

FALSOS POSITIVOS POR AUMENTO EN LA DETECCIÓN DE LESIONES HISTOLÓGICAS DE ALTO RIESGO (LHAR) CON TOMOSÍNTESIS.

Tipo: Presentación Electrónica Científica

Autores: **Manuela Parras Jurado**, Paloma Quevedo Moreno, Cristina Márquez González, Cristina Miró Guillén, Olga Martín Ruíz

Objetivos

Ellis[1] clasificó las lesiones histológicas visualizadas en muestras obtenidas a través de Biopsia Percutánea (BP) en 5 grupos:

- B1. Tejido de mama normal / muestra inadecuada
- B2. Lesión benigna
- B3. Lesión de potencial maligno incierto
- B4. Lesión sospechosa de malignidad
- B5. Lesión maligna
 - (a) In situ
 - (b) Invasiva
 - (c) Sin clasificación.

La "categoría B3" incluye un grupo heterogéneo de lesiones de potencial maligno incierto (con riesgo aumentado de asociación a malignidad). Son las denominadas "lesiones histológicas de alto riesgo" (LHAR). Las lesiones que lo conforman se pueden subdividir en 2 grupos[2]:

a) B3 A. Son lesiones con riesgo aumentado de asociación a malignidad; esencialmente benignas, con mayor riesgo de asociación a cáncer:

- Lesiones papilares sin atipia
- Cicatriz radial/lesión esclerosante compleja
- Lesiones mucocelo-like (y otras raras: lesiones mucinosas y "spindle cell lesions")
- Tumor filodes/Lesiones fibroepiteliales con estroma celular.

b) B3 B. Son lesiones que "además" se asocian a un mayor riesgo de desarrollar cáncer de mama, no sólo en la mama en que se ha diagnosticado la lesión de riesgo sino también en la contralateral;

- Proliferaciones intraductales epiteliales atípicas, principalmente la atipia de epitelio plano (AEP) y la hiperplasia ductal atípica (HDA). También incluyen a la hiperplasia de células columnares con atipia adenosis esclerosante con atipia, etc.
- Neoplasia lobular (NL) que incluye a la hiperplasia lobulillar atípica (HLA) y el carcinoma lobulillar in

situ (CLIS).

El diagnóstico patológico de lesiones de alto riesgo supone un 9 % del total de biopsias de aguja gruesa guiadas por imagen. Debido a que el riesgo publicado de malignidad asociada tras la intervención quirúrgica parece variar ampliamente (0- 35 %), estas lesiones suelen ser gestionadas quirúrgicamente. Sin embargo, la extirpación quirúrgica implica mayor coste, ansiedad en la paciente, y una alteración morfológica de la mama que puede dificultar posteriormente la interpretación de las imágenes[3].

El objetivo de este trabajo es evaluar el impacto que la introducción de la tomosíntesis (TS) en nuestra unidad de mama ha provocado en la detección de lesiones sospechosas que, tras la biopsia percutánea (BP), se han correspondido con lesiones histológicas de alto riesgo (LHAR) y evaluar la incidencia que la detección de dichas lesiones, detectadas gracias a la TS, ha provocado sobre los falsos positivos de los estudios de cribado realizados mediante la combinación de la mamografía digital (MD) y la TS. Se realiza una correlación radiopatológica de dichas LHAR visibles con TS y biopsiadas con ecografía con tomobiopsia (TB) vertical.

