



**universidad
de león**

RELEVANCIA DE LA PRESENCIA DE CARCINOMA DUCTAL IN SITU EN EL CARCINOMA DUCTAL INFILTRANTE

Sandra López Gordo

Tesis Doctoral

Directores:

Dr Jesús Seco Calvo

Dr Javier Encinas Méndez

Lo importante es no dejar de cuestionar.

La curiosidad tiene su propia razón de existir.

Albert Einstein

Agradecimientos

En primer lugar, me gustaría agradecer a mi tutor y director de la tesis, el Dr. Jesus Seco por el interés respecto a mi proyecto de tesis y apoyo incondicional. Sin él, este trabajo habría tenido muchas más dificultades para ser llevado a cabo.

En segundo lugar, muchas gracias al segundo director de tesis, Dr Encinas Méndez por enseñarme la mayoría de mis conocimientos respecto al cáncer de mama y sobre todo por escucharme, tenerme en cuenta y animarme a continuar formándome cada día más. Sin su interés el inicio de esta tesis nunca habría sido posible.

Agradecer a Jesús Blanch por su ayuda en el análisis estadístico y por sus consejos.

Agradecer a los compañeros de trabajo: Dr Just, Dr Fraile, Manu Sarrias, Carmen Martí, Silvia Vazquez, Cristina Villanueva y el resto de trabajadores de la UPM por los días de trabajo y aporte de conocimiento respecto al cáncer de mama.

Finalmente agradecer a los amigos, que sería imposible de nombrarlos a todos, y a mi familia, dado que son las personas que más han soportado las horas de inmersión en este proyecto substrayendo horas de dedicación a ellos. Gracias en primer lugar a Estrella, mi hermana, porque gracias a su perfeccionismo y habilidad en la escritura de artículos ha conseguido que el artículo fuera aceptado para su publicación. Mencionar a mis otros hermanos Elisabeth, Gloria y Víctor porque, aunque me hubiera gustado dedicarles más tiempo, siempre han estado allí. Gracias a mi padre y Alejandra por animarme en cada momento de estudio, trabajo y estar siempre presentes en caso de necesidad para ayudarme a seguir adelante en este largo camino.

Agradecer también a personas que han aparecido en mi vida durante este periodo de tiempo, Robert que ha estado día y noche escuchando mis preocupaciones y soportando los cambios de estado de ánimo, siendo pilar de apoyo emocional en todo momento. Y como último, agradecer a mi madre, porque es la persona que más ha padecido mis momentos de frustración al igual que ha vivido los momentos de alegría y emoción, sin ella habría sido todo mucho más difícil. Gracias a todos por vuestro apoyo incondicional.

INDICE

Contenido

| | |
|---|----|
| Abreviaturas Utilizadas | 6 |
| TÍTULO | 6 |
| INTRODUCCIÓN | 6 |
| Epidemiología | 6 |
| Carcinoma ductal in situ puro..... | 10 |
| Carcinoma ductal in situ asociado al carcinoma ductal infiltrante | 13 |
| HIPOTESIS..... | 15 |
| OBJETIVOS | 15 |
| Objetivo principal: | 15 |
| Objetivos secundarios: | 15 |
| METODOLOGIA | 15 |
| Pacientes | 15 |
| Exploraciones complementarias | 16 |
| Datos clínicos e histopatológicos | 16 |
| Análisis estadístico..... | 17 |
| RESULTADOS..... | 18 |
| Resultados descriptivos | 18 |
| 1. Descripción de la muestra | 18 |
| TABLA 1: Características clínico patológicas de la serie. Características de CDI y CDI + CDIS | 19 |
| Figura 1: Localización..... | 22 |
| Figura 2: Tipo de lesión radiológica..... | 23 |
| 2. Tratamiento inicial | 24 |
| 3. Tratamiento adyuvante | 25 |
| 4. Estudio anatomopatológico definitivo | 25 |
| Figura 3: Grado histológico del componente infiltrante | 26 |
| Tabla 2: Grupo CDI + CDIS | 28 |
| 5. Respuesta al tratamiento neoadyuvante | 30 |
| Tabla 3: Tratamiento neoadyuvante | 32 |
| Recidiva | 33 |

| | |
|---|----|
| Tabla 4: Seguimiento | 33 |
| Figura 4: Recidiva local o a distancia por grupos | 34 |
| Tabla 6: Incidencia acumulada + tasa de incidencia y riesgo relativo de recidiva y mortalidad | 35 |
| Tabla 5: Recidiva | 37 |
| Table 7: Regresión de Cox | 39 |
| Tabla 8: Análisis de Kaplan Meier | 40 |
| Figura 5: Kaplan Meier recidiva de la serie (gráfico) | 41 |
| Figura 6: Kaplan Meier de recidiva por grupos (gráfico) | 42 |
| Mortalidad..... | 43 |
| Tabla 9: mortalidad | 44 |
| Figura 7: Kaplan Meier supervivencia global de la serie (gráfico) | 46 |
| Figura 8: Kaplan Meier supervivencia global por grupos (gráfico) | 47 |
| Recidiva y mortalidad en el grupo de tratamiento neoadyuvante | 48 |
| Figura 9: Respuesta a la quimioterapia entre grupos | 49 |
| Figura 10: Comparación entre SLE entre CDI + CDIS (línea superior) y grupo CDI (línea inferior). | 51 |
| Figura 11: Comparación supervivencia global entre CDI + CDIS (línea superior) y grupo CDI (línea inferior)..... | 52 |
| Objetivo principal: | 53 |
| Objetivos secundarios: | 54 |
| CONCLUSIONES | 59 |
| ANEXOS | 60 |
| ANEXO 1: INFORME CEI..... | 60 |
| BIBLIOGRAFÍA | 61 |

Abreviaturas Utilizadas

UPM: Unidad de patología mamaria

CDIS: Carcinoma ductal in situ

CDI: Carcinoma ductal infiltrante

SLE: Supervivencia libre de enfermedad

SG: Supervivencia global

BAG: Biopsia aguja gruesa

PAAF: Punción aspiración aguja fina

RE: Receptor estrógeno

RP: receptores de progesterona

TÍTULO

Plan de estudios:

RELEVANCIA DE LA PRESENCIA DE CARCINOMA DUCTAL IN SITU EN EL CARCINOMA DUCTAL INFILTRANTE

INTRODUCCIÓN

Epidemiología

El cáncer de mama es el tipo de neoplasia más frecuentes en Estados Unidos (EEUU) en el género femenino tras el cáncer de piel. Se estima que este año se diagnosticará cáncer de mama invasivo a 266,120 mujeres en EEUU y carcinoma in situ a 63,960 mujeres. En EEUU, serán diagnosticados 2550 hombres, aproximadamente. Se calcula que se producirán unas 41,400 muertes (40,920 mujeres y 480 hombres) a causa del cáncer de mama.

La tasa de supervivencia promedio a 5 y 10 años es del 90 % y 83% respectivamente.

Si el cáncer se encuentra solo en la mama, la tasa de supervivencia relativa a 5 años de personas con cáncer de mama es del 99 %. En este estadio, se diagnostica el sesenta y dos por ciento (62 %) de los casos. En caso de afectación linfática, la tasa de supervivencia a 5 años es del 85 %. Si nos encontramos ante la presencia de enfermedad metastásica la tasa de supervivencia a 5 años es de 27 %.

Solo el 5,5 % de las mujeres se diagnostican de enfermedad metastásica.

Nota: Estadísticas adaptadas de la publicación de la Sociedad Americana contra el Cáncer (American Cancer Society, ACS); Datos y cifras de cáncer (Cancer Facts & Figures) 2018 y de la base de datos del programa Vigilancia epidemiológica y resultados finales (Surveillance Epidemiology and End Results, SEER) del Instituto Nacional del Cáncer.

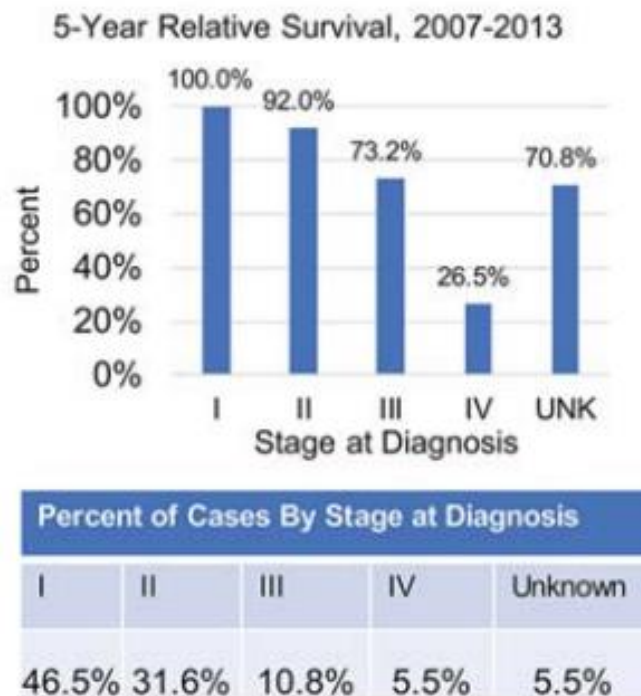
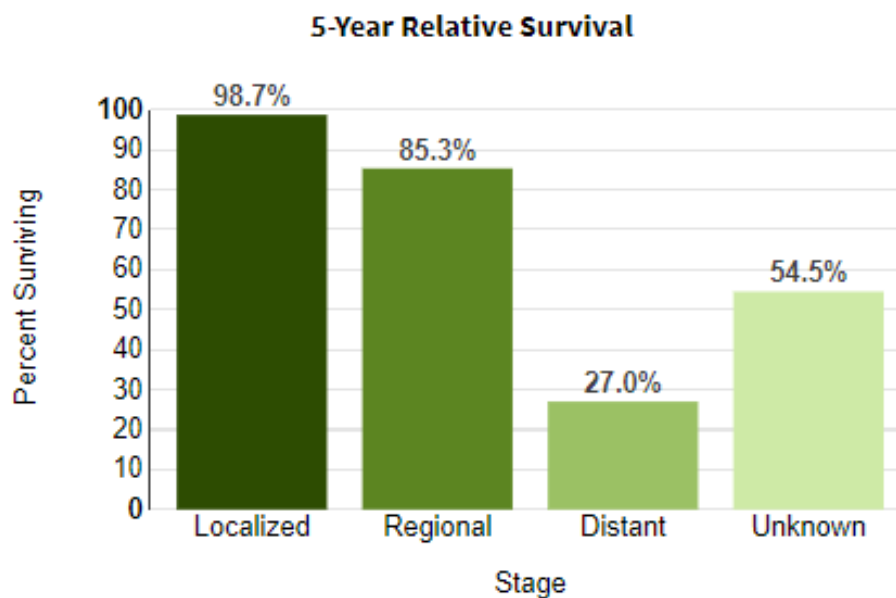


Figura que muestra el estadio clínico en el momento diagnóstico de las pacientes en EEUU (1).

La supervivencia a 5 años en función del estadio clínico en el momento diagnóstico se muestra en el siguiente gráfico extraído del SEER 2018:



SEER 18 2008-2014, All Races, Females by SEER Summary Stage 2000

En España, disponemos de los datos recientemente publicados por REDECAN (2) obtenidos aplicando las ratios de incidencia/ mortalidad a las estimaciones nacionales de mortalidad. De acuerdo con estos datos, el número total de nuevos casos de cáncer en España en 2015 fue de 247.771 (148.827 en varones y 98.944 en mujeres). Los tipos de cáncer más frecuentemente diagnosticados en el año 2015 fueron colon-recto (41.441 casos), próstata (33.370 casos), pulmón (28.347 casos), mama (27.747 casos) y vejiga (21.093 casos).

En la siguiente tabla se muestra la probabilidad (%) de desarrollar los tumores más frecuentes por grupos de edad y sexo (mujer), en el periodo 2003-2007:

| TIPO DE CÁNCER | 0-39 | 0-49 | 0-59 | 0-69 | 0-79 | 0-84 |
|--|------|------|------|-------|-------|-------|
| Colorrecto | 0,05 | 0,24 | 0,80 | 1,91 | 3,87 | 5,24 |
| Estómago | 0,02 | 0,07 | 0,19 | 0,41 | 0,90 | 1,27 |
| Leucemia | 0,11 | 0,16 | 0,25 | 0,43 | 0,76 | 1,00 |
| Linfoma no Hodgkin | 0,08 | 0,16 | 0,34 | 0,61 | 1,06 | 1,32 |
| Mama | 0,44 | 1,86 | 3,82 | 5,80 | 7,88 | 8,99 |
| Ovario | 0,04 | 0,17 | 0,42 | 0,70 | 1,06 | 1,24 |
| Páncreas | 0,01 | 0,03 | 0,11 | 0,32 | 0,70 | 1,01 |
| Pulmón | 0,02 | 0,17 | 0,42 | 0,71 | 1,10 | 1,32 |
| Útero | 0,01 | 0,07 | 0,39 | 1,02 | 1,60 | 1,83 |
| Vejiga | 0,01 | 0,04 | 0,13 | 0,36 | 0,73 | 1,01 |
| Todos los tumores (excl. tumores cutáneos no melanoma) | 1,27 | 4,09 | 8,98 | 15,25 | 23,51 | 28,35 |

REDECAN. Cancer Incidence in Spain 2015. Clin Transl Oncol. DOI 10.1007/s12094-016-1607-9

La incidencia estimada del cáncer de mama a nivel mundial en el año 2012 (ambos sexos) fue de 1671149 y la incidencia estimada en 2015 en España fue de 27742

En 2012 se diagnosticaron 25.215 pacientes con cáncer de mama, su mortalidad fue tan sólo de 6.075 pacientes, por lo que su prevalencia a los 5 años es de 104.210.

La Mortalidad estimada de cáncer de mama en mujeres para el año 2014 en España fue de 6.213 con edad media de 70,77 años. A nivel global en 2012 hubo 21.000 muertes.

El tipo de cáncer más frecuente es el carcinoma ductal infiltrante (CDI) representando el 80% del total de los casos y en segundo lugar el carcinoma lobulillar, seguido de otros menos frecuentes como puede ser el sarcoma. Desde hace años se han perfeccionado los métodos diagnósticos, el tratamiento y seguimiento de este tipo de cáncer. Actualmente se diagnostican, gracias a los métodos de cribaje (3), más neoplasias de mama, especialmente carcinomas infiltrantes y carcinomas in situ con o sin carcinoma infiltrante asociado (CDIS).

Entre un 5%-10% de los cánceres de mama se demuestra una mutación que predispone a esta patología, pasando a ser denominados cánceres hereditarios. Las mutaciones en los genes BCRA1 y BCRA2 son los más frecuentes pero se han encontrado otros como: PTEN (relacionados con el síndrome de Li-Fraumeni), STK11(relacionado con el síndrome de Peutz-Jeghers), PTEN (relacionado con el síndrome de Cowden), y otros de menor penetrancia como CHEK2,ATM,PALB2 y BRIP1.(4). Este tipo de alteraciones

genéticas (presentes más frecuentemente en pacientes jóvenes) se diagnostican mediante diferentes test genéticos que permiten valorar la presencia o no de la mutación e identificarla (5).

