, 2010, doi: 10.1093/jnci/djq101.
- [88] S. A. Lari and H. M. Kuerer, "Biological markers in DCIS and risk of breast recurrence: A systematic review," *J. Cancer*, vol. 2, no. 1, pp. 232–261, 2011, doi: 10.7150/jca.2.232.
- [89] G. Curigliano *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.*, vol. 26, no. 4, pp. 682–687, 2015, doi: 10.1093/annonc/mdv013.
- [90] S. Nofech-Mozes *et al.*, "Biological markers predictive of invasive recurrence in DCIS," *Clin. Med. Oncol.*, vol. 2, no. 416, pp. 7–18, 2008, doi: 10.1177/117955490800200202.
- [91] P. Di Cesare *et al.*, "The Relationships between HER2 Overexpression and DCIS Characteristics," *Breast J.*, vol. 23, no. 3, pp. 307–314, May 2017, doi: 10.1111/tbj.12735.
- [92] E. Rakovitch *et al.*, "HER2/neu and Ki-67 expression predict non-invasive recurrence following breast-conserving therapy for ductal carcinoma in situ," *Br. J. Cancer*, vol. 106, no. 6, pp. 1160–1165, 2012, doi: 10.1038/bjc.2012.41.
- [93] S. Takahashi, A. A. Thike, V. C. Y. Koh, H. Sasano, and P. H. Tan, "Triple-negative and HER2 positive ductal carcinoma in situ of the breast: characteristics, behavior, and biomarker profile," *Virchows Arch.*, vol. 473, no. 3, pp. 275–283, 2018, doi: 10.1007/s00428-018-2416-z.
- [94] N. Poulakaki *et al.*, "Hormonal receptor status, Ki-67 and HER2 expression: Prognostic value in the recurrence of ductal carcinoma in situ of the breast?," *The Breast*, vol. 25, pp. 57–61, 2016, doi: 10.1016/j.breast.2015.10.007.
- [95] M. Y. Kim, H. S. Kim, N. Choi, J. H. Yang, Y. B. Yoo, and K. S. Park, "Screening mammography-detected ductal carcinoma in situ: Mammographic features based on breast cancer subtypes," *Clin. Imaging*, vol. 39, no. 6, pp. 983–986, 2015, doi: 10.1016/j.clinimag.2015.06.006.
- [96] M. S. Bae *et al.*, "Mammographic features of calcifications in DCIS: Correlation with oestrogen receptor and human epidermal growth factor receptor 2 status," *Eur. Radiol.*,