Material y métodos

Se realiza un estudio retrospectivo que evalúa la incorporación de la TS y la TB vertical en nuestra unidad de mama. En el período entre marzo del 2013 y octubre del 2015 se realizaron 17.101 estudios mamográficos de cribado en modo COMBO (MD -mamografía digital- y TS) con un equipo digital con TS incorporada. Se trata de un cribado anual oportunista, es decir, realizado a pacientes asintomáticas, siguiendo las guías americanas, por lo que comienza a los 40 años en pacientes sin riesgo personal o familiar, y en menores de 40 años en pacientes de riesgo, remitidas por su ginecólogo y realizado fuera del cribado poblacional. La mayoría fueron pacientes que están en seguimiento en nuestra Unidad de Mama, en sucesivas rondas de cribado; únicamente 1.314 fueron pacientes nuevas. A todas las pacientes se les realizaron siempre las dos proyecciones, oblicua medio-lateral (OML) y cráneo-caudal (CC), en 2D con mamografía digital (MD) y en TS. Se realizó la lectura de las imágenes por cuatro radiólogos expertos, con más de 15 años de experiencia en lectura de mamografía, valorándose primero la MD y posteriormente la TS. A todas las pacientes se le realizó una ecografía de mama posterior. El estudio secuencial en imagen de la mama de cada paciente con MD inicial, seguida de TS y de ecografía, se realizó por el mismo radiólogo.

Se categorizaron los hallazgos mamográficos según la clasificación BI-RADS® y se indicó la BP de todas las lesiones sospechosas con categorías BI-RADS® 4A, 4B, 4C y 5. La biopsia de las lesiones sospechosas se realizó guiada por ecografía si la lesión se podía ver en la ecografía dirigida mediante Biopsia con Aguja Gruesa (BAG) con una pistola semiautomática con agujas de 14G de grosor y 10 mm de longitud, que permite la extracción de cilindros de tejido de hasta 2 cm de longitud y 1 mm de grosor con un número mínimo de 5 muestras. Si las lesiones sospechosas detectadas gracias a la TS no se visualizaron con ecografía dirigida, se biopsiaron guiadas por el sistema de tomobiopsia (TB) vertical incorporada al mamógrafo, con un sistema de vacío, con la obtención de un mínimo de 12 muestras.

Los resultados de la anatomía patológica de las lesiones biopsiadas junto con el resto de información de las pacientes se registraron en una base de datos Excell centrada en las pacientes como unidad de análisis.

Para el análisis estadístico, se volcó la base de datos de Excell en que se recogieron los datos, al paquete estadístico SPSS.

Resultados

Se detectaron 185 lesiones sospechosas, en 180 pacientes a las que se realizó biopsia percutánea. En cuanto a la Anatomía Patológica (AP): 68 (36,7%) lesiones fueron cánceres en 66 pacientes, 15 (8,1%) carcinomas “in situ” y 53 (28,6%) carcinomas infiltrantes. 27 (14,6%) lesiones tuvieron como diagnóstico AP el de LHAR y el resto fueron lesiones benignas (n=90, 48,6%). De estas 185 lesiones, 32 (17,3%) sólo se vieron gracias a la TS, y de éstas, 16 (50%) fueron cánceres, de ellos 1 (3,1%) carcinoma “in situ” y 15 (46,8%) carcinomas infiltrantes, con un VPP para carcinoma infiltrante de 0,46 (IC 95% 0,29-0,65). 10 (31,3%) lesiones fueron LHAR y 6 (18,8%) fueron benignas (Gráfica 1 en la Figura 1).

La tasa de detección de cáncer global en nuestro centro fue de 3,97 por 1000 estudios de cribado realizados con las tres técnicas efectuadas secuencialmente, con una ecografía de mama realizada tras acabar el estudio mamográfico con MD y posterior TS. La tasa gracias a la MD fue de 2,6 por 1000 estudios y la tasa gracias a la realización combinada de MD+TS fue de 3,57 por 1000 estudios, lo que supuso un incremento en la tasa de detección del 37 % (p<0,001).

En cuanto a las 27 LHAR biopsiadas, 10 se vieron únicamente gracias a la TS (37%), 11 LHAR en MD (40%) y 6 gracias a la ecografía de cribado (22,2%). De las 10 LHAR visualizadas sólo con TS, 7 (70%) se visualizaron en las dos proyecciones (OML y CC), dos (20%) únicamente en la proyección CC y una (10%) sólo en la proyección OML; cinco (50%) se visualizaron posteriormente con ecografía dirigida y fueron biopsiadas con control ecográfico (BAG), pero en 5 (50%) LHAR la biopsia sólo se pudo realizar gracias a la TB vertical mediante BAV.