Carcinoma ductal *in situ* puro

El carcinoma *in situ* fue considerado el precursor del carcinoma infiltrante en el 50% de los casos(6). Posteriormente, tras la publicación de los resultados del LORIS trial(7) y un metaanálisis (8) se objetivó un 20% de carcinoma infiltrante tras la exéresis de carcinoma *in situ* puro. A partir de estos resultados se continúa recomendando la exéresis del carcinoma *in situ* tras el diagnóstico dado que hasta un 20% de los casos nos encontramos con componente infiltrante, el cual es el que presenta potencial invasivo. En la mayoría de los casos, la imagen radiológica más frecuente del carcinoma *in situ* son las microcalcificaciones, que aparecen hasta en el 72% al 98% de todos los carcinomas *in situ* diagnosticados (9). En caso de sospecha de carcinoma *in situ* se debe de realizar una biopsia aguja gruesa (BAG) o una biopsia por estereotaxia asegurando la presencia de calcificaciones en la biopsia previo análisis anatomopatológico.

Para explicar la progresión del carcinoma *in situ* al CDI se han establecido dos modelos diferentes: el modelo lineal y el paralelo. La teoría lineal propone que el carcinoma *in situ* de bajo grado progresa a carcinoma *in situ* de alto grado y posteriormente desarrollará CDI. La teoría paralela o molecular sugiere que bajos grados de carcinoma *in situ* progresan a bajos grados de CDI y que altos grados de carcinoma *in situ* progresan a altos grados de CDI. Algunos estudios han demostrado que existen alteraciones genéticas y inmunohistoquímicas similares entre el carcinoma *in situ* y el componente infiltrante en el mismo tumor, hallazgos que hacen decantarnos hacia la teoría paralela(10).

Tradicionalmente, la mastectomía era la técnica más realizada en pacientes con carcinoma *in situ*, con el objetivo de erradicar completamente la enfermedad. Se añadía al procedimiento una linfadenectomía axilar consiguiendo en las pacientes supervivencias de 99% y mortalidad de 1%, secundarias a las metástasis originadas a partir de carcinomas infiltrantes no diagnosticados en la pieza quirúrgica. Posteriormente a partir de la década de los 70, se ha demostrado que el control de la patología puede ser llevado mediante cirugía conservadora (11). Dado este aumento de cirugía conservadora que permite aportar un bienestar y mantenimiento estético en las pacientes, hay que tener mucho más

en cuenta la presencia o no de carcinoma *in situ* en las pacientes tanto preoperatoriamente como tras el tratamiento definitivo de cara a la realización de tratamiento adyuvante.

Respecto al ganglio centinela algunos grupos describieron una tasa del 4 al 7% de afectación axilar, por lo que inicialmente se realizaba a todas las pacientes. Posteriormente dada la baja tasa de afectación axilar se indicó la realización solo en caso de masa o tumor palpable, diámetro >3 cm, alto grado histológico, comedonecrosis, carcinomas *in situ* muy extensos, necesidad de realizar mastectomía o alta sospecha por imagen de componente infiltrante(12; 13) (Consenso sobre la biopsia selectiva del ganglio centinela en cáncer de mama modificada en 2013 por la Dra Laia Bernet y publicada en Revista Española de Patología). Actualmente hay centros en España y según el protocolo de las guías ASCO y NCCN solo se realiza en caso de realización de mastectomía obviando los criterios anteriormente mencionados. Algunos autores empiezan a cuestionar la necesidad de realizar ganglio centinela en casos de carcinoma ductal *in situ* que requieran mastectomía (14).

Tras la cirugía conservadora del carcinoma *in situ* en la mayoría de las pacientes se realiza radioterapia, pero existe el índice pronóstico de Van Nuys, inicialmente descrito por Silverstein MJ en 1996 y posteriormente modificada en 2003 en el que se valora el tamaño tumoral en mm, margen en mm, grado histológico y la edad. En esta clasificación valores menores a 6 permite la no irradiación de la mama por la baja tasa de recidiva local (15) (16). A continuación, se especifica con detalle la clasificación Van Nuys modificada en la que se incluye la edad de la/el paciente.

Tabla clasificación Van Nuys de 1996

| | 1 | 2 | 3 |
|---------------------|-----------------------|-----------------------|------|
| Tamaño (mm) | < 15 | 16-40 | > 41 |
| Márgenes (mm) | > 10 | 1-9 | < 1 |
| Anatomía patológica | G1-G2 Sin necrosis | G1-G2 Con necrosis | G3 |

Van Nuys modificada:

- Tamaño tumoral:
 - 1 a 15 mm: Calificación 1
 - 16 a 40 mm: Calificación 2
 - más de 40 mm: Calificación 3
- Margen tumoral:
 - más de 10 mm: Calificación 1
 - 1 a 10 mm: Calificación 2
 - menos de 1 mm: Calificación 3
- Clasificación histopatológica:
 - Grado nuclear 1 o 2 sin necrosis: Calificación 1
 - Grado nuclear 1 o 2 con necrosis: Calificación 2
 - Grado nuclear 3 con o sin necrosis: Calificación 3
- Edad de la paciente:
 - más de 60 años de edad: Calificación 1
 - de 40 a 60 años de edad: Calificación 2
 - menos de 40 años de edad: Calificación 3

Resultados:

Calificación de 4, 5 y 6: Escisión local amplia

Calificación de 7, 8 y 9: Escisión local amplia y radioterapia

Calificación de 10, 11 y 12: Mastectomía total

Actualmente en la guía NCCN recomiendan radiación de la mama en cirugía conservadora con excepción de casos de buen pronóstico en los que se podría realizar tumorectomía sin radiación posterior (categoría 2B). Respecto a la radioterapia parcial (APBI), en ausencia de estudios prospectivos randomizados la ASTRO y la GEC-ESTRO consideran solo tributarios de APBI pacientes con márgenes mayores de 3 mm, área tumoral menor a 2,5 cm y grado nuclear intermedio o bajo (17).

Carcinoma ductal *in situ* asociado al carcinoma ductal infiltrante

Ante pacientes diagnosticadas de CDI que asocian carcinoma *in situ* (CDIS) en la biopsia o sospecha por imagen (calcificaciones en la mamografía sospechosas), la estrategia terapéutica ha de ser valorada con detalle con el objetivo de evitar márgenes afectos, realizando si fuese necesario una cirugía con márgenes más amplios o modificando la pauta de radioterapia adyuvante con el objetivo de disminuir la recidiva local y mejorar la supervivencia. El componente *in situ* se puede encontrar de forma intratumoral, extratumoral o ambas.

El componente de carcinoma *in situ* extenso fue definido por Schnitt SJ et al como la presencia de carcinoma *in situ* en más del 25% de la masa tumoral o extratumoral (18). No solo la cantidad de carcinoma *in situ* sino el grado (alto grado) ha sido relacionado también con una mayor recidiva local(19). La mayoría de autores coinciden que en el caso de márgenes afectos tras tumorectomía el número de recidiva es más elevado, por ello la cirugía debe conseguir márgenes no afectos ni por CDI ni carcinoma *in situ*.(20) El carcinoma *in situ* extenso se ha asociado a necesidad de cirugías más extensas, más afectación de márgenes(21; 22) y más recidiva local(23).

El carcinoma ductal infiltrante asociado al carcinoma ductal *in situ* (CDIS) se encuentra en una elevada frecuencia de pacientes (25-80% según las diferentes series), sin embargo, no se ha profundizado en el análisis de estas dos entidades juntas. Pocos artículos analizan la presencia de carcinoma ductal *in situ* asociado al infiltrante como factor pronóstico, con conclusiones dispares.

En diferentes estudios, la agresividad o el pronóstico se evalúa en función de los factores pronósticos y no siempre en función de la recidiva y la mortalidad. En el artículo escrito por Mylonas et al(24) confieren mejor pronóstico al subgrupo CDI + CDIS por presentar menor Her 2 positivo y valores de ki67% más bajos (con límites bajos del 10%). H Wong describe un mejor pronóstico en el grupo CDI + CDIS por presentar ki 67% más bajos, presentar tumores luminales like en mayor proporción y presentar más Her2 positivos. Se describe una menor agresividad sobretodo en tumores luminales like especialmente en N+.

Pocos artículos describen la mayor o menor agresividad en función de la recidiva, A. F Logullo (25) analiza tumores T1N0 encontrando una menor recidiva (p 0,000) y mayor supervivencia (p 0,0008) en pacientes con CDIS asociado.

Hay autores que no encuentran diferencias en la recidiva entre los dos grupos (CDI y CDI + CDIS) (26; 27). Jacquemier J *et al* si que encuentra un mayor número de recidivas en tumores con CDIS asociado (28). Por el contrario autores como Caravias MP *et al* y otros autores encuentran que en presencia de CDIS existe un tiempo libre de enfermedad mayor en comparación a CDI, por lo que la presencia de CDIS puede ser un factor de buen pronóstico en el cáncer de mama (29; 30).

Hay autores que han valorado la recidiva tras más de 10 años de seguimiento cuando el CDIS está presente, Conny V *et al* (31) analiza 5569 pacientes con un seguimiento medio de 18,2 años y concluye que la aplicación del boost a pacientes con cirugía conservadora reduce la recidiva local en pacientes con riesgo alto de recidiva (<50 años y presencia de CDIS).

Por ello consideramos que la presencia de CDIS tanto intratumoral como extratumoral puede ser un factor que influya en una recidiva posterior.

El objetivo de este trabajo es identificar si existen factores predictores favorecedores o inhibidores de recidiva en CDI asociado a CDIS. Se compararán los grupos principales: carcinoma ductal infiltrante (CDI) y carcinoma ductal infiltrante asociando carcinoma ductal *in situ* (CDI + CDIS) para valorar si existen características clínico patológicas que difieran entre grupos.

HIPOTESIS

La asociación de determinados factores histológicos y moleculares determinan la posibilidad de recidiva local del carcinoma ductal infiltrante (CDI) asociado al carcinoma ductal in situ (CDIS).

OBJETIVOS

Objetivo principal:

La presencia de carcinoma ductal in situ asociado al carcinoma ductal infiltrante se asocia a mayor recidiva local.

Objetivos secundarios:

- Definir las características y diferencias clínico-patológicas del carcinoma ductal infiltrante y en carcinoma ductal infiltrante con presencia de carcinoma ductal in situ.
- Diferencias en márgenes afectos en caso de existir presencia de carcinoma ductal in situ asociado.
- Identificar el porcentaje de componente in situ asociado al infiltrante que implica un punto de corte con mayor riesgo de recidiva local si lo hay.
- Factores relacionados con la recidiva y la mortalidad en la serie.

METODOLOGIA

Pacientes

Se realizó un estudio prospectivo observacional longitudinal de pacientes intervenidos de cáncer de mama con intención curativa entre enero 2010 y diciembre 2015. Los pacientes incluidos fueron intervenidos en el Consorcio Sanitario el Garraf (CSG) o Hospital de Vilafranca del penedes, ambos centros forman la unidad de patología mamaria del Garraf (GAP).

Se incluyeron todos los pacientes con diagnóstico de carcinoma ductal infiltrante con o sin carcinoma in situ. Se excluyeron otros diagnósticos anatomopatológicos y pacientes metastásicos.

Exploraciones complementarias

Las pruebas diagnósticas realizadas fueron la mamografía y ecografía añadiendo la resonancia magnética en la mayoría de los pacientes, excluyendo pacientes arias (32). El diagnóstico en la mayoría de los casos se realizó mediante biopsia aguja gruesa (BAG) en la lesión tumoral y mediante punción aspiración aguja fina (PAAF) en axila.

Datos clínicos e histopatológicos

- Los datos clínicos recogidos fueron:

Edad, lateralidad, síntomas clínicos en el momento diagnóstico y motivo de consulta.

- Los datos histopatológicos recogidos fueron:

Tamaño tumoral, grado tumoral, receptores hormonales, afectación ganglionar, mutación Her 2, valor de ki67%, presencia de CDIS y su porcentaje, grado del CDIS y el subtipo molecular subrogado así como el tipo de cirugía realizada.

En nuestro centro a los pacientes que presentan ganglio centinela positivo (macrometastasis) se les realiza linfadenectomía en todos los casos. Como Galimberti *et al* y otros autores (33; 34) describen, en caso de micrometástasis no se realizó linfadenectomía.

La clasificación molecular subrogada utilizada fue la siguiente:

- Luminal A: Receptor estrógeno (RE) positivo, Receptor progesterona (RP) positivo, Her 2 negativo y Ki 67<20%.
- Luminal B Her 2 negativo: Receptor estrógeno (RE) positivo, Receptor progesterona (RP) positivo, Her 2 negativo y Ki 67>20%.
- Luminal B Her 2 positivo: Receptor estrógeno (RE) positivo, Receptor progesterona (RP) positivo, Her 2 positivo y Ki 67>20%.
- Her 2: RE negativo, RP negativo, Her 2 positivo.
- Basal like: RE negativo, RP negativo, Her 2 negativo.

El análisis anatomopatológico se realizó mediante tinción hematoxilina-eosina y la respuesta al tratamiento neoadyuvante fue valorado mediante la clasificación Miller-Payne. El grado de CDIS se clasificó como alto, medio y bajo. Se calculó el porcentaje de CDIS intratumoral.

El tratamiento adyuvante administrado fue decidido según la guía clínica del hospital y la guía clínica del hospital universitario de bellvitge (HUB), siempre siendo aprobado por la decisión del comité multidisciplinar.

Análisis estadístico

Sobre las variables cuantitativas se analizaron la media, mediana, rango y desviación estándar. Sobre las variables cualitativas se utilizaron los valores absolutos y el porcentaje. Las medidas de frecuencia utilizada fueron la prevalencia y como medida de asociación el riesgo relativo.

Para realizar el análisis se clasificaron los pacientes en dos grupos carcinoma ductal infiltrante (CDI) y carcinoma ductal infiltrante con presencia de CDIS (CDI + CDIS).

Para las variables cuantitativas se evaluó si presentaban una distribución normal con la prueba de Kolmogorov-Smirnov o de Shapiro-Wilk según procedió.

El análisis bivariado de las variables cuantitativas se realizó mediante la t de Studen o la U de Mann Whitney según procedió. Para el análisis de las variables cualitativas se utilizó el test Chi cuadrado o test de Fisher según procediese.

El análisis multivariado se calculó mediante regresión logística y regresión de cox.

Para el análisis de más de dos grupos se utilizó el test de ANOVA o Kruskal-Wallis. La supervivencia se analizó mediante Kaplan-Meier y fue comparada mediante Long –Rang. El nivel de significación se estableció en $p < 0,05$. El análisis estadístico se realizó con el programa estadístico Statistical Package for the Social Sciences (SPSS) versión 21.

RESULTADOS

Resultados descriptivos

1. Descripción de la muestra

Entre enero 2010 y diciembre 2015, 464 pacientes fueron incluidos en el estudio. El grupo CDI consta de 221 paciente (47,6%) y el grupo CDIS asociado a CDI (CDI + CDIS) consta de 243 pacientes 52,4%. Las características clínico patológicas de la serie y el análisis por grupos se describen en la **tabla 1**. Ninguna de las característica clínicas e histológicas presentó diferencias entre los principales grupos, solo el grado del componente infiltrante.