- vol. 23, no. 8, pp. 2072–2078, 2013, doi: 10.1007/s00330-013-2827-9.
- [97] E. J. Groen *et al.*, “Finding the balance between over- and under-treatment of ductal carcinoma in situ (DCIS),” *Breast*, vol. 31, pp. 274–283, 2017, doi: 10.1016/j.breast.2016.09.001.
- [98] K. E. Williams *et al.*, “Molecular phenotypes of DCIS predict overall and invasive recurrence,” *Ann. Oncol.*, vol. 26, no. 5, pp. 1019–1025, 2015, doi: 10.1093/annonc/mdv062.
- [99] K. H. Allison *et al.*, “Estrogen and Progesterone Receptor Testing in Breast Cancer: ASCO/CAP Guideline Update,” *J. Clin. Oncol. Off. J. Am. Soc. Clin. Oncol.*, vol. 38, no. 12, pp. 1346–1366, Apr. 2020, doi: 10.1200/JCO.19.02309.
- [100] A. C. Wolff *et al.*, “Human Epidermal Growth Factor Receptor 2 Testing in Breast Cancer: American Society of Clinical Oncology/College of American Pathologists Clinical Practice Guideline Focused Update,” *J. Clin. Oncol. Off. J. Am. Soc. Clin. Oncol.*, vol. 36, no. 20, pp. 2105–2122, Jul. 2018, doi: 10.1200/JCO.2018.77.8738.
- [101] J. Palacios Calvo *et al.*, “Consensus statement on biomarkers in breast cancer by the Spanish Society of Pathology and the Spanish Society of Medical Oncology,” *Rev. Esp. Patol.*, vol. 51, no. 2, pp. 97–109, 2018, doi: 10.1016/j.patol.2017.12.002.
- [102] R. K. N. Radha, “Histopathology and Prognostic Indices of Carcinoma Breast with Special Reference to p53 Marker,” *J. Clin. DIAGNOSTIC Res.*, 2014, doi: 10.7860/JCDR/2014/9114.4609.
- [103] R. Erber and A. Hartmann, “Histology of Luminal Breast Cancer,” *Breast Care*, vol. 15, no. 4, pp. 327–336, 2020, doi: 10.1159/000509025.
- [104] Y. A. Masannat *et al.*, “Multifocal and multicentric breast cancer, is it time to think again?,” *Ann. R. Coll. Surg. Engl.*, vol. 102, no. 1, pp. 62–66, Jan. 2020, doi: 10.1308/rcsann.2019.0109.
- [105] M. Vernet-Tomas *et al.*, “Mammographic extent of microcalcifications and oestrogen receptor expression affect preoperative breast carcinoma in situ size estimation,” *Breast Cancer*, vol. 24, no. 3, pp. 466–472, 2017, doi: 10.1007/s12282-016-0729-9.
- [106] T. K. Koo and M. Y. Li, “A Guideline of Selecting and Reporting Intraclass Correlation Coefficients for Reliability Research,” *J. Chiropr. Med.*, vol. 15, no. 2, pp. 155–163, Jun. 2016, doi: 10.1016/j.jcm.2016.02.012.
- [107] K. J. Van Zee, P. Subhedar, C. Olcese, S. Patil, and M. Morrow, “Relationship Between Margin Width and Recurrence of Ductal Carcinoma In Situ,” *Ann. Surg.*, vol. 262, no. 4, pp. 623–631, Oct. 2015, doi: 10.1097/SLA.0000000000001454.
- [108] Y. Liu *et al.*, “Ductal Carcinoma in Situ of the Breast: Perspectives on Tumor Subtype

- and Treatment," *Biomed Res. Int.*, vol. 2020, 2020, doi: 10.1155/2020/7251431.
- [109] S. C. Doebar *et al.*, "Extent of ductal carcinoma in situ according to breast cancer subtypes: a population-based cohort study," *Breast Cancer Res. Treat.*, vol. 158, no. 1, pp. 179–187, 2016, doi: 10.1007/s10549-016-3862-4.
- [110] L. Hayward, R. S. Oeppen, A. V. Grima, G. T. Royle, C. M. Rubin, and R. I. Cutress, "The influence of clinicopathological features on the predictive accuracy of conventional breast imaging in determining the extent of screen-detected highgrade pure ductal carcinoma in situ," *Ann. R. Coll. Surg. Engl.*, vol. 93, no. 5, pp. 385–390, 2011, doi: 10.1308/003588411X579829.
- [111] A. Mamtani *et al.*, "Impact of Age on Locoregional and Distant Recurrence After Mastectomy for Ductal Carcinoma In Situ With or Without Microinvasion.," *Ann. Surg. Oncol.*, vol. 26, no. 13, pp. 4264–4271, Dec. 2019, doi: 10.1245/s10434-019-07693-1.
- [112] T. Shamliyan, S. Y. Wang, B. A. Virnig, T. M. Tuttle, and R. L. Kane, "Association between patient and tumor characteristics with clinical outcomes in women with ductal carcinoma in situ," *J. Natl. Cancer Inst. - Monogr.*, no. 41, pp. 121–129, 2010, doi: 10.1093/jncimonographs/lgq034.
- [113] C. H. M. van Deurzen, "Predictors of Surgical Margin Following Breast-Conserving Surgery: A Large Population-Based Cohort Study," *Ann. Surg. Oncol.*, vol. 23, pp. 627–633, 2016, doi: 10.1245/s10434-016-5532-5.
- [114] E. Rakovitch *et al.*, "Significance of multifocality in ductal carcinoma in situ: outcomes of women treated with breast-conserving therapy.," *J. Clin. Oncol. Off. J. Am. Soc. Clin. Oncol.*, vol. 25, no. 35, pp. 5591–5596, Dec. 2007, doi: 10.1200/JCO.2007.11.4686.
- [115] W. F. Anderson and K. C. Chu, "Ductal carcinoma in situ of the breast.," *The New England journal of medicine*, vol. 351, no. 4. United States, pp. 399–402, Jul. 2004.
- [116] W. Zhou *et al.*, "Molecular subtypes in ductal carcinoma in situ of the breast and their relation to prognosis: A population-based cohort study," *BMC Cancer*, vol. 13, 2013, doi: 10.1186/1471-2407-13-512.
- [117] P. Meijnen, J. L. Peterse, N. Antonini, E. J. T. Rutgers, and M. J. van de Vijver, "Immunohistochemical categorisation of ductal carcinoma in situ of the breast.," *Br. J. Cancer*, vol. 98, no. 1, pp. 137–142, Jan. 2008, doi: 10.1038/sj.bjc.6604112.
- [118] T. Tot, "Early (<10 mm) HER2-Positive Invasive Breast Carcinomas are Associated with Extensive Diffuse High-Grade DCIS: Implications for Preoperative Mapping, Extent of Surgical Intervention, and Disease-Free Survival.," *Ann. Surg. Oncol.*, vol. 22, no. 8, pp. 2532–2539, Aug. 2015, doi: 10.1245/s10434-015-4367-9.
- [119] K. D. Voduc, M. C. U. Cheang, S. Tyldesley, K. Gelmon, T. O. Nielsen, and H. Kennecke,