Un resumen con los datos de las pacientes con LHAR detectadas únicamente gracias a la TS se muestra en la Tabla 1 (Figura 2). Las pacientes tuvieron una media de edad de $51,6 \pm 3,65$ años (IC 95% 43,34-59,86) con un mínimo de 39 años y un máximo de 69 años y con una mediana de 47 años. Tres de ellas tuvieron antecedentes familiares de riesgo. Las lesiones tuvieron unos tamaños que oscilaron entre los 7 mm y los 40 mm, con una media de $20,2 \pm 3,486$ mm (IC 95%: 12,31-28,09). El tipo de lesión mamográfica de las LHAR detectadas gracias a la TS fue en todos los casos la distorsión arquitectural.

Los tipos histológicos hallados tras el estudio anatomopatológico de los cilindros obtenidos mediante la BP están encuadrados todos ellos dentro de la categoría B3A según la clasificación patológica de Ellis: 1 (10%) papiloma intraductal (Figura 3) y 8 (80%) cicatrices radiales (Figura 4). En una paciente (10%) el resultado fue benigno, no concordante, por lo que se realizó una BAV extensa que dio como resultado AP una papilomatosis. Tras este resultado se decidió seguimiento.

Tras evaluar los resultados en el Comité de Mama, se tomó la decisión de realizar biopsia quirúrgica en 8 pacientes, en tres ocasiones por antecedentes familiares, en dos pacientes por captar la lesión en resonancia magnética (RM) y en las otras tres pacientes por el tamaño de la lesión (lesiones de espículas largas muy evidentes en TS). En todos los casos no hubo infraestimación. Únicamente hubo una paciente en que la biopsia quirúrgica dio como resultado AP una lesión histológica de alto riesgo de tipo B3B de Ellis, que consistió en una atipia de epitelio plano que no afectaba bordes quirúrgicos. En una paciente con resultado AP tras la BP de cicatriz radial que era de muy pequeño tamaño y no captaba contraste en RM, se decidió seguimiento. No ha habido cambios en los 18 meses de seguimiento de esta paciente hasta la actualidad.

Se realiza una comparación entre los resultados obtenidos tras la biopsia percutánea de lesiones sospechosas detectadas gracias a la MD frente a los obtenidos tras la biopsia de lesiones detectadas gracias a la combinación de la MD+TS que se representa en la Gráfica 2 de la Figura 5 y se resume en la

Tabla 2 (Figura 6).

Llama la atención una **disminución** significativa ($p=0,001$) en la proporción de lesiones detectadas mediante MD+TS ($n = 79/140, 46,4\%$) y que fueron sometidas a biopsia percutánea, con resultado AP de “**no cáncer**”, frente a las detectadas con MD ($n = 63/108, 58,3\%$). Dentro de estas lesiones detectadas con resultado AP de “no cáncer”, se observa un **incremento** significativo ($p=0,002$) en la detección de lesiones sospechosas cuyo resultado histológico tras biopsia percutánea fue **LHAR**. Sin embargo, el incremento en los falsos positivos (FP) por biopsia percutánea debido a la mayor detección de LHAR no ha conllevado un incremento global de los FP por biopsia. Es decir, a pesar de que de forma significativa se ha encontrado una mayor detección de LHAR gracias a la TS, esto no ha conllevado un incremento global de FP por biopsia.