TABLA 1: Características clínico patológicas de la serie. Características de CDI y CDI + CDIS

| Variable | SERIE (n=464) | CDI (n=221) | CDI + CDIS (n=243) | <i>p</i> |
|---|--------------------------|------------------------|-----------------------------------|-----------------|
| Edad [años; media (DE)] | 61,57 (13,8) | 62,58 (13,9) | 60,65 (13,6) | 0,134 |
| Tamaño [mm; media (DE)] | 19,53 (16,87) | 18,92 (19,1) | 20,08 (22,4) | 0,110 |
| Estadio clínico tumoral n(%) | | | | 0,085 |
| T1 | 245 (53,5) | 110 (44,9) | 135(55,1) | |
| T2 | 159 (34,7) | 82 (51,6) | 77(48,4) | |
| T3 | 32 (7) | 17 (53,1) | 15 (46,9) | |
| T4 | 22 (4,8) | 12 (54,5) | 10 (45,5) | |
| Estadio clínico ganglionar n (%) | | | | 0,300 |
| N0 | 367 (79,1) | 169 (46) | 198 (54) | |
| N1 | 79 (17) | 41 (31,9) | 38 (48,1) | |
| N2 | 16 (3,4) | 10 (62,5) | 6 (37,5) | |
| N3 | 1 (0,2) | 1 (100) | 0 (0) | |
| Tratamiento inicial n (%) | | | | 0,001 |
| Cirugía | 341 (73,5) | 145 (42,5) | 196 (57,3) | |
| Hormonoterapia | 20 (4,3) | 14(70) | 6 (31,6) | |
| Quimioterapia | 103 (22,2) | 62 (60,2) | 41 39,8) | |

| | | | | |
|--|---------------|---------------|---------------|-------|
| Respuesta a la quimioterapia/hormonoterapia | | | | 0,013 |
| No respuesta | 17 (16,5) | 6 (35,3) | 11 (64,7) | |
| Respuesta <30% | 12 (11,6) | 5 (41,7) | 7 (58,3) | |
| Respuesta >30% | 74 (71,8) | 51 (68,9) | 23 (31,1) | |
| Grado nuclear carcinoma infiltrante n(%) | | | | 0,038 |
| I | 127 (29,5) | 53 (41,7) | 74 (58,3) | |
| II | 189 (43,9) | 82 (43,4) | 107 (56,6) | |
| III | 115 (26,7) | 65 (56,5) | 50 (43,5) | |
| Receptor estrogénico n (%) | | | | 0,482 |
| Positivo | 388 (83,6) | 182 (46,9) | 206 (53,1) | |
| Negativo | 76 (16,4) | 39 (51,3) | 37 (48,7) | |
| Receptor progesterona n (%) | | | | 0,810 |
| Positivo | 78 (17,4) | 145 (47,2) | 162 (52,8) | |
| Negativo | 371 (82,6) | 76 (48,4) | 81 (51,6) | |
| Ki 67% media (DE) | 22,01 (21,87) | 23,23 (22,07) | 20,91 (21,72) | 0,121 |
| Her 2 n(%) | | | | 0,896 |
| Positivo | 78 (17,4) | 37 (47,4) | 41 (52,6) | |
| Negativo | 371 (82,6) | 179 (48,2) | 192 (51,8) | |

| | | | | |
|------------------------------------|------------|-----------|-----------|-------|
| Limfadenectomía n (%) | | | | 0,727 |
| Yes | 183 (39,4) | 89 (48,6) | 94 (51,4) | |
| No | 281 (60,6) | 132 (47) | 149 (53) | |
| Subtipo molecular subrogado | | | | 0,248 |
| Luminal A | 204 (44,6) | 91 (44) | 116 (56) | |
| Luminal B Her 2 positivo | 42 (9,1) | 22 (52,4) | 20(47,6) | |
| Luminal B Her 2 negativo | 139 (6,7) | 72 (51,8) | 67 (48,2) | |
| Her 2 | 31 (6,7) | 11 (35,5) | 20(64,5) | |
| Triple negativo | 45 (9,7) | 25 (55,6) | 20 (44,4) | |

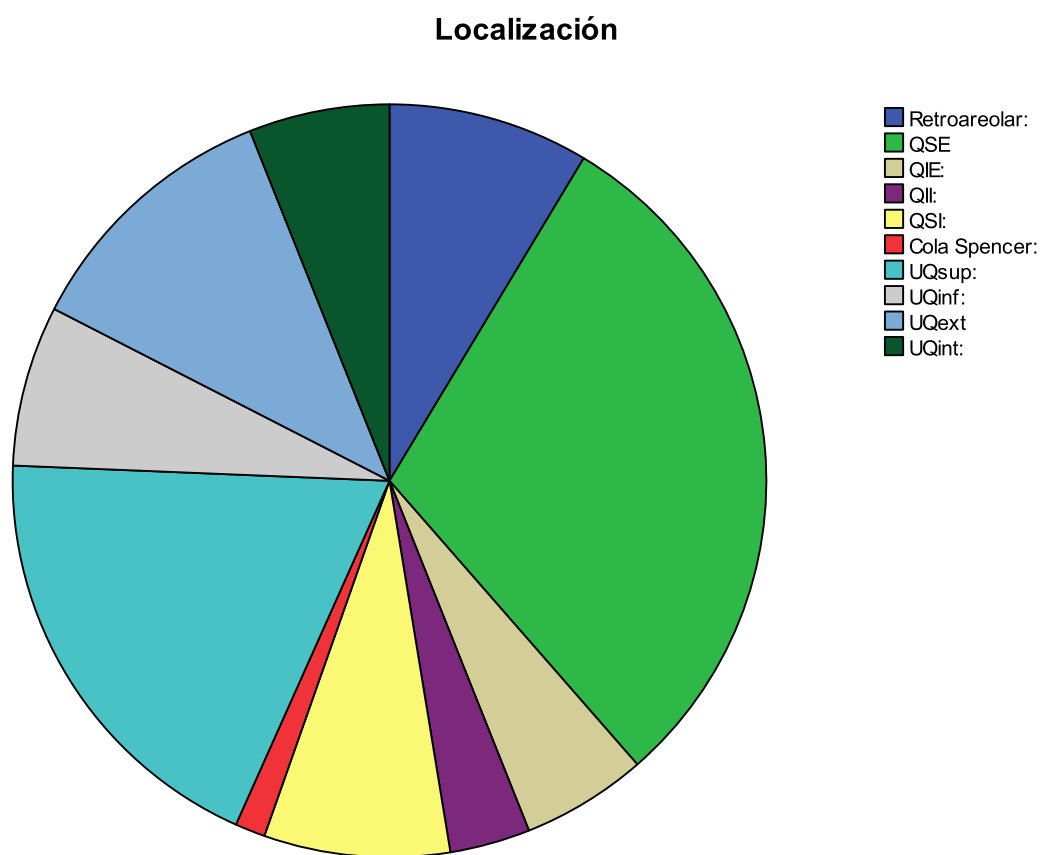
DE: Desviación estándar, tamaño clínico tumoral: T1: ≤ 2 cm, T2: $2 \geq 5$ cm, T3: > 5 cm, T4: T4 Clasificación T4 del TNM, N0: No afectación ganglionar, N1: 1-3 ganglios afectados ipsilaterales móviles, N2:4-9 Ganglios ipsilaterales no móviles, N3:ganglios infraclaviculares o en mamaria interna.

En 72 pacientes (15,5%) el diagnóstico se realizó gracias al programa de cribado, el nódulo palpable fue el motivo de derivación en 297 pacientes (64%).

El 50% de las neoplasias (232 pacientes) se presentaron en mamas derechas y el otro 50% en izquierdas.

La localización más frecuente fue el cuadrante supero externo en 139 pacientes (30%) y unión de cuadrantes superiores en 88 pacientes (19%) sin diferencias entre grupos (p 0,301). Otras localizaciones fueron unión de cuadrantes externos en 53 pacientes (11,4%), retroareolar en 40 (8,6%), unión de cuadrantes inferiores en 32 (6,9%) y el resto distribuidos en otras localizaciones menos frecuentes (**Figura 1**).

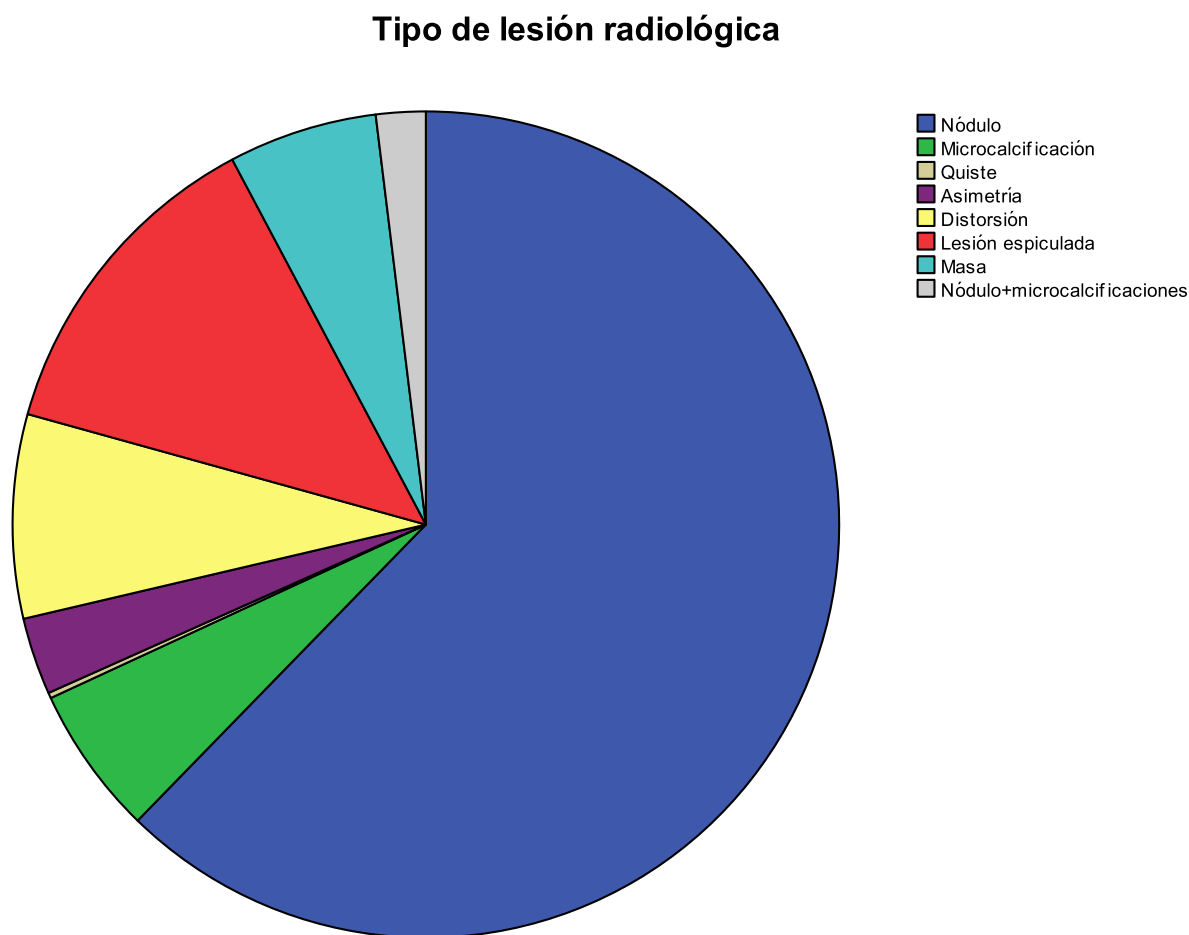
Figura1: Localización



QSE: cuadrante supero externo, QIE: cuadrante ífero externo, QII: cuadrante ífero interno, QSI: cuadrante supero interno, UQ sup: unión de cuadrantes superiores, UQinf: unión de cuadrantes inferiores, UQext: unión de cuadrantes externos, UQint: unión de cuadrantes internos.

La lesión más frecuente evidenciada por mamografía fue el nódulo (62,3%). Otras lesiones radiológicas fueron la lesión espiculada en 60 pacientes (12,9%), distorsión en 37 pacientes (8%), masa en 27 pacientes (5,8%), asimetría en 14 pacientes (3%), nódulo y microcalcificaciones en 9 pacientes (1,9%) y quiste solo en 1 paciente (0,2%) (**Figura 2**).

Figura 2: Tipo de lesión radiológica



La mamografía reveló más microcalcificaciones en el grupo CDI + CDIS en 29 pacientes (80,6%) en comparación con el grupo CDI en 7 pacientes (19,4%) p 0,000.

Los tamaños más frecuentes fueron T1 y T2. La mayoría de pacientes al diagnóstico no presentaban afectación axilar (**tabla 1**).

2. Tratamiento inicial

Los pacientes con CDI recibieron más quimioterapia o hormonoterapia neoadyuvante que cirugía y el grupo CDI + CDIS recibió cirugía más frecuentemente como tratamiento primario con diferencias estadísticamente significativas ($p < 0,001$).

Un total de 145 pacientes (42,5%) recibió cirugía como primer tratamiento en el grupo CDI versus 196 (57,3%) en el grupo CDI + CDIS. Respecto al tratamiento con hormonoterapia 14 pacientes (70%) la recibieron de forma neoadyuvante en el grupo CDI versus 6 (31,6%) en el grupo CDI + CDIS. Y finalmente respecto a la quimioterapia neoadyuvante 62 pacientes (60,2%) en el grupo CDI recibieron quimioterapia versus 41 (39,8%) en el grupo CDI + CDIS S.

El tipo de tratamiento quirúrgico fue: tumorectomía en 258 pacientes, resección del complejo areola pezón (CAP) en 3 pacientes, cuadrantectomía en 59 pacientes y mastectomía en 144 (31% del total) sin diferencias entre grupos $p > 0,956$. Al grupo CDI + CDIS se le realizó un número más elevado de mastectomía como tratamiento quirúrgico en 81 pacientes (56,2%) y 63 pacientes (43,8%) en grupo CDI, pero sin llegar a ser significativo ($p > 0,262$). Se reintervinieron 33 pacientes por afectación de márgenes, 11 en el grupo CDI (33%) y 22 en el grupo CDI + CDIS (66,6%) ($p > 0,742$). Se realizó linfadenectomía a 183 pacientes (39,4%) bien por ganglio centinela positivo o por afectación adenopática inicial. La media de ganglios linfáticos en caso de linfadenectomía fue de 16,22 (DE 5,75, rango 2-34). Solo 13 pacientes (2,8%) tuvieron que recibir una segunda intervención para la realización de linfadenectomía tras presentar un resultado definitivo positivo del ganglio centinela(35) (36).

Como complicación postoperatoria el porcentaje de seroma consideramos que es una entidad muy frecuente y que no siempre ha quedado reflejado en el curso clínico, por lo tanto, no han sido analizados sus resultados en el estudio realizado. El hematoma se presentó en 23 pacientes (5%), infección en 5 (1,1%) y a largo plazo solo se diagnosticaron 17 pacientes con linfedema (3,7%), sin embargo, consideramos que

probablemente el número sea mayor por linfedema leve o no rellenado en la base de datos durante el seguimiento.