- “Breast cancer subtypes and the risk of local and regional relapse.,” *J. Clin. Oncol. Off. J. Am. Soc. Clin. Oncol.*, vol. 28, no. 10, pp. 1684–1691, Apr. 2010, doi: 10.1200/JCO.2009.24.9284.
- [120] H. Jia *et al.*, “HER-2 positive breast cancer is associated with an increased risk of positive cavity margins after initial lumpectomy.,” *World J. Surg. Oncol.*, vol. 12, p. 289, Sep. 2014, doi: 10.1186/1477-7819-12-289.
- [121] S. H. Baek, W. J. Choi, J. H. Cha, H. H. Kim, H. J. Shin, and E. Y. Chae, “Comparison of mammography, ultrasound, and MRI in size assessment of ductal carcinoma in situ with histopathologic correlation,” *Acta radiol.*, vol. 58, no. 12, pp. 1434–1441, 2017, doi: 10.1177/0284185117698860.
- [122] F. Proulx *et al.*, “Value of pre-operative breast MRI for the size assessment of ductal carcinoma in situ,” *Br. J. Radiol.*, vol. 89, no. 1058, 2016, doi: 10.1259/bjr.20150543.
- [123] M. Van Goethem *et al.*, “MR mammography in the pre-operative staging of breast cancer in patients with dense breast tissue: comparison with mammography and ultrasound.,” *Eur. Radiol.*, vol. 14, no. 5, pp. 809–816, May 2004, doi: 10.1007/s00330-003-2146-7.
- [124] R. Holland and J. H. Hendriks, “Microcalcifications associated with ductal carcinoma in situ: mammographic-pathologic correlation.,” *Semin. Diagn. Pathol.*, vol. 11, no. 3, pp. 181–192, Aug. 1994.
- [125] I. V. Gruber *et al.*, “Measurement of tumour size with mammography, sonography and magnetic resonance imaging as compared to histological tumour size in primary breast cancer,” *BMC Cancer*, vol. 13, no. 1, p. 1, 2013, doi: 10.1186/1471-2407-13-328.
- [126] S. S. Badve and Y. Gökmen-Polar, “Ductal carcinoma in situ of breast: update 2019,” *Pathology*, vol. 51, no. 6, pp. 563–569, Oct. 2019, doi: 10.1016/j.pathol.2019.07.005.
- [127] E. Provenzano, J. L. Hopper, G. G. Giles, G. Marr, D. J. Venter, and J. E. Armes, “Biological markers that predict clinical recurrence in ductal carcinoma in situ of the breast.,” *Eur. J. Cancer*, vol. 39, no. 5, pp. 622–630, Mar. 2003, doi: 10.1016/s0959-8049(02)00666-4.
- [128] S. Roka *et al.*, “High nuclear grade and negative estrogen receptor are significant risk factors for recurrence in DCIS.,” *Eur. J. Surg. Oncol. J. Eur. Soc. Surg. Oncol. Br. Assoc. Surg. Oncol.*, vol. 30, no. 3, pp. 243–247, Apr. 2004, doi: 10.1016/j.ejso.2003.11.004.
- [129] O. K. Daniel, S. M. Lim, J. H. Kim, H. S. Park, S. Park, and S. Il Kim, “Preoperative prediction of the size of pure ductal carcinoma in situ using three imaging modalities as compared to histopathological size: does magnetic resonance imaging add value?,” *Breast Cancer Res. Treat.*, vol. 164, no. 2, pp. 437–444, 2017, doi: 10.1007/s10549-017-