Imágenes en esta sección:

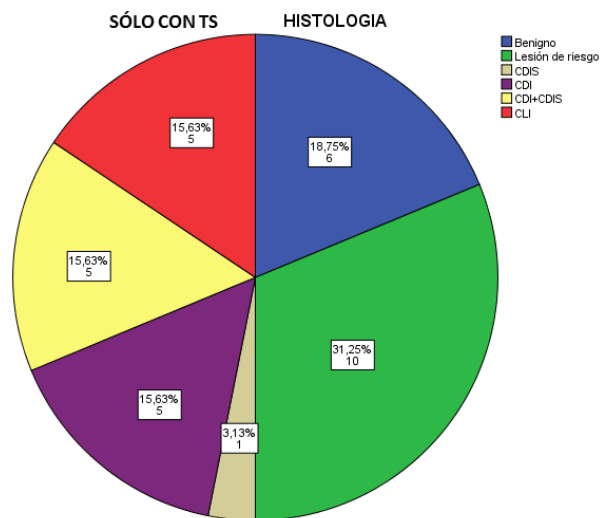


Fig. 1: Gráfica 1: Representación de los resultados AP de las biopsias percutáneas realizadas a lesiones detectadas únicamente gracias a la TS.

EDAD	PROYECCIONES	ANTECEDENTES FAMILIARES (AF)	TAMAÑO LESIÓN (mm)	OBTENCION DE MUESTRAS	DISGNÓSTICO AP	TOMA DE DECISIÓN	DECISIÓN	RESULTADO AP (BQ) / SEGUIMIENTO
39	OML+CC	SI	40	BAG (ECO)	CICATRIZ RADIAL	COMITÉ (AF, TAMAÑO)	BIOPSIA QUIRÚRGICA	SIN HALLAZGOS DE MALIGNIDAD
43	OML+CC	SI	15	BAG (ECO)	CICATRIZ RADIAL	COMITÉ (AF)	BIOPSIA QUIRÚRGICA	CICATRIZ RADIAL
56	CC	NO	15	BAV (TB)	CICATRIZ RADIAL	RM	BIOPSIA QUIRÚRGICA	SIN HALLAZGOS DE MALIGNIDAD
66	OML+CC	NO	12	BAV (TB)	CICATRIZ RADIAL	COMITÉ	BIOPSIA QUIRÚRGICA	SIN HALLAZGOS DE MALIGNIDAD
42	OML+CC	NO	20	BAG (ECO)	CICATRIZ RADIAL	COMITÉ (TAMAÑO)	BIPSIA QUIRÚRGICA	ATIPIA DE EPITELIO PLANO
65	OML+CC	NO	15	BAV (TB)	CICATRIZ RADIAL	COMITÉ (TAMAÑO)	BIOPSIA QUIRÚRGICA	CICATRIZ RADIAL
69	OML+CC	SI	20	BAV (TB)	PAPILOMA	COMITÉ (AF)	BIOPSIA QUIRÚRGICA	CICATRIZ RADIAL + PAPILOMATOSIS
51	CC	NO	20	BAG (ECO)	BENIGNO (NO CONCORDANTE)	COMITÉ / RM	BAV EXTENSA	PAPILOMATOSIS
43	OML	NO	10	BAV (TB)	CICATRIZ RADIAL	COMITÉ (TAMAÑO)	SEGUIMIENTO	ESTABILIDAD TRAS 2 AÑOS
42	OML+CC	NO	20	BAG (ECO)	CICATRIZ RADIAL	COMITÉ / RM	BIOPSIA QUIRÚRGICA	CICATRIZ RADIAL

Fig. 2: Tabla 1. Resumen de las pacientes y características de las LHAR detectadas únicamente con TS.