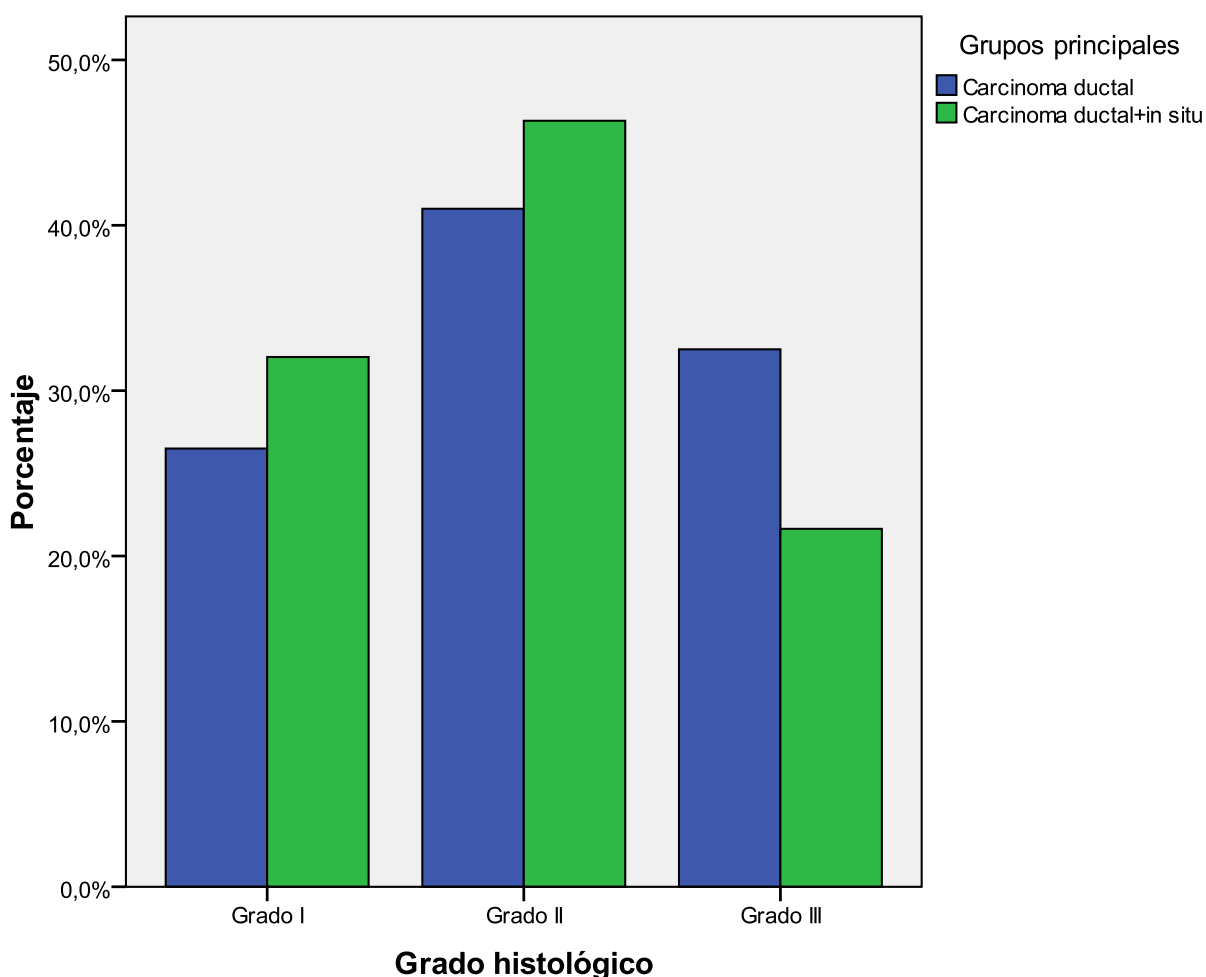
3. Tratamiento adyuvante

La radioterapia externa se aplicó como tratamiento adyuvante a 365 pacientes (78,6%) y 12 pacientes (2,58%) recibieron radioterapia parcial sin encontrarse diferencias entre grupos (p 0,456). La mayoría de pacientes recibieron tratamiento hormonal adyuvante 392 (84,4%), 184 (46,9%) en CDI y 208 (53,1%) en CDI + CDIS (p 0,487). Recibieron quimioterapia adyuvante 142 pacientes (30,6%), 61 (43%) en CDI y 81 (57%) en CDI CDIS (p 0,181).

4. Estudio anatomopatológico definitivo

Respecto al estudio anatomopatológico definitivo, solo se encontraron diferencias respecto al grado del componente infiltrante entre grupos, siendo grado I y II más frecuente en pacientes con CDI + CDIS [74 pacientes (58,3%) y 107 (56,6%) respectivamente] y el grado III en CDI en 65 pacientes (56,5%) (p 0,038) (**Tabla 1 y Figura 3**). Ningún paciente presentaba grado intermedio de CDIS, el bajo grado se encontró en 152 (62,6%) versus 91 pacientes con alto grado (37,4%).

Figura 3: Grado histológico del componente infiltrante



Todas las características histopatológicas se resumen en la **Tabla 1**.

Respecto al tamaño tumoral: En 29 pacientes (6,2%) no se evidenció lesión tumoral (T0), 263 (56,6%) presentaban tamaños menores o igual a 2 cm (T1), 151 (32,5%) tumores de 2-5 cm inclusive (T2), 7 (1,5%) tamaños mayores a 5 cm (T3) y 14 (3%) fueron definidos como T4. La media del tamaño tumoral fue de 19,53 mm (DE 16,87, rango 0-190).

El resultado anatomopatológico definitivo axilar fue el siguiente: negativo en 219 pacientes (47,2%), positivo en 183 (39,4%), células tumorales aisladas en 12 (2,6%), micrometástasis axilares en 11 (2,4%), micrometástasis en mamaria interna en 5 (1,1%),

no se consiguió el ganglio centinela axilar en 2 pacientes (debido a la ausencia de captación en la linfogamagrafia preoperatoria e intraoperatoria) y en mamaria interna en otros 2 por dificultad técnica (0,8%).

La media del margen quirúrgico definitivo fue de 7,21 mm con DE de 6,4. La media de porcentaje de CDIS en el grupo CDI + CDIS fue de 18,15 (DE 22,43).

Si analizamos el grupo CDI + CDIS (**Tabla 2**) observamos que el CDIS de bajo grado presenta menor cantidad de CDIS (media de alto grado de 21.59% y en bajo grado de 16%), bajo Ki 67%, es más frecuente la presencia de grado I y II del componente infiltrante, más frecuentemente presenta receptores hormonales positivos y Her 2 negativo.

Tabla 2: Grupo CDI + CDIS

| N 243 | Bajo Grado (N=152) | Alto Grado (N=91) | ρ |
|--|-----------------------|-------------------------|--------|
| Edad [años; media (DE)] | 60,61 (13,68) | 60,73 (13,72) | 0,930 |
| Grado nuclear carcinoma invasivo n(%) | | | 0,000 |
| I | 59 (79,7) | 15 (20,3) | |
| II | 63 (58,9) | 44 (41,1) | |
| III | 19 (38) | 31 (62) | |
| Subtipo molecular subrogado | | | 0,009 |
| Mal pronóstico | 29 (48,3) | 31 (51,7) | |
| Buen pronóstico | 123(67,2) | 60 (32,8) | |
| Receptor estrogénico n (%) | | | 0,000 |
| Positivo | 137 (65,9) | 71 (34,1) | |
| Negativo | 16 (43,2) | 21 (56,8) | |
| Receptor progesterona n (%) | | | 0,000 |
| Positivo | 115 (70.1) | 48 (29,9) | |
| Negativo | 38 (46,9) | 43 (53,1) | |
| Ki 67% media (DE) | 17,34 (19,73) | 26,86 (23,64) | 0,000 |

| | | | |
|---------------------------------------|-----------|-----------|-------|
| Her 2 n(%) | 20 (13,6) | 21 (24,4) | 0,038 |
| Positivo | 20 (48,8) | 21 (51,2) | |
| Negativo | 128 (66) | 66 (34) | |
| | 16,09 | 21,59 | |
| Porcentaje de CDIS % mean (SD) | (21,23) | (24,03) | 0,008 |

Mal pronóstico: triple negativos + Her 2 positivo + luminal B Her 2 positivo. Buen pronóstico : luminal A + luminal B Her 2 negativo.

Analizando el subtipo molecular subrogado, los tumores triples negativos presentaron mayor cantidad de CDIS de alto grado en 11 pacientes (55%) versus 9 de bajo grado (45%) y el subtipo molecular luminal A mayor cantidad de CDIS de bajo grado en 85 pacientes (73,3%) versus 31 pacientes de alto grado (26,7%) (p 0,015).

5. Respuesta al tratamiento neoadyuvante

Según la clasificación Miller Payne la respuesta tumoral en la serie fue la siguiente:

Ninguna o mínima disminución en 27 pacientes (21,9%), disminución de menos del 30% 14 (11,38%), disminución entre 30%-90% en 41 (33,3%), disminución de más del 90% en 16 (13%), respuesta patológica completa en 27 (21,9%).

De los 123 pacientes que recibieron tratamiento neoadyuvante (quimioterapia o hormonoterapia) tuvieron ausencia de respuesta 11 (40,7%) en el grupo CDI vs 16 (59,3%) en el grupo CDI +CDIS, 14 una respuesta <30% 6 (42,9%) vs 8 (57,1%) y una respuesta igual o > 30% 58 (70,7) vs 24 (29,3%) p 0,007. De los 103 pacientes con quimioterapia neoadyuvante, tuvieron ausencia de respuesta 6 (35,3%) en el grupo CDI vs 11 (64,7%) en el grupo ICD+CDIS, una respuesta < al 30% en 5 (41,7%) vs 7 (58,3%) y una respuesta = o > al 30% 51 (68,9) vs 23 (31,1) p 0,014 (**Tabla 3**).

Del total de pacientes que recibieron tratamiento neoadyuvante, los pacientes con menor respuesta al tratamiento neoadyuvante presentaron mayor recidiva sin mayor mortalidad.

La respuesta ganglionar no se relacionó con mejor o mayor recidiva o mortalidad (p 0,240, p 0,255 respectivamente).

En la tabla 1 se muestra como los pacientes del grupo CDI + DCIS presentan menor respuesta al tratamiento neoadyuvante (p 0,013). En la tabla 3, se puede evidenciar como en los pacientes que reciben quimioterapia neoadyuvante, el grupo CDI + DCIS (pese a su menor respuesta a la quimioterapia neoadyuvante) presenta números menores de recidiva y mortalidad siendo estadísticamente significativo (p 0,030 y 0,027 respectivamente).

La respuesta ganglionar fue valorada en 114 pacientes con el siguiente resultado: Ganglios negativos previos al tratamiento neoadyuvante en 28 pacientes (24,5%), Ganglios positivos sin cambios en 30 (26,3%), ganglios con respuesta parcial en 22 (19,2%) y ganglios sin afectación en 20 (17,5%). En 14 pacientes se evidenció una progresión ganglionar (12,2%).

Tabla 3: Tratamiento neoadyuvante

| | Recidiva | | | Mortalidad | |
|--|-----------------|----|------|-------------------|-------|
| Tratamiento neoadyuvante | | | | | |
| <i>Respuesta a la quimioterapia/hormonoterapia</i> | 123 | | | 0,021 | 0,065 |
| No respuesta | 27 | 12 | 44,4 | 9 | 33,3 |
| <30% | 14 | 2 | 14,3 | 1 | 7,1 |
| ≥30% | 82 | 16 | 19,5 | 13 | 15,9 |
| Respuesta ganglionar | 84 | | | 0,240 | 0,255 |
| Parcial o total | 42 | 9 | 21,4 | 6 | 14,2 |
| No respuesta | 30 | 15 | 50 | 11 | 36,6 |
| Quimioterapia neoadyuvante | | | | | |
| <i>Respuesta a la quimioterapia</i> | 103 | | | 0,027 | 0,045 |
| No respuesta | 17 | 8 | 47,1 | 6 | 35,3 |
| <30% | 12 | 1 | 8,39 | 0 | |
| ≥30% | 74 | 15 | 20,3 | 12 | 16,2 |
| Grupos en tratamiento quimioterápico neoadyuvante | | | | | |
| CDI | 62 | 19 | 30,6 | 15 | 24,2 |
| CDI + CDIS | 41 | 5 | 12,2 | 3 | 7,3 |

Recidiva

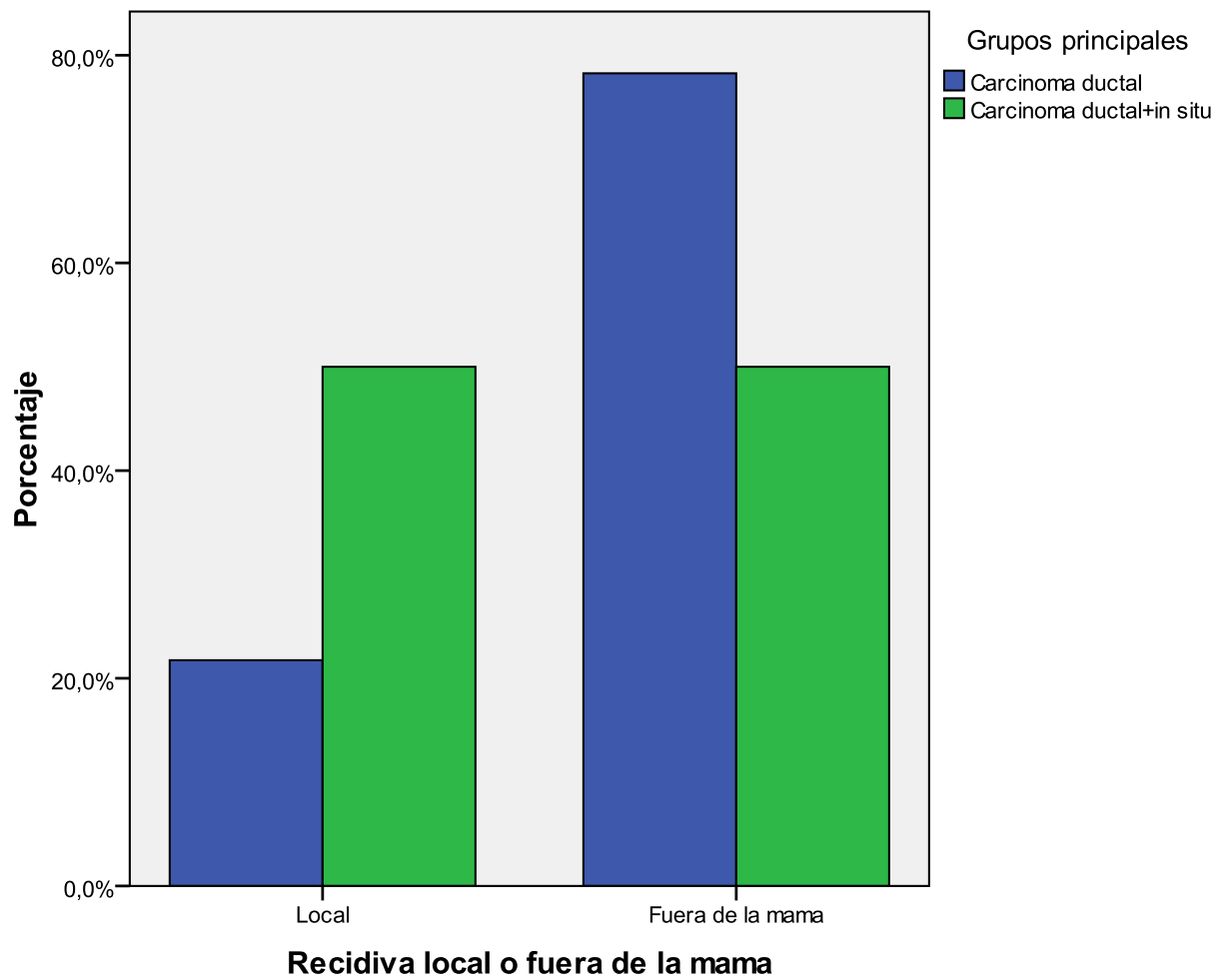
Los factores asociados a recidiva se presentan en la **tabla 5**.