4252-2.

- [130] M. Pilewskie *et al.*, "Perioperative Breast MRI Is Not Associated with Lower Locoregional Recurrence Rates in DCIS Patients Treated With or Without Radiation," *Ann. Surg. Oncol.*, vol. 21, no. 5, pp. 1552–1560, May 2014, doi: 10.1245/s10434-013-3424-5.
- [131] K. Itakura *et al.*, "The Impact of Preoperative Magnetic Resonance Imaging on Surgical Treatment and Outcomes for Ductal Carcinoma In Situ," *Clin. Breast Cancer*, vol. 11, no. 1, pp. 33–38, Feb. 2011, doi: 10.3816/CBC.2011.n.006.
- [132] H. Liu, H. Zhan, D. Sun, and Y. Zhang, "Comparison of BSGI, MRI, mammography, and ultrasound for the diagnosis of breast lesions and their correlations with specific molecular subtypes in Chinese women," *BMC Med. Imaging*, vol. 20, no. 1, pp. 1–10, 2020, doi: 10.1186/s12880-020-00497-w.
- [133] T. J. Hieken, J. Harrison, J. Herreros, and J. M. Velasco, "Correlating sonography, mammography, and pathology in the assessment of breast cancer size.," *Am. J. Surg.*, vol. 182, no. 4, pp. 351–354, Oct. 2001, doi: 10.1016/s0002-9610(01)00726-7.
- [134] A. M. Bosch *et al.*, "Preoperative estimation of the pathological breast tumour size by physical examination, mammography and ultrasound: a prospective study on 105 invasive tumours.," *Eur. J. Radiol.*, vol. 48, no. 3, pp. 285–292, Dec. 2003, doi: 10.1016/s0720-048x(03)00081-0.
- [135] L. J. Solin, "Management of Ductal Carcinoma In Situ (DCIS) of the Breast: Present Approaches and Future Directions.," *Curr. Oncol. Rep.*, vol. 21, no. 4, p. 33, Mar. 2019, doi: 10.1007/s11912-019-0777-3.
- [136] B. Fisher *et al.*, "Tamoxifen in treatment of intraductal breast cancer: National Surgical Adjuvant Breast and Bowel Project B-24 randomised controlled trial.," *Lancet (London, England)*, vol. 353, no. 9169, pp. 1993–2000, Jun. 1999, doi: 10.1016/S0140-6736(99)05036-9.