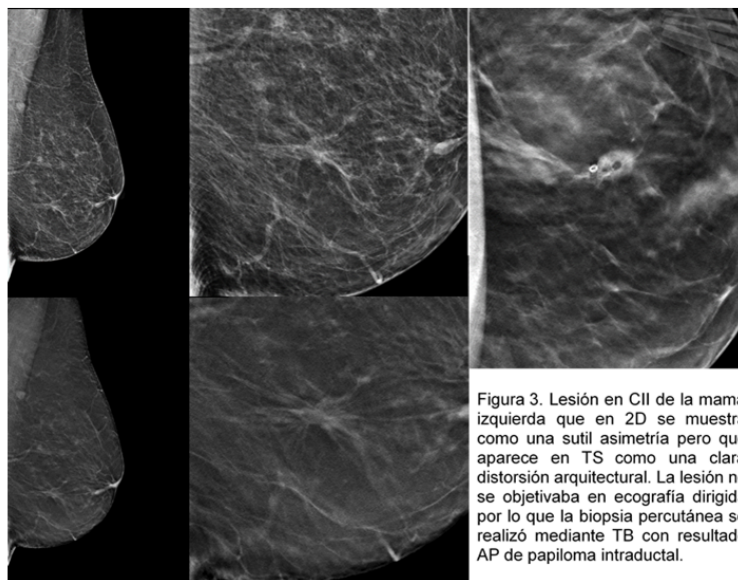


Figura 3. Lesión en CII de la mama izquierda que en 2D se muestra como una sutil asimetría pero que aparece en TS como una clara distorsión arquitectural. La lesión no se objetivaba en ecografía dirigida por lo que la biopsia percutánea se realizó mediante TB con resultado AP de papiloma intraductal.

Fig. 3: Figura 3. Papiloma intraductal.

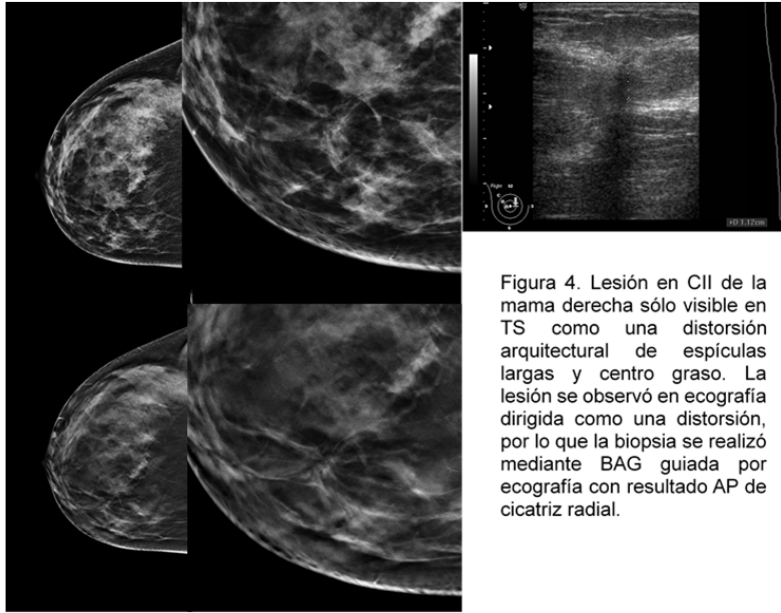


Fig. 4: Figura 4. Cicatriz radial.