Con un seguimiento medio de 51,43 meses (DE 21,10) (3,7% de pérdidas), recidivaron 41 pacientes (8,8%), de los cuales el 34,1% fueron recidivas locales, sin diferencias estadísticamente significativas entre grupos principales. Sufrieron recidiva a distancia 18 pacientes (68,7%) en el grupo CDI versus 9 en CDI + CDIS (33,3%) (p 0,058) (**tabla 4 y Figura 4**)

Tabla 4: Seguimiento

| Variable | Toda la población | CDI (N=221) | CDI + CDIS (N=243) | ρ |
|--|-------------------|-------------|--------------------|--------|
| Recidiva n(%) | 41 (8,8) | 23 (10,4) | 18 (7,4) | 0,058 |
| Local | 14(3) | 5 (21,7) | 9 (50) | |
| A distancia | 27 (5,8) | 18 (78,3) | 9 (50) | |
| Supervivencia libre de enfermedad (SLE) | | | | |
| SLE 7 años | 98% | 88,1% | 91,7% | 0,163 |
| Supervivencia global | | | | |
| Supervivencia a 7 años | 93,2% | 90,4% | 95,4% | 0,060 |

Figura 4: Recidiva local o a distancia por grupos



La media de tiempo de recidiva fue de 1,78 años (DE 1,21), con 1,65 años en el CDI versus 1,94 en ICD +CDIS sin diferencias entre grupos (p 0,640).

La incidencia acumulada global de recidiva fue del 8,84%, IC 95% 6,58-11,77, en el ductal del 10,41% IC95% 7,04-15,13 y en el CDI + CDIS del 7,41% IC95% 4,74-11,40. La tasa de incidencia global fue de 2,29 recidivas cada 100 personas y año de seguimiento, en el CDI de 2,83 y en CDI + CDIS de 1,8. El riesgo de relativo de recidiva del CDI vs el CDI + CDIS fue de 1,40 IC 95% 0,78-2,53 (**Tabla 6**).

Tabla 6: Incidencia acumulada + tasa de incidencia y riesgo relativo de recidiva y mortalidad

| | IA % | IC95% | TI 100 personas y 1 año | RR | IC95% |
|-------------------|-----------------|--------------|--|-----------|--------------|
| Recidiva | | | | | |
| Toda la población | 8.84 | 6.58-11.77 | 2.29 | | |
| CDI | 10.41 | 7.04-15.13 | 2,83 | 1.40 | 0.78-2.53 |
| CDI + CDIS | 7.41 | 4.74-11.40 | 1,84 | | |
| Mortalidad | | | | | |
| Toda la población | 6.25 | 4.33-8.88 | 1.62 | | |
| CDI | 8.14 | 5.21-12.51 | 2.22 | 1.65 | 0.80-3.42 |
| CDI + CDIS | 4.53 | 2.55-7.92 | 1.12 | | |

IA Incidencia acumulada. TI Tasa de incidencia. RR Riesgo relativo

El CDIS extratumoral se encontró en 17 pacientes, todos incluidos en el grupo CDI + CDIS y ninguno presentó recidiva. El CDIS extratumoral encontrado más frecuentemente era de bajo grado en el 88,2% (p 0,023).

En toda la población de estudio, la recidiva (**Tabla 5**) se asoció a pacientes más jóvenes, tamaño definitivo mayor, pacientes a los que se les practicó una linfadenectomía, Grado II y III del componente infiltrante, receptores hormonales negativos, un elevado ki 67%, los pacientes que recibieron como tratamiento inicial quimioterapia o hormonoterapia, la no respuesta a la quimioterapia inicial y tumores triple negativo. En la regresión de Cox (**Tabla 7**) mantuvieron la significación estadística el tratamiento inicial con cirugía, la

linfadenectomía, el grado histológico I, los receptores de progesterona negativos y el tamaño definitivo mayor.

El grado I y la cirugía como primer tratamiento fueron factores protectores ante la recidiva con Odds ratio de 0,22 y 0,11 respectivamente.

En cambio, los receptores hormonales de progesterona negativos y un mayor tamaño definitivo se relacionaron con una mayor recidiva posterior con Odds ratio de 2,5 y 1,035 respectivamente.

Tabla 5: Recidiva

| Variables cualitativas | Recidiva | | Regresión de Cox | | | | |
|------------------------------|----------|----|------------------|-------|------|-----------|-------|
| | N | N | % | p | HR | IC 95% | p |
| Tratamiento inicial | | | | | | | |
| Cirugía | 342 | 11 | 3,2 | 0,000 | 0,23 | 0,11-0,49 | 0,000 |
| Hormonoterapia | 19 | 6 | 31,5 | | | | 0,893 |
| Quimioterapia | 103 | 24 | 23,3 | | | | 0,893 |
| Mastectomia | | | | | | | |
| Si | 144 | 24 | 16,7 | 0,000 | | | 0,475 |
| No | 320 | 17 | 5,3 | | | | |
| Limfadenectomía | | | | | | | |
| Si | 183 | 32 | 17,5 | 0,000 | 2,40 | 1,05-5,46 | 0,037 |
| No | 281 | 9 | 3,2 | | | | |
| Tamaño | | | | | | | |
| T0, T1 | 292 | 20 | 6,8 | 0,062 | | | |
| T2, T3, T4 | 172 | 21 | 12,2 | | | | |
| Grado | | | | | | | |
| Grado I | 127 | 3 | 2,4 | 0,004 | 0,23 | 0,06-0,81 | 0,023 |
| Grado II | 189 | 18 | 9,5 | | | | |
| Grado III | 115 | 15 | 13 | | | | |
| Receptor estrogénico | | | | | | | |
| Negativo | 76 | 15 | 19,7 | 0,001 | | | 0,671 |
| Positivo | 388 | 26 | 6,7 | | | | |
| Receptor progesterona | | | | | | | |
| Negativo | 157 | 24 | 15,3 | 0,001 | 2,01 | 1,01-4 | 0,046 |
| Positivo | 307 | 17 | 5,5 | | | | |
| Her 2 | | | | | | | |
| Positivo | 78 | 8 | 10,3 | 0,654 | | | |
| Negativo | 371 | 30 | 8,1 | | | | |

Subtipo molecular subrogado

| | | | | | |
|-----------------|-----|----|-----|----------|-------|
| Buen pronóstico | 346 | 22 | 6,4 | 6,10,002 | 0,589 |
| Mal pronóstico | 118 | 19 | | | |

Grupos

| | | | | |
|------------|-----|----|------|-------|
| CDI | 221 | 23 | 10,4 | 0,326 |
| CDI + CDIS | 243 | 18 | 7,4 | |

Tipo componente intraductal

| | | | | |
|------------|-----|---|-----|----------|
| Alto grado | 92 | 9 | 9,8 | 5,90,314 |
| Bajo grado | 153 | 9 | | |

Respuesta a la quimioterapia

| | | | | |
|-------|----|----|------|-------|
| No | 17 | 8 | 47,1 | 0,000 |
| <30% | 12 | 1 | 8,3 | |
| =>30% | 74 | 15 | 20,3 | |

Variables cuantitativas N 464

| | N | media | DE | p | HR | IC95% | P |
|--|---|-------|----|---|----|-------|---|
|--|---|-------|----|---|----|-------|---|

Edad [años]

| | | | | | | | |
|----|-----|----|-------|-------|--|--|-------|
| Si | 41 | 57 | 17,8 | 0,030 | | | 0,383 |
| No | 423 | 62 | 13,39 | | | | |

Tamaño [mm]

| | | | | | | | |
|----|-----|-------|-------|-------|------|-----------|-------|
| Si | 41 | 33,95 | 39,90 | 0,033 | 1,02 | 1,01-1,03 | 0,000 |
| No | 423 | 18,13 | 11,80 | | | | |

Ki 67%

| | | | | | | | |
|----|-----|-------|-------|-------|--|--|-------|
| Si | 41 | 33,95 | 25,29 | 0,000 | | | 0,582 |
| No | 423 | 20,85 | 21,19 | | | | |

Mal pronóstico: triple negativo like + Her 2 + luminal B Her 2 positivo. Buen pronóstico: luminal A + luminal B Her 2 negativo.

Table 7: Regresión de Cox

| VARIABLES | Odds ratio (95% CI) | P |
|--|----------------------------|----------|
| Tiempo libre de enfermedad | | |
| Receptor hormonal negativo de progesterona | 2,5 (1,15-5,44) | 0,020 |
| Cirugía | 0,11 (0,05-0,24) | 0,000 |
| Tamaño (mm) | 1,035 (1,01-1,05) | 0,000 |
| Grado I | 0,22 (0,04-1,02) | 0,053 |
| Supervivencia global | | |
| Receptor hormonal negativo de progesterona | 4,17 (1,47-11,81) | 0,007 |
| Cirugía | 0,08 (0,02-0,23) | 0,000 |
| Tamaño (mm) | 1,03 (1,01-1,06) | 0,000 |
| Grado I | 0,05 (0,04-0,67) | 0,000 |

En el análisis de supervivencia Kaplan Meier con respecto a la recidiva, el tiempo medio de supervivencia fue de 6,48 años IC95% 6,33-6,63, para el CDI de 6,39 años IC95% 6,16-6,63 y para el CDI + CDIS de 6,57 años (C95% 6,38-6,76, logRank 0,235 (**Tabla 8**). Las gráficas de supervivencia libre de enfermedad de la serie y por grupos se muestran en las **Figuras 5 y 6**.

Tabla 8: Análisis de Kaplan Meier

| | Recidiva | | | Mortalidad | | |
|---|----------|-----------|-------|------------|-----------|-------|
| | Media | IC95% | LR | Media | IC95% | LR |
| N:464 | | | 0.235 | | | 0.104 |
| Toda la población | 6.48 | 6.33-6.63 | | 6.63 | 6.49-6.76 | |
| CDI | 6.39 | 6.16-6.63 | | 6.52 | 6.31-6.73 | |
| CDI + CDIS | 6.57 | 6.38-6.76 | | 6.72 | 6.56-6.88 | |
| Quimioterapia neoadyuvante N:103 | | | 0.028 | | | 0.023 |
| Toda la población | 5.69 | 5.24-6.15 | | 5.99 | 5.57-6.41 | |
| CDI | 5.25 | 4.60-5.91 | | 5.58 | 4.96-6.20 | |
| CDI + CDIS | 6.32 | 5.76-6.38 | | 6.56 | 6.08-7.03 | |
| N:464 | | | | | | |
| SLE a los 7 años (%) | | | | | | |
| Toda la población | 89.7 | | | | | |
| CDI | 88.4 | | | | | |
| CDI + CDIS | 91.1 | | | | | |
| SG a los 7 años (%) | | | | | | |
| Toda la población | 92.8 | | | | | |
| CDI | 90.8 | | | | | |
| CDI + CDIS | 94.7 | | | | | |

L= Long Rank. SLE supervivencia libre de enfermedad. SG supervivencia global

Figura 5: Kaplan Meier recidiva de la serie (gráfico)

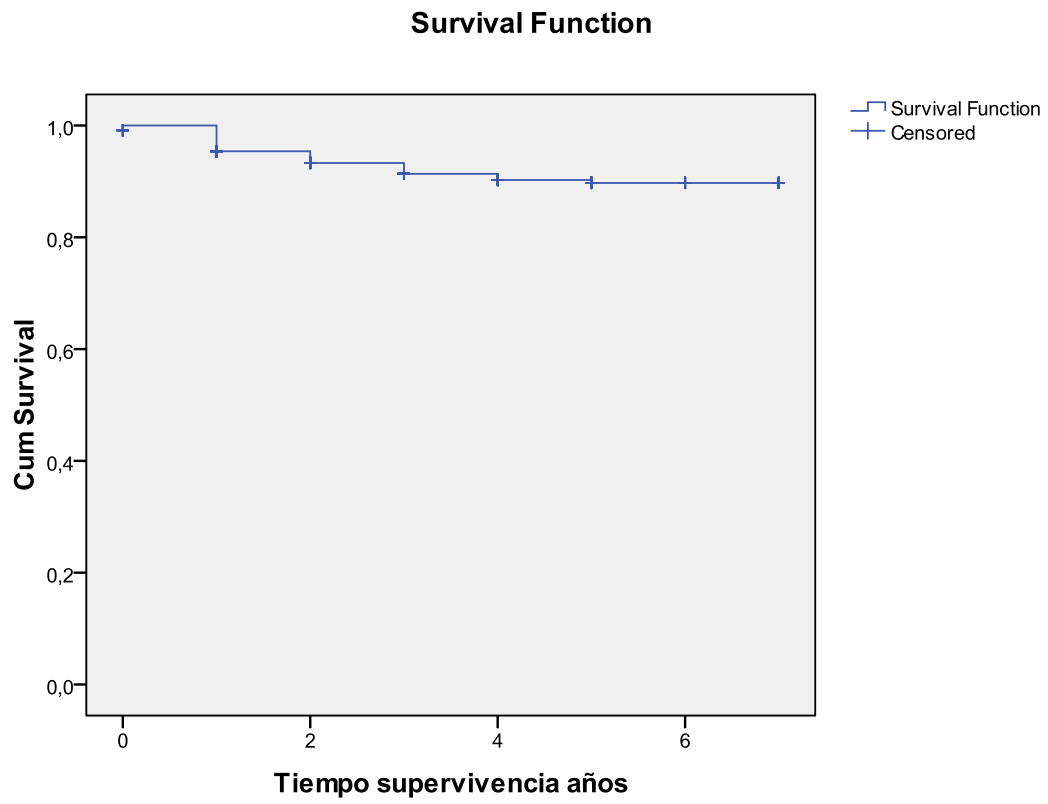
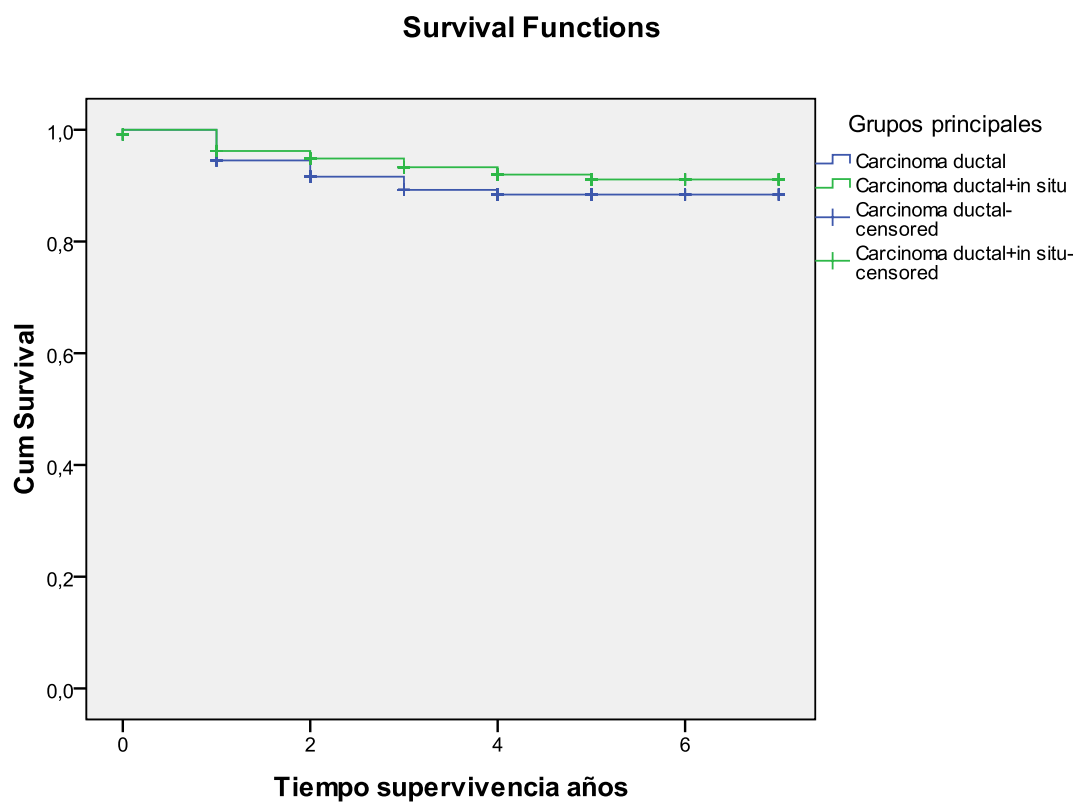


Figura 6: Kaplan Meier de recidiva por grupos (gráfico)



Línia verde: CDI + CDIS

Linia azul: CDI

A los 7 años en forma global el 89,7% estaba libre de recidiva, el 88,4% en el CDI y en el 91,1% en el CDI + CDIS (**Tabla 4**).