ÍNDICE DE TABLAS

Tabla 1. Entidades de carcinoma in situ tabuladas en ediciones consecutivas Clasificación de la OMS de tumores de mama	7
Tabla 2. Grado Nuclear del Carcinoma In Situ	7
Tabla 3. Características mamográficas y su correlación con aspectos anatomo-patológicos....	17
Tabla 4. Factores predictores de la presencia de componente invasivo en pacientes con diagnóstico preoperatorio de carcinoma ductal in situ	24
Tabla 5. Resumen de los ensayos en curso sobre vigilancia activa del CDIS	31
Tabla 6. Definición inmunohistoquímica de los subtipos intrínsecos del cáncer de mama	34
Tabla 7. Resumen de los antecedentes clínicos recogidos	47
Tabla 8. Resumen de las pruebas de imagen realizadas.....	48
Tabla 9. Resumen de las características anatomo-patológicas de la muestra	50
Tabla 10. Resumen de datos sobre el tratamiento realizado	52
Tabla 11. Análisis univariado de la extensión del CDIS en función de factores clínicos y anatomo-patológicos	55
Tabla 12. Análisis univariado de la focalidad del CDIS en función de factores clínicos y asociados al diagnóstico.....	58
Tabla 13. Análisis univariado de la focalidad del CDIS en función de factores anatomo-patológicos	60
Tabla 14. Análisis multivariado de la extensión de la lesión y el riesgo de multifocalidad y/o multicentricidad.	61
Tabla 15. Tamaño estimado por RM en función de la estimación por mamografía y ecografía	66
Tabla 16. Análisis univariado de la visibilidad del CDIS por mamografía y el tipo de imagen descrita en función de factores anatomo-patológicos	69
Tabla 17. Análisis univariado de la estimación del tamaño del CDIS por mamografía en función de factores clínicos.....	71
Tabla 18. Análisis univariado de la estimación del tamaño del CDIS por mamografía en función de factores anatomo-patológicos	73
Tabla 19. Análisis multivariado del rendimiento de la mamografía	74
Tabla 20. Análisis univariado de la visibilidad del CDIS por ecografía en función de factores anatomo-patológicos	77
Tabla 21. Análisis univariado de la estimación del tamaño del CDIS por ecografía en función de factores anatomo-patológicos	78
Tabla 22. Análisis multivariado del rendimiento de la ecografía para la estimación del tamaño del CDIS	79
Tabla 23. Análisis univariado de la visibilidad y estimación del tamaño del CDIS por resonancia magnética en función de factores anatomo-patológicos	81
Tabla 24. Análisis univariado de la presencia de recidiva de forma global en función de factores clínicos.....	84
Tabla 25. Análisis de supervivencia libre de recidiva de forma global en función de factores clínicos.....	87
Tabla 26. Análisis univariado de la presencia de recidiva de forma global en función de factores anatomo-patológicos	88
Tabla 27. Análisis de supervivencia libre de recidiva de forma global en función de factores anatomo-patológicos	90

Tabla 28. Análisis univariado de la presencia de recidiva en forma de carcinoma in situ en función de factores clínicos.....	92
Tabla 29. Análisis de supervivencia libre de recidiva de forma de carcinoma in situ en función de factores clínicos.....	93
Tabla 30. Análisis univariado de la presencia de recidiva en forma de carcinoma infiltrante en función de factores clínicos.....	94
Tabla 31. Análisis de supervivencia libre de recidiva de forma de carcinoma infiltrante en función de factores clínicos.....	95
Tabla 32. Análisis univariado de la presencia de recidiva en forma de carcinoma in situ en función de factores anatomo-patológicos	97
Tabla 33. Análisis de supervivencia libre de recidiva de forma de carcinoma in situ en función de factores anatomo-patológicos	98
Tabla 34. Análisis univariado de la presencia de recidiva en forma de carcinoma infiltrante en función de factores anatomo-patológicos	99
Tabla 35. Análisis de supervivencia libre de recidiva en forma de carcinoma infiltrante en función de factores anatomo-patológicos	100
Tabla 36. Análisis univariado de la presencia de recidiva en la mama homolateral función de factores clínicos.....	102
Tabla 37. Análisis de supervivencia libre de recidiva en la mama homolateral en función de factores clínicos.....	103
Tabla 38. Análisis univariado de la presencia de recidiva en la mama homolateral función de factores anatomo-patológicos	104
Tabla 39. Análisis de supervivencia libre de recidiva en la mama homolateral en función de factores anatomo-patológicos	105
Tabla 40. Análisis univariado de la presencia de recidiva en la mama contralateral función de factores clínicos.....	106
Tabla 41. Análisis de supervivencia libre de recidiva en la mama contralateral en función de factores clínicos.....	107
Tabla 42. Análisis univariado de la presencia de recidiva en la mama contralateral función de factores anatomo-patológicos	108
Tabla 43. Análisis de supervivencia libre de recidiva en la mama contralateral en función de factores anatomo-patológicos	109