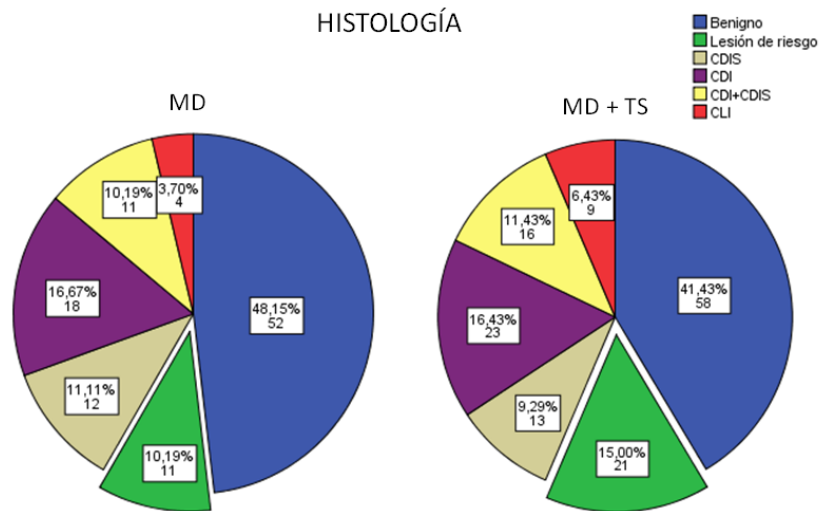


Fig. 5: Gráfica 2. Comparación entre los resultados AP tras las biopsias percutáneas realizadas a lesiones sospechosas gracias a la MD por un lado y gracias a la combinación de la MD+TS por otro lado.

HISTOLOGÍA		MD		MD+TS		Sig
		n	%	n	%	
NO CÁNCER	Benigno	52	48,1	58	41,4	p=0,031
	Lesión de riesgo	11	10,2	21	15,0	p=0,002
	Total	63	58,3	79	46,4	p=0,001
CÁNCER IN SITU	CDIS	12	11,1	13	9,3	p=1,000
CÁNCER INFILT.	CDI/CDI+CDIS	29	26,9	39	27,8	p=0,002
	CLI	4	3,7	9	6,4	p=0,063
	Total	33	30,6	48	34,3	p=0,001
Total		108	100	140	100	
		VPP 0,41		VPP 0,43		
		(0,32-0,51)*		(0,35-0,52)*		
*IC 95%		VPP (CInf) 0,305		VPP (CInf) 0,342		
		(0,22-0,39)*		(0,26-0,42)*		

Fig. 6: Tabla 2. Comparación entre los resultados histológicos obtenidos tras la biopsia de las lesiones detectadas gracias a la MD y las detectadas mediante la combinación de la MD con la TS. CDIS: Carcinoma “in situ”. CDI: Carcinoma ductal infiltrante. CLI: Carcinoma lobulillar infiltrante. VPP: Valor Predictivo Positivo. VPP(CInf): Valor Predictivo Positivo para el Carcinoma infiltrante.

Conclusiones

El papel de la imagen convencional (mamografía y ecografía) en el manejo de las lesiones de alto riesgo (LHAR) ha sido investigado pero los datos publicados son contradictorios e inconclusos. Estudios de los últimos años sugieren que los pacientes con lesiones de alto riesgo asociadas con la menor probabilidad de malignidad del tipo B3A (papiloma sin atipia y cicatriz radial) y con una resonancia magnética (RM) sin hallazgos sospechosos pueden someterse de forma segura a seguimiento en lugar de ser intervenidas quirúrgicamente. Pacientes con HDA y NL (lesiones B3B de Ellis) parecen no beneficiarse de la RM y por lo tanto, estas lesiones deberían ser extirpadas quirúrgicamente[3].

Ha habido, y sigue habiendo, varios estudios clínicos que investigan la TS ya sea sola o como complemento de la MD. Entre estos, hay estudios en poblaciones de cribado, estudios en poblaciones de diagnóstico, estudios retrospectivos de lectores, y los estudios destinados al manejo clínico tras el diagnóstico[4]. En todos ellos se evalúan fundamentalmente el impacto que la TS ha provocado en el aumento de la tasa de detección de cáncer y en el descenso de los falsos positivos (FP) por rellamada. En algunos de ellos se comenta lo que la TS ha implicado en la detección de lesiones histológicas de riesgo. Por ejemplo, en el ensayo de Malmö se hace referencia a que la TS es particularmente sensible a la detección de pequeñas lesiones espiculadas y que estas lesiones tienden a ser cánceres de bajo grado o cicatrices radiales benignas[5]; por otro lado, Skaane et al. comentan que los hallazgos anormales adicionales detectados con mamografía más tomosíntesis no fueron, en su estudio, ni lesiones de alto

riesgo ni carcinoma ductal in situ solos sino que fueron cánceres invasivos[6].