Mortalidad

Al final del estudio, 47 pacientes fallecieron de los cuales 29 fueron debido a progresión del cáncer de mama. Los otros 18 pacientes restantes fallecieron debido a otras causas no relacionadas con el cáncer de mama.

Una mayor mortalidad (**Tabla 9**) fue asociada a un tamaño definitivo mayor, Grado II y III, receptores hormonales negativos, recidiva extramamaria, elevado ki67% y haber recibido linfadenectomía, En la regresión de Cox (**Tabla 7**) mantuvieron la significación estadística, los receptores hormonales de progesterona negativos, cirugía como tratamiento inicial, grado II-III y el tamaño definitivo mayor.

Tabla 9: mortalidad

| Qualitative Variables | Mortality | | Cox Regression | | | | |
|------------------------------|-----------|----|----------------|-------|-------|-----------|-------|
| | N | N | % | p | HR | IC 95% | P |
| Tratamiento inicial | | | | | | | |
| Cirugía | 342 | 6 | 1,7 | 0,000 | 0,217 | 0,07-0,46 | 0,005 |
| Hormonoterapia | 19 | 5 | 26,3 | | | | 0,978 |
| Quimioterapia | 103 | 18 | 17,5 | | | | |
| Recidiva | | | | | | | |
| A distancia | 41 | 29 | 70,7 | 0,000 | | | |
| Local | 27 | 22 | 81,5 | 0,068 | | | 0,475 |
| | 14 | 7 | 50 | | | | |
| Limfadenectomía | | | | | | | |
| Si | 183 | 24 | 13,1 | 0,000 | 2,47 | 0,84-7,28 | 0,098 |
| No | 281 | 5 | 1,8 | | | | |
| Tamaño | | | | | | | |
| T0, T1 | 292 | 12 | 4,1 | 0,017 | | | 0,505 |
| T2, T3, T4 | 172 | 17 | 9,9 | | | | |
| Grado | | | | | | | |
| Grado I | 127 | 1 | 0,8 | 0,000 | 0,08 | 0,01-0,65 | 0,018 |
| Grado II | 189 | 10 | 5,3 | | | | |
| Grado III | 115 | 14 | 12,2 | | | | |
| Receptor estrogénico | | | | | | | |
| Negativo | 76 | 13 | 17,1 | 0,000 | | | 0,651 |
| Positivo | 388 | 16 | 64,1 | | | | |
| Receptor progesterona | | | | | | | |
| Negativo | 157 | 21 | 13,4 | 0,000 | 3,4 | 1,35-8,61 | 0,009 |
| Positivo | 307 | 8 | 2,6 | | | | |
| Her 2 | | | | | | | |
| Positivo | 78 | 5 | 6,4 | 0,790 | | | |
| Negativo | 371 | 21 | 5,7 | | | | |

Subtipo molecular subrogado

| | | | | | |
|-----------------|-----|----|------|-------|-------|
| Buen pronóstico | 346 | 14 | 4 | 0,002 | 0,403 |
| Mal pronóstico | 118 | 15 | 12,7 | | |

Grupos

| | | | | |
|------------|-----|----|-----|-------|
| CDI | 221 | 18 | 8,1 | 0,126 |
| CDI + CDIS | 243 | 11 | 4,5 | |

Tipo componente intraductal

| | | | | |
|------------|-----|---|-----|-------|
| Alto grado | 92 | 7 | 7,6 | 0,107 |
| Bajo grado | 153 | 4 | 2,6 | |

Respuesta a la quimioterapia

| | | | | |
|-------|----|----|------|-------|
| No | 17 | 6 | 35,3 | 0,036 |
| <30% | 12 | 0 | 0 | |
| =>30% | 74 | 12 | 16,2 | |

Variables cuantitativas N 464

| | N | media | DE | p | HR | IC95% | P |
|--|---|-------|----|---|----|-------|---|
|--|---|-------|----|---|----|-------|---|

Edad [años]

| | | | | |
|----|-----|------|-------|-------|
| Si | 29 | 60,3 | 18,33 | 0,394 |
| No | 435 | 61,8 | 13,46 | |

Tamaño [mm]

| | | | | | | | |
|----|-----|-------|-------|-------|------|-----------|-------|
| Si | 29 | 36,79 | 43,98 | 0,061 | 1,03 | 1,02-1,04 | 0,000 |
| No | 435 | 18,38 | 12,56 | | | | |

Ki 67%

| | | | | | | | |
|----|-----|-------|-------|-------|--|--|-------|
| Si | 29 | 34,07 | 26,90 | 0,007 | | | 0,427 |
| No | 435 | 21,20 | 21,32 | | | | |

Mal pronóstico: triple negativo like + Her 2 + luminal B Her 2 positivo. Buen pronóstico: luminal A + luminal B Her 2 negativo.

La incidencia acumulada global de mortalidad fue de 6,25% IC 4,33-8,88, en el CDI de 8,14% IC95% 5,21-12,51 y en el CDI + CDIS del 4,53% IC95% 2,55-7,92. La tasa de incidencia global fue de 1,62 fallecimientos cada 100 personas año de seguimiento, en el CDI de 2,22 y en el CDI + CDIS de 1,12. El riesgo relativo de mortalidad del CDI vs CDI + CDIS de 1,65 IC95% 0,80-3,42.

En el análisis de supervivencia de Kaplan Meier el tiempo medio de supervivencia fue de 6,63 años IC95% 6,49-6,76, para el CDI de 6,52 años IC95% 6,31-6,73 y para el CDI + CDIS de 6,72 años IC95% 6,56-6,88, logRank 0,104 (**Tabla 8**).

Las gráficas de supervivencia global de la serie y por grupos se muestran en las **Figuras 7 y 8**.

Figura 7: Kaplan Meier supervivencia global de la serie (gráfico)

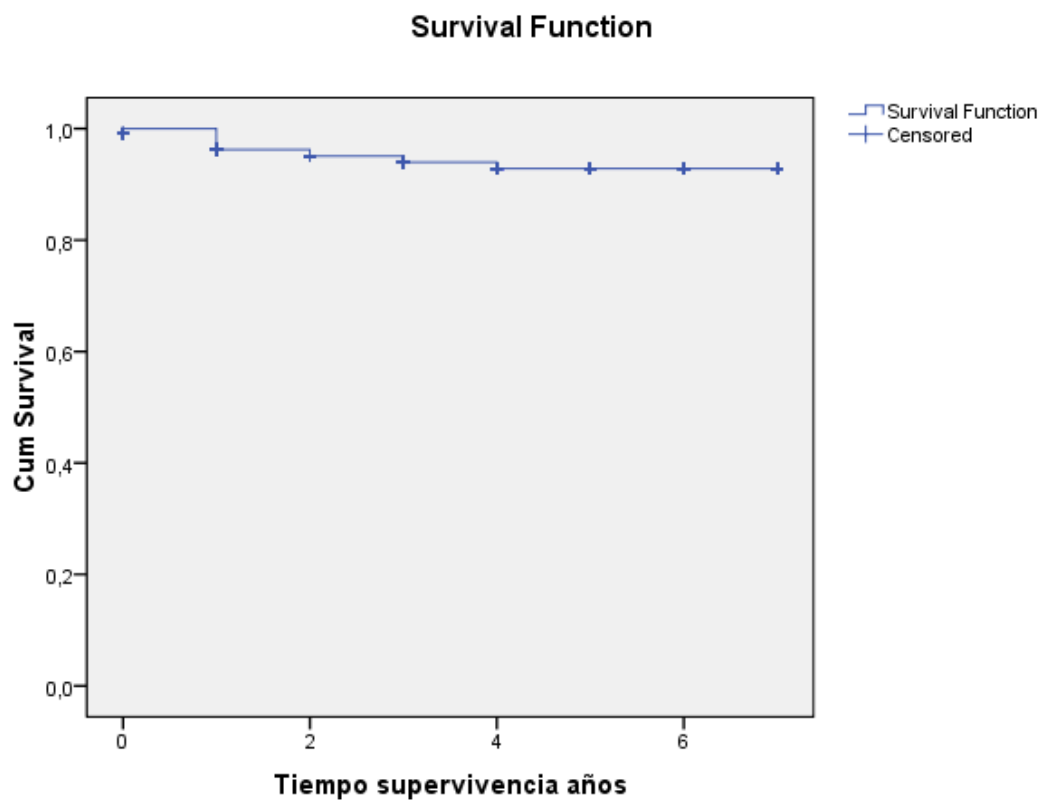
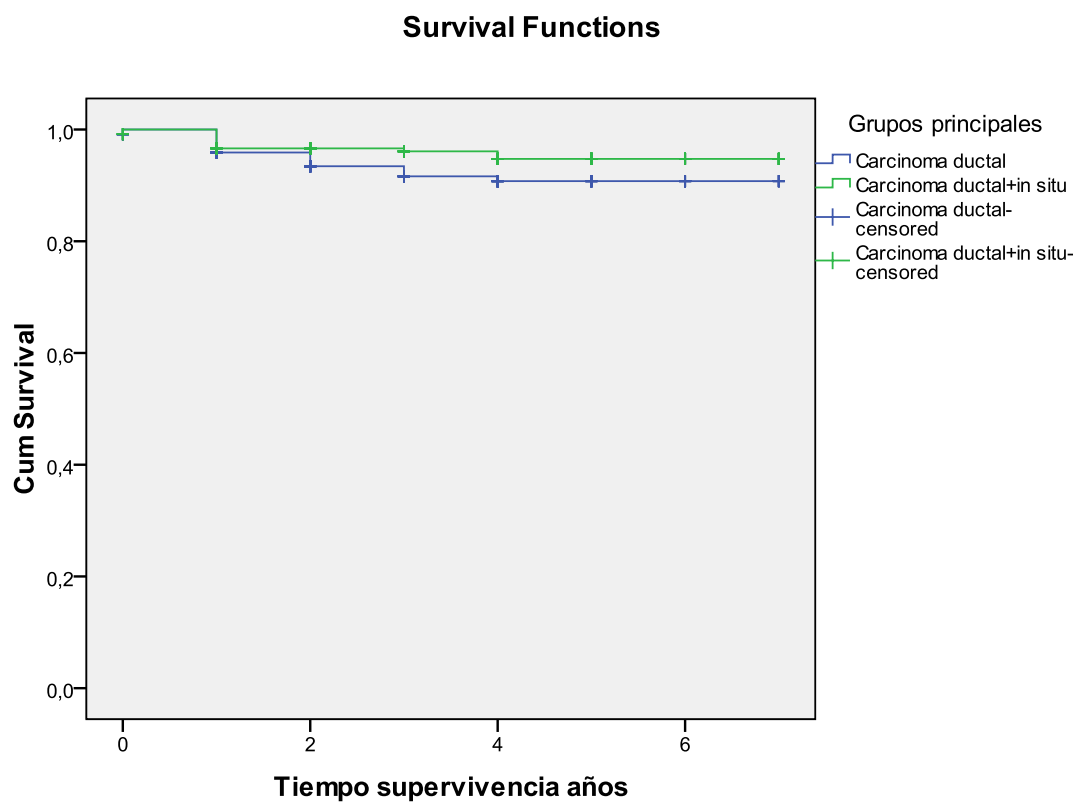


Figura 8: Kaplan Meier supervivencia global por grupos (gráfico)



LogRank: 0,104

Línia verde: CDI + CDIS

Línia azul: CDI

A los 7 años en forma global el 92,8% seguían vivos, en CDI el 90,8% y en CDI + CDIS el 94,7% (**Tabla 4**).

Recidiva y mortalidad en el grupo de tratamiento neoadyuvante

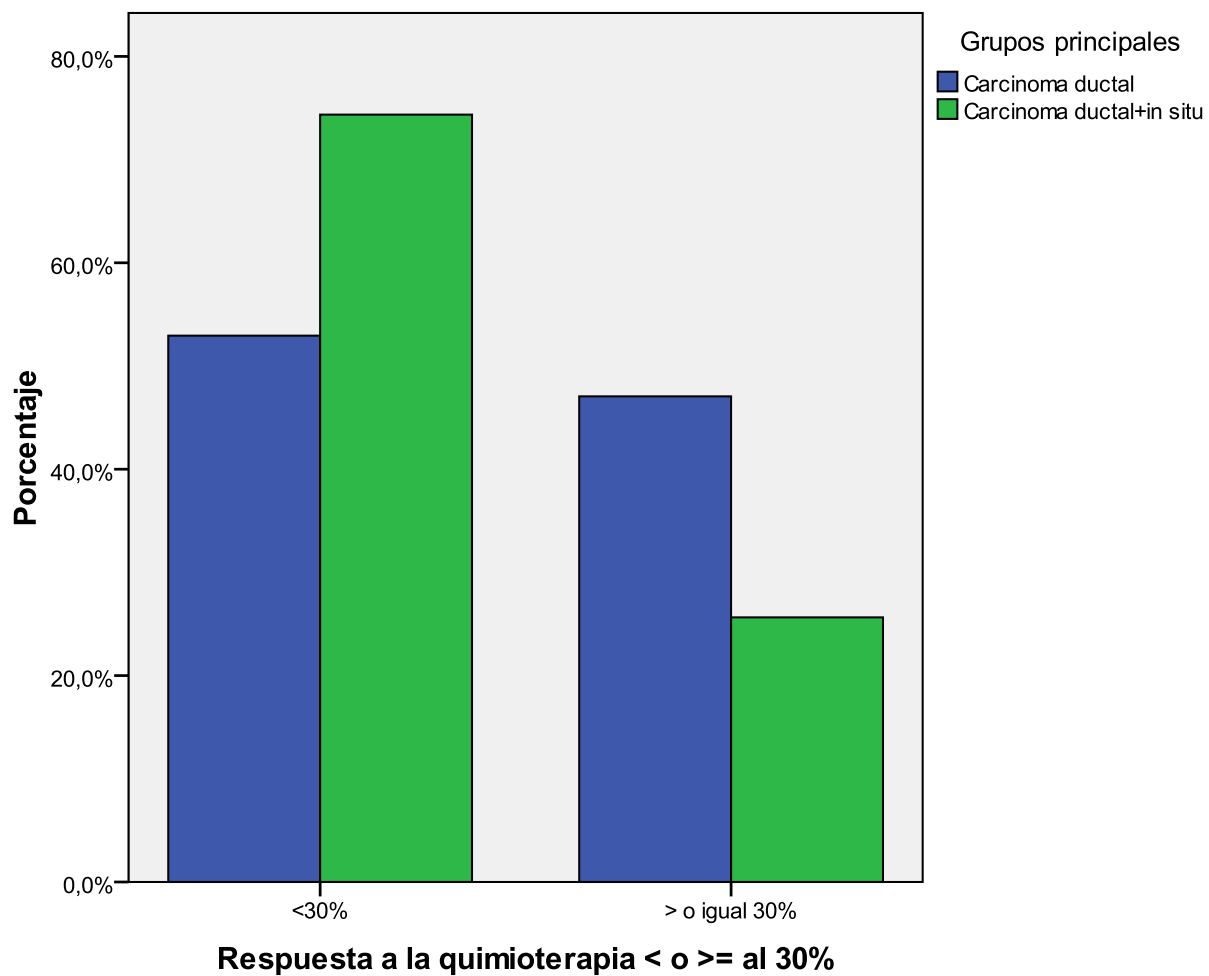
Los datos sobre recidiva y mortalidad en relación al tratamiento neoadyuvante se presentan en la **Tabla 3**.