ÍNDICE DE ILUSTRACIONES

Ilustración 1. Estructura de la glándula mamaria femenina.....	4
Ilustración 2. Unidad ductolobulillar terminal (UDLT).....	5
Ilustración 3. Presentaciones mamográficas del CDIS de alto grado	17
Ilustración 4. Ejemplo presentación de CDIS por RM y mamografía.....	19
Ilustración 5. Ejemplo presentación de CDIS por RM y mamografía.....	20
Ilustración 7. Apariencia del CDIS por ecografía.....	21

ÍNDICE DE GRÁFICOS

Gráfico 1. Tendencia de la Incidencia estandarizada por edad del Cáncer de Mama según el estadio al diagnóstico, Estados Unidos, 1963–2013.....	10
Gráfico 2. Tasa de Incidencia específica por edad para Carcinoma in situ y Cáncer invasor de la mama, 2007 a 2011.....	11
Gráfico 3. Supervivencia a 20 años tras el diagnóstico de Carcinoma Ductal In Situ (DCIS) por etnia	14
Gráfico 4. Supervivencia a 20 años tras el diagnóstico de Carcinoma Ductal In Situ (DCIS) por estado del receptor estrogénico (ER).....	14
Gráfico 5. Reclutamiento del estudio	46
Gráfico 6. Distribución de la muestra en los distintos inmunofenotipos	51
Gráfico 7. Presencia y tipo de recidiva.....	53
Gráfico 8. Diagrama de regresión lineal: estimación del tamaño del CDIS por mamografía en función de la extensión anatómo-patológica.....	62
Gráfico 9. Método de Bland-Altman: evaluación de la concordancia de medidas entre la mamografía y el estudio anatómo-patológico.....	63
Gráfico 10. Diagrama de regresión lineal: estimación del tamaño del CDIS por ecografía en función de la extensión anatómo-patológica.....	64
Gráfico 11. Método de Bland-Altman: evaluación de la concordancia de medidas entre la ecografía y el estudio anatómo-patológico	64
Gráfico 12. Diagrama de regresión lineal: estimación del tamaño del CDIS por RM en función de la extensión anatómo-patológica.....	65
Gráfico 13. Método de Bland-Altman: evaluación de la concordancia de medidas entre la RM y el estudio anatómo-patológico	66
Gráfico 14. Supervivencia libre de recidiva según procedencia del diagnóstico	85
Gráfico 15. Supervivencia libre de recidiva según la estimación del tamaño por mamografía ..	86

ÍNDICE DE ABREVIATURAS

BAG: Biopsia con Aguja Gruesa

BSGC: Biopsia Selectiva del Ganglio Centinela

CCI: Coeficiente de correlación intraclase

CCM: programa de Cribado del Cáncer de Mama por mamografía

CDI: Carcinoma Ductal Invasor

CDIS: Carcinoma Ductal in situ

CLIS: Carcinoma Lobulillar in situ

Her 2: *Human epidermal growth factor receptor 2*

HR: Hazard Ratio

HT: Hormonoterapia

IF: Inmunofenotipo

IHQ: Inmunohistoquímico

NCCN: *National Comprehensive Cancer Network*

OMS: Organización Mundial de la Salud

OR: Odds Ratio

RDT: Radioterapia

RE: Receptor de Estrógeno

RL: Recidiva Local

RM: Resonancia Magnética

RP: Receptor de Progesterona

T: Tumorectomía

Tam: Tamoxifeno