En nuestro trabajo hemos observado que, gracias a la TS se han detectado un 22,9% más de lesiones sospechosas que requirieron biopsia percutánea. Se ha observado un significativo incremento del 37% en la tasa de detección del cáncer de mama y que un 31,3% (n=10) de todas las lesiones adicionales detectadas únicamente gracias a la TS se correspondió con LHAR frente a un 50 % de cánceres. Se realizó biopsia quirúrgica a 8 de estas lesiones sin que se observara infraestimación y 2 están en seguimiento.

Las lesiones biopsiadas mediante BP con resultado AP de LHAR detectadas gracias a la MD fue del 10 %, lo que se resulta acorde con la literatura[3]. Sin embargo, con la introducción de la TS y la realización de estudios combinados de MD+TS, este porcentaje de LHAR pasó al 15%, lo que sugería un incremento aparente de FP para las biopsias. No obstante, este incremento global no se ha producido ya que se ha observado una disminución significativa en los resultados AP de “no cáncer” (lesiones benignas + LHAR) al incorporar la TS a nuestro estudio de cribado (Figura 5).

Ya parece existir un amplio consenso en que las lesiones B3A de Ellis se pueden gestionar sin la necesidad de biopsia quirúrgica, dependiendo del tamaño de la lesión y sobre todo si se garantiza la exéresis lo más amplia posible mediante sistemas de vacío[2]. Sin embargo, las LHAR observadas únicamente mediante TS en nuestro trabajo se han correspondido en todos los casos con distorsiones de la arquitectura con espículas largas, claramente visibles gracias a la técnica, por lo que el tamaño de la lesión posiblemente ha sido mayor del que se hubiera observado sin la TS. Por otro lado, no ha habido infraestimación en ninguno de los casos, ni en las lesiones llevadas a biopsia quirúrgica ni en las que están en seguimiento hasta el momento actual.

La RM juega un papel importante en las decisiones a tomar[3], creemos que más aún en este contexto ya que con la TS posiblemente vamos a encontrarnos un número mayor de LHAR del tipo B3A aparentemente más grandes por lo mejor definidas gracias a la técnica, y se deben seleccionar con mucho más cuidado las pacientes a las que realizar biopsia quirúrgica para evitar en la mayor medida posible el sobretratamiento.

Bibliografía / Referencias

- 1.- Ellis IO. Intraductal proliferative lesions of the breast: morphology, associated risk and molecular biology. *Modern pathology : an official journal of the United States and Canadian Academy of Pathology, Inc.* 2010;23 Suppl 2:S1-7. Epub 2010/05/14.
- 2.- Alonso S. Torres M. Lesiones mamarias histológicas de alto riesgo, un dilema aristotélico: actualización respecto a su manejo - controversias. *SERAM* 2014. S-0214. DOI 10.1594/seram2014/S-0214.
3. Linda A, Zuiani C, Furlan A, Lorenzon M, Londero V, Girometti R, et al. Nonsurgical management of high-risk lesions diagnosed at core needle biopsy: can malignancy be ruled out safely with breast MRI? *American Journal of Roentgenology.* 2012;198(2):272-80.
4. Vedantham S, Karellas A, Vijayaraghavan GR, Kopans DB. Digital Breast Tomosynthesis: State of the Art. *Radiology.* 2015;277(3):663-84.
5. Lång K, Andersson I, Rosso A, Tingberg A, Timberg P, Zackrisson S. Performance of one-view breast

tomosynthesis as a stand-alone breast cancer screening modality: results from the Malmö Breast Tomosynthesis Screening Trial, a population-based study. *European radiology*. 2016;26(1):184-90.

6. Skaane P, Bandos AI, Gullien R, Eben EB, Ekseth U, Haakenaasen U, et al. Comparison of digital mammography alone and digital mammography plus tomosynthesis in a population-based screening program. *Radiology*. 2013;267(1):47-56. Epub 2013/01/09.