La recidiva con tratamiento neoadyuvante se produjo en 12 (44,4%) de 27 pacientes con ausencia de respuesta, en 2 (14,3%) de 14 con respuesta < al 30% y en 16 (19,5%) de 82 con respuesta igual o mayor al 30% p 0,021. Esto nos muestra que los pacientes que presentan peor respuesta también presentan mayor recidiva. Los pacientes con quimioterapia neoadyuvante presentaron recidiva en 8 (47,1%) de 17 con ausencia de respuesta, en 1 (8,3%) de 12 con respuesta menor al 30% y en 15 (20,3%) de 74 pacientes con respuesta igual o > al 30% p 0,027. Se observa lo mismo que previamente, a menor respuesta mayor recidiva. Fallecieron 9 (33,3%) de los pacientes con ausencia de respuesta, 1 (7,1%) con respuesta < al 30% y 13 (15,9%) con respuesta igual o mayor al 30% p 0,065, de los tratados con tratamiento neoadyuvante. La respuesta al tratamiento neoadyuvante (hormonoterapia y quimioterapia) no fue una variable asociada a mortalidad.

En la **Figura 9** se muestra la respuesta del tratamiento neoadyuvante en función de los grupos principales con respuestas menores o mayores al 30%.

De los pacientes con quimioterapia neoadyuvante fallecieron 6 (35,3%) con ausencia de respuesta, ninguno con una respuesta menor al 30% y 12 (16,2%) con una respuesta igual o > al 30% p 0,041 (**Tabla 3**). Los pacientes que recibieron quimioterapia neoadyuvante y que presentaban peor respuesta, presentaron mayor mortalidad.

Figura 9: Respuesta a la quimioterapia entre grupos

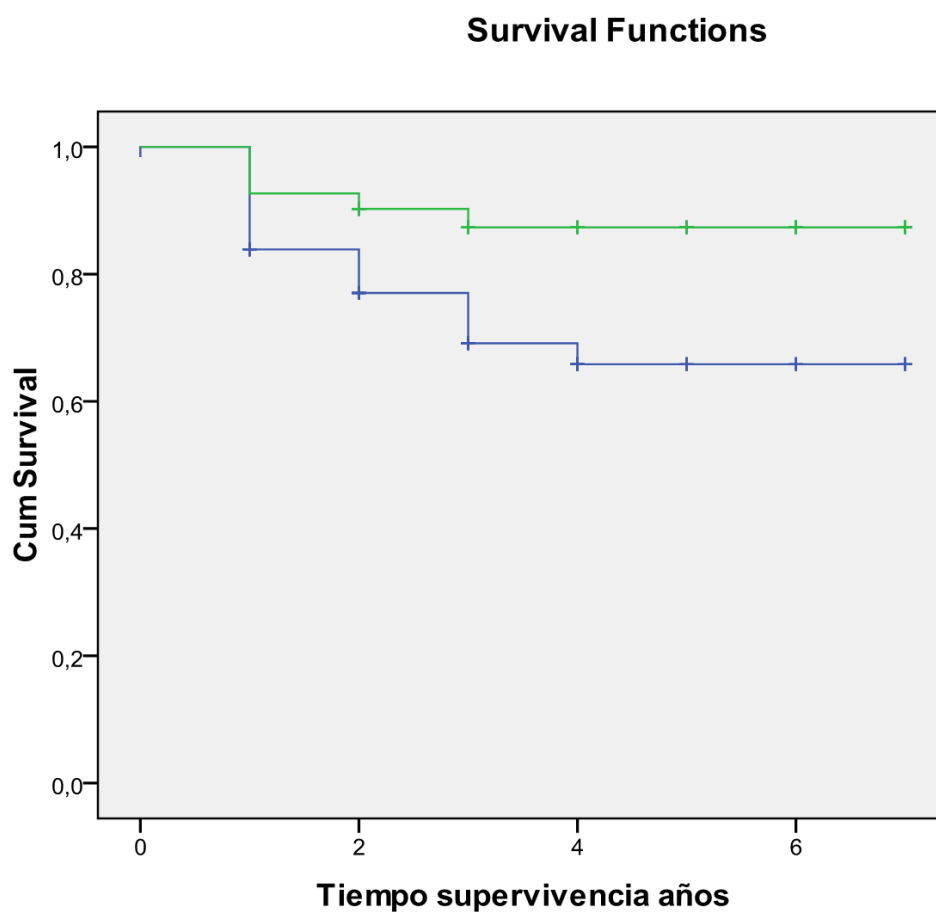


Fallecieron 11 (25%) de los pacientes que no tuvieron respuesta ganglionar y en 6 (15%) de los que tuvieron respuesta ganglionar parcial o total p 0,255. La respuesta ganglionar no se relacionó con la mortalidad-

El tiempo medio de supervivencia fue de 5,69 años IC 95% 5,24-6,15, para el CDI de 5,25 años IC 95% 4,60-5,91 y para el CDI + CDIS de 6,32 años IC95% 5,76-6,38, long Rank 0,028. A los 7 años el 74,9% se hallaban libres de recidiva, en el CDI el 65,8% y en el CDI + CDIS el 87,3%(**Tabla 8**).

La gráfica de supervivencia libre de enfermedad en el grupo de tratamiento neoadyuvante por grupos se muestra en la **figura 10**.

Figura 10: Comparación entre SLE entre CDI + CDIS (línea superior) y grupo CDI (línea inferior).



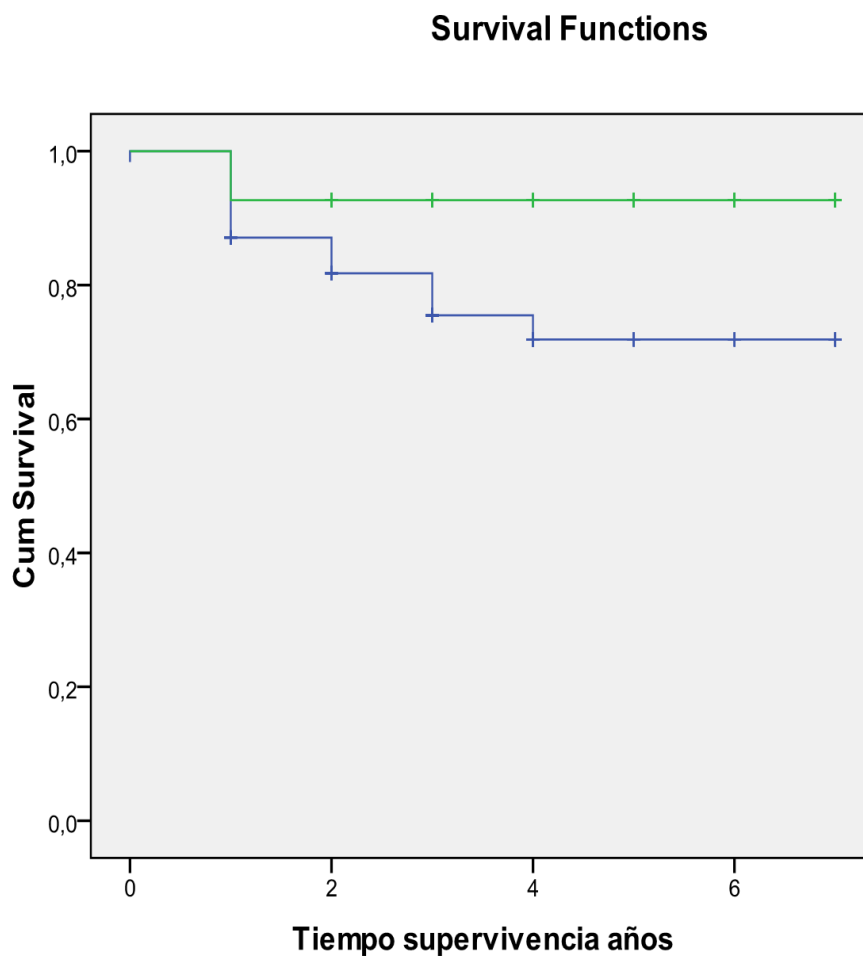
Línea verde: CDI + CDIS

Línea azul: CDI

Con respecto a la mortalidad se objetivaron 15 fallecimientos en el CDI y 3 en el CDI + CDIS. El tiempo medio de supervivencia fue de 5,99 años IC 95% 5,57-6,41, en el CDI de 5,58 años IC95% 4,96-6,20 y en el CDI + CDIS de 6,56 años IC95% 6,08-7,03, long Rank 0,023. A los 7 años el 80,8 seguían vivos, en el ductal el 71,9% y en el ductal + in situ el 92,7%(**tabla 7**).

La gráfica de supervivencia global por grupos se muestra en la **figura 11**.

Figura 11: Comparación supervivencia global entre CDI + CDIS (línea superior) y grupo CDI (línea inferior).



Línea verde: CDI + CDIS

Línea azul: CDI

DISCUSSION

Objetivo principal:

La presencia de carcinoma ductal infiltrante asociado al carcinoma ductal in situ se asocia a mayor recidiva local.

Discusión:

La presencia de carcinoma ductal in situ asociado no se asoció a una mayor recidiva global o mayor mortalidad. Sorprendentemente, el grupo con carcinoma in situ asociado, presenta tendencia a mejores resultados con menor número de recidivas y mayor supervivencia tanto libre de enfermedad como global (pese a no encontrarse diferencias estadísticamente significativas). Estos hallazgos están descritos en el apartado recidiva y mortalidad.

Probablemente no se encontraron diferencias estadísticamente significativas debido al bajo número de recidivas de la serie (8,84 % recidivas totales de las cuales solo el 3% fueron recidivas locales). Un número mayor de pacientes habría sido capaz de identificar las pequeñas diferencias.

Para comparar las diferencias entre grupos, dada la baja tasa de recidivas locales, se compararon las recidivas globales.

En el apartado de resultados podemos observar como la presencia de carcinoma *in situ* (grupo CDIS) es un factor de buen pronóstico en los pacientes que recibieron quimioterapia neoadyuvante. El grupo CDI presentó mayor recidiva en comparación a CDI + CDIS [19(30,6%) versus 5 (12,2%)] y mayor mortalidad [15 (24,2%) versus 3 (7,3%)].

Por lo tanto, observamos un comportamiento más benigno en el grupo CDI + CDIS, pero solo estadísticamente significativo en el grupo de tratamiento quimioterápico neoadyuvante.

Objetivos secundarios:

Definir las características y diferencias clínico-patológicas de toda la serie y del CDI y CDI + CDIS.

Discusión:

Las características clínico-patológicas se describen en el apartado de resultados de la serie (página 17-29). No se evidenciaron diferencias entre grupos en prácticamente todas las variables, solo el grado fue diferente entre grupos. Siendo grado III más frecuente en CDI y grado I y II más frecuente en CDI + CDIS

Las **tablas 1 y 2** y los **gráficos 1-3** describen las características descriptivas de la serie, así como comparativa entre grupos.

Algo curioso es el análisis del grupo CDI + CDIS. Se observa que el CDIS de bajo grado presenta menor cantidad de CDIS (media de alto grado de 21.59% y en bajo grado de 16%), bajo Ki 67%, es más frecuente la presencia de grado I y II del componente infiltrante, más frecuentemente presenta receptores hormonales positivos y Her 2 negativo. Todos estos hallazgos van a favor de que el componente CDIS de bajo presenta menor agresividad por presentar factores de buen pronóstico.

Diferencias en márgenes afectos en caso de existir presencia de carcinoma ductal in situ asociado.

Discusión:

Se reintervinieron 33 pacientes por afectación de márgenes, 11 en el grupo CDI (33%) y 22 en el grupo CDI + CDIS (66,6%) ($p=0,742$).

Parece que el número y porcentaje de márgenes afectos en el grupo CDI + CDIS es mayor, pero estas diferencias no son estadísticamente significativas, una vez más seguramente debido a necesitar mayor número de pacientes para ser capaz de detectar pequeñas diferencias entre grupos.

Todos los pacientes con márgenes afectos se reintervinieron consiguiendo márgenes definitivos correctos, es por ello que no se presentó peor recidiva y mortalidad en estos pacientes.

Identificar el porcentaje de componente in situ asociado al infiltrante que implica un punto de corte con mayor riesgo de recidiva local si lo hay.

Discusión:

Dado que no se encontraron diferencias estadísticamente significativas en la recidiva, los cálculos y comprobaciones de número de corte no fueron posibles.

En el grupo de quimioterapia tampoco se encontró un número a partir del cual se presentaba mayor recidiva por el bajo número final de pacientes con recidiva en el grupo de quimioterapia.

Por lo tanto, no ha sido posible valorar la influencia del porcentaje de CDIS sobre la recidiva y la mortalidad. Sin embargo, se realizaron algunas pruebas con valores de: <25%, 25%-50% y >50% sin apreciarse que el porcentaje de CDIS influya en mayor o menor recidiva o mortalidad en toda la serie.

Factores relacionados con la recidiva y la mortalidad en la serie.

Discusión:

Los factores relacionados con la recidiva y mortalidad de la serie se describen en las **tablas 3-9**. Las figuras Kaplan Meier de recidiva a mortalidad se incluyen a continuación de las tablas (**Figuras 5-11**).

Estos factores en nuestro estudio relacionados con la recidiva fueron: pacientes jóvenes, tamaño definitivo mayor, pacientes a los que se les practico linfadenectomía, grados del componente infiltrante II y III, receptores hormonales negativos, elevado ki67%, los pacientes que recibieron como tratamiento inicial quimioterapia o hormonoterapia, la no respuesta al tratamiento neoadyuvante y los tumores triple negativos. En la regresión de Cox mantuvieron la significación estadística el tratamiento inicial con cirugía, la

linfadenectomía, el grado histológico I, los receptores de progesterona negativos y el tamaño definitivo mayor.

Una mayor mortalidad fue asociada a un tamaño definitivo mayor, Grado II y III , receptores hormonales negativos, recidiva extramamaria, elevado ki67% y haber recibido linfadenectomía, En la regresión de Cox mantuvieron la significación estadística, los receptores hormonales de progesterona negativos, cirugía como tratamiento inicial, grado II-III y el tamaño definitivo mayor.

Podemos ver como los factores relacionados tanto con la recidiva y mortalidad son similares a los descritos en la literatura previamente (37-39).

DISCUSION

El CDIS asociado a CDI es una entidad muy frecuente, tanto que hemos querido valorar la implicación de esta asociación como factor pronóstico en el cáncer de mama. Hoy en día se considera que el CDI+ CDIS y el CDI son dos entidades diferentes y presentan diferencias en las alteraciones genéticas (40). Existen estudios en los que los pacientes con CDIS asociado eran más jóvenes, presentaban mayor grado histológico o menor tamaño tumoral(26) . Algunas características histológicas como el c-erbB-2, bcl-2, p53 o ki67% del CDIS han sido valoradas como factores pronóstico indicando en algunos estudios una mayor agresividad tumoral(41) y en otros una menor agresividad tumoral (24) (42) , sin embargo en nuestra serie las características clínicas e histopatológicas de los pacientes no fueron diferentes entre grupos, siendo solo el grado III más frecuente en CDI .Nos llama la atención que tampoco encontramos diferencias en cantidad o tipo de componente in situ en función del tipo molecular como han evidenciado otros estudios (43).

En nuestra serie observamos que bajos grados de CDIS S se relacionan con factores de mejor pronóstico como son baja cantidad de CDIS, bajo ki67, bajo grado del componente infiltrante, receptores hormonales positivos, Her 2 negativos y tumores luminales like. Estos hallazgos nos hace decantarnos a favor de la teoría molecular de progresión del CDIS a CDI (44; 45) en la que las características del componente infiltrante son similares a las del in situ(10; 46).

Como otros autores, en nuestro caso también consideramos que el CDI y el CDI + CDIS se tratan de entidades diferentes. Autores como Melanie Ruzcyk (47) intenta demostrar que la etiología y los factores de riesgo son diferentes en ambos grupos. Al analizar ambos grupos, concluye que la mayoría de los factores de riesgo son similares entre los dos grupos, sin embargo, la obesidad y la lactancia son algunos factores que difieren entre grupos. Los autores consideran que dada las diferencias entre grupos se tratan de dos entidades con diferentes líneas de desarrollo.

En nuestro estudio, entre grupos principales no se demostró una diferencia significativa en la recidiva pese a existir una tendencia a números menores de recidiva en el grupo CDI + CDIS, probablemente por el bajo número de recidivas y fallecimientos de nuestra serie. En el análisis regresión de cox las variables asociadas a recidiva fueron receptores hormonales negativos, quimioterapia como tratamiento inicial versus cirugía y un mayor tamaño tumoral definitivo. Estos tres factores más un grado elevado del componente infiltrante se asociaron también a una supervivencia menor tal como se describe en la literatura.

La mayoría de artículos que analizan la recidiva, valoran la recidiva en función de los grupos principales de estudio, pero solo Ju-Yeon Kim *et al* (19) analiza la recidiva en función del tipo de CDIS concluyendo que existe 2,5 más de riesgo de recidiva si existe CDIS de alto grado asociado. Con ello estos autores concluyen que el factor que determina la recidiva no es la existencia de CDIS sino el grado del mismo. A diferencia de lo que ocurre en nuestra serie donde el grado de CDIS parece no tener relación con la recidiva ni la mortalidad probablemente por presentar un bajo porcentaje y número (91 pacientes, 37,4 %) de pacientes con CDIS de alto grado a diferencia de los 1047 (75,6%) pacientes del estudio previamente mencionado.

Actualmente ha aumentado los casos en los que se realiza tratamiento neoadyuvante, en nuestra serie el 22,2% de pacientes recibieron quimioterapia inicial, es por ello que hemos considerado la importancia de incluir estos pacientes en el análisis con hallazgos sorprendentes. Los pacientes que presentaban carcinoma ducal *in situ* (grupo CDIS) presentaron una peor respuesta del componente infiltrante a la quimioterapia que el grupo CDI. Esto puede explicarse dado que el carcinoma *in situ* no presenta respuesta a la quimioterapia y como previamente mencionamos se tratan de entidades diferentes. En la **tabla 3** podemos observar como los pacientes que presentaban mejor respuesta al

tratamiento neoadyuvante presentan menor número de recidivas sin influir en la mortalidad.

Al analizar el grupo que recibió quimioterapia neoadyuvante, el subgrupo CDI + CDIS presentan menor recidiva (p 0,03) y una mayor supervivencia (p 0,027). Estos hallazgos hacen plantear nuevos estudios para valorar estos resultados y la implicación del tratamiento quimioterápico que no han sido estudiados hasta el momento.

Parece que los tumores con CDIS intratumoral presentan un comportamiento menos agresivo por presentar menor mortalidad y mayor supervivencia en el grupo que recibió quimioterapia neoadyuvante, a pesar de presentar una menor respuesta a la quimioterapia. Diferentes líneas celulares o mutaciones podrían explicar que el CDI + CDIS o el CDI presenten comportamientos diferentes y por ello sean dos entidades diferentes con factor protector la presencia de CDIS a corto plazo. En nuestra serie no encontramos que el componente intraductal extenso o la cantidad de CDIS presente diferencias en recidiva o mortalidad como si lo han hecho otros estudios(28), solo la presencia o no de CDIS fue el factor asociado a la recidiva al igual que otros autores evidenciaron previamente (29; 30).

El artículo de Conny Vrieling (31) concluye que en pacientes que presentaba CDIS cercano en la biopsia definitiva existe un riesgo más elevado de recidiva local tras 20 años de seguimiento. Esto nos podría hacer pensar que el componente in situ asociado cercano al tumor en la biopsia definitiva es indicación de enfermedad inicial no invasiva en el resto de la mama. Por lo tanto, consideramos que hay que tener en cuenta la presencia de in situ tanto intratumoral como extratumoral, ya que el presentar carcinoma in situ intratumoral nos implica realizar un control local con cirugía y radiación posterior en caso de cirugía conservadora y el carcinoma in situ cercano al tumor nos implicará realizar un control estricto y seguimiento a largo plazo, más allá de 10 años.

CONCLUSIONES

En nuestro estudio, la presencia de carcinoma ductal *in situ* (grupo CDIS) parece ser un indicador de buen pronóstico. Este hallazgo es estadísticamente significativo en el grupo de pacientes que reciben tratamiento quimioterápico neoadyuvante dado que en el seguimiento presentan menor recidiva y menor mortalidad pese a presentar una peor respuesta a la quimioterapia neoadyuvante comparado con el grupo CDI.

ANEXOS

ANEXO 1: INFORME CEI



INFORME DEL COMITÈ ÈTIC D'INVESTIGACIÓ

Dr. Miquel Nolla, com a President del Comitè d'Ètica d'Investigació de la FUNDACIÓ UNIO CATALANA HOSPITALS

CERTIFICA:

Que aquest Comitè en la seva reunió del dimarts, 25 de juliol, ha avaluat la proposta per que es realitzi l'estudi que porta per títol "*Factores determinantes en la estrategia terapéutica del carcinoma ductal in situ asociado a carcinoma ductal infiltrante.*", amb codi CEI 17/61 i considera que:

Es compleixen els requisits necessaris d' idoneïtat del protocol en relació amb els objectius de l'estudi i que estan justificats els riscos i les molèsties previsibles per al subjecte. La capacitat de l'investigador i els mitjans disponibles són apropiats per portar a terme l'estudi. Són adequats tant el procediment per obtenir el consentiment informat com la compensació prevista per als subjectes per danys que es puguin derivar de la seva participació a l'estudi.

Que aquest comitè accepta que aquest estudi es digui a terme a **Hospital Els Camils – CS Garraf**, amb **Sandra López** com a investigadora principal. I que l'investigador principal no ha estat present en les deliberacions i aprovació d'aquest estudi.

En aquesta reunió s'han complert els requisits establerts en la legislació vigent – Orden SAS/347/2009, RD 1090/2015. El CEI tant en la seva composició, com en els PNT compleix amb les normes de BPC (CPMP/ICH/135/95).

MEMBRES DEL CEI DE LA FUNDACIÓ UNIO CATALANA D'HOSPITALS

| | | |
|------------------------|-----------|-----------------------|
| Dr. Miquel Nolla | President | Metge |
| Dra. Anna Altés | Secretari | Metge |
| Dra. Encarna Martínez | Vocal | Metge |
| Dr. Ernesto Mònaco | Vocal | Metge |
| Dr. Jesús Montesinos | Vocal | Metge |
| Dr. Josep M Tormos | Vocal | Metge |
| Dra. Rosa Morros | Vocal | Farmacòloga Clínica |
| Dra. Concha Antolin | Vocal | Farmacèutica primària |
| Dra. Virginia Martínez | Vocal | Farmacèutica |
| Dr. Jaume Trapé | Vocal | Farmacèutic |
| Sra. Conxita Malo | Vocal | Infermera |
| Sra. Ana Barajas | Vocal | Psicòloga |
| Sra. Itziar Aliri | Vocal | Advocat |
| Sra. Anna Guijarro | Vocal | Filosofia |
| Sra. Vanessa Massó | Vocal | C. Empresarials |

Barcelona, 31 de juliol de 2017



Dr. Miquel Nolla
President del CEI

BIBLIOGRAFÍA

1. Cronin KA, Lake AJ, Scott S, Sherman RL, Noone AM, et al. 2018. Annual Report to the Nation on the Status of Cancer, part I: National cancer statistics. *Cancer* 124:2785-800
2. Galceran J, Ameijide A, Carulla M, Mateos A, Quiros JR, et al. 2017. Cancer incidence in Spain, 2015. *Clinical & translational oncology : official publication of the Federation of Spanish Oncology Societies and of the National Cancer Institute of Mexico* 19:799-825
3. Pollan M, Michelena MJ, Ardanaz E, Izquierdo A, Sanchez-Perez MJ, Torrella A. 2010. Breast cancer incidence in Spain before, during and after the implementation of screening programmes. *Annals of oncology : official journal of the European Society for Medical Oncology* 21 Suppl 3:iii97-102
4. Apostolou P, Fostira F. 2013. Hereditary breast cancer: the era of new susceptibility genes. *BioMed research international* 2013:747318
5. Robson ME, Bradbury AR, Arun B, Domchek SM, Ford JM, et al. 2015. American Society of Clinical Oncology Policy Statement Update: Genetic and Genomic Testing for Cancer Susceptibility. *Journal of clinical oncology : official journal of the American Society of Clinical Oncology* 33:3660-7
6. Erbas B, Provenzano E, Armes J, Gertig D. 2006. The natural history of ductal carcinoma in situ of the breast: a review. *Breast cancer research and treatment* 97:135-44
7. Pilewskie M, Stempel M, Rosenfeld H, Eaton A, Van Zee KJ, Morrow M. 2016. Do LORIS Trial Eligibility Criteria Identify a Ductal Carcinoma In Situ Patient Population at Low Risk of Upgrade to Invasive Carcinoma? *Annals of surgical oncology* 23:3487-93
8. Brennan ME, Turner RM, Ciatto S, Marinovich ML, French JR, et al. 2011. Ductal carcinoma in situ at core-needle biopsy: meta-analysis of underestimation and predictors of invasive breast cancer. *Radiology* 260:119-28
9. Fuchsjager MH, Helbich TH. 2002. [In situ ductal carcinoma of the breast: a diagnostic challenge]. *Wiener medizinische Wochenschrift. Supplement*:69-73
10. Leong AS, Sormunen RT, Vinyuvat S, Hamdani RW, Suthipintawong C. 2001. Biologic markers in ductal carcinoma in situ and concurrent infiltrating carcinoma. A comparison of eight contemporary grading systems. *American journal of clinical pathology* 115:709-18
11. Fu F, Gilmore RC, Jacobs LK. 2018. Ductal Carcinoma In Situ. *The Surgical clinics of North America* 98:725-45
12. Virnig BA, Tuttle TM, Shamliyan T, Kane RL. 2010. Ductal carcinoma in situ of the breast: a systematic review of incidence, treatment, and outcomes. *Journal of the National Cancer Institute* 102:170-8
13. Pinero A, Gimenez J, Merck B, Vazquez C. 2007. [Consensus meeting on sentinel lymph node biopsy in breast cancer. Spanish society of mastology and breast disease]. *Cirugia espanola* 82:146-9
14. Watanabe Y, Anan K, Saimura M, Koga K, Fujino M, et al. 2018. Upstaging to invasive ductal carcinoma after mastectomy for ductal carcinoma in situ: predictive factors and role of sentinel lymph node biopsy. *Breast Cancer*
15. Silverstein MJ, Lagios MD. 2010. Choosing treatment for patients with ductal carcinoma in situ: fine tuning the University of Southern California/Van Nuys Prognostic Index. *Journal of the National Cancer Institute. Monographs* 2010:193-6
16. Kuo SH, Lo C, Chen YH, Lien HC, Kuo WH, et al. 2018. Prognostic Significance of Clinicopathologic Features in Patients With Breast Ductal Carcinoma-in-Situ Who Received Breast-Conserving Surgery. *Clinical breast cancer*
17. Meattini I, Poortmans P, Livi L, Kaidar Person O, Pallotta S, et al. 2018. Partial breast irradiation for ductal carcinoma in situ: The Goldilocks principle? *The breast journal*

18. Schnitt SJ, Connolly JL, Harris JR, Hellman S, Cohen RB. 1984. Pathologic predictors of early local recurrence in Stage I and II breast cancer treated by primary radiation therapy. *Cancer* 53:1049-57
19. Kim JY, Han W, Moon HG, Park IA, Ahn SK, et al. 2013. Grade of ductal carcinoma in situ accompanying infiltrating ductal carcinoma as an independent prognostic factor. *Clinical breast cancer* 13:385-91
20. Schnitt SJ, Abner A, Gelman R, Connolly JL, Recht A, et al. 1994. The relationship between microscopic margins of resection and the risk of local recurrence in patients with breast cancer treated with breast-conserving surgery and radiation therapy. *Cancer* 74:1746-51
21. Jimenez RE, Bongers S, Bouwman D, Segel M, Visscher DW. 2000. Clinicopathologic significance of ductal carcinoma in situ in breast core needle biopsies with invasive cancer. *The American journal of surgical pathology* 24:123-8
22. Mai KT, Yazdi HM, Ford JC, Matzinger FR. 2000. Predictive value of extent and grade of ductal carcinoma in situ in radiologically guided core biopsy for the status of margins in lumpectomy specimens. *European journal of surgical oncology : the journal of the European Society of Surgical Oncology and the British Association of Surgical Oncology* 26:646-51
23. Vicini FA, Eberlein TJ, Connolly JL, Recht A, Abner A, et al. 1991. The optimal extent of resection for patients with stages I or II breast cancer treated with conservative surgery and radiotherapy. *Annals of surgery* 214:200-4; discussion 4-5
24. Mylonas I, Makovitzky J, Jeschke U, Briese V, Friese K, Gerber B. 2005. Expression of Her2/neu, steroid receptors (ER and PR), Ki67 and p53 in invasive mammary ductal carcinoma associated with ductal carcinoma In Situ (DCIS) Versus invasive breast cancer alone. *Anticancer research* 25:1719-23
25. Logullo AF, Godoy AB, Mourao-Neto M, Simpson AJ, Nishimoto IN, Brentani MM. 2002. Presence of ductal carcinoma in situ confers an improved prognosis for patients with T1N0M0 invasive breast carcinoma. *Brazilian journal of medical and biological research = Revista brasileira de pesquisas medicas e biologicas* 35:913-9
26. Chagpar AB, McMasters KM, Sahoo S, Edwards MJ. 2009. Does ductal carcinoma in situ accompanying invasive carcinoma affect prognosis? *Surgery* 146:561-7; discussion 7-8
27. Sebastian Sebastian C, Garcia Mur C, Cruz Ciria S, Rosero Cuesta DS, Gros Baneres B. 2016. Imaging and histologic prognostic factors in triple-negative breast cancer and carcinoma in situ as a prognostic factor. *Radiologia* 58:283-93
28. Jacquemier J, Kurtz JM, Amalric R, Brandone H, Ayme Y, Spitalier JM. 1990. An assessment of extensive intraductal component as a risk factor for local recurrence after breast-conserving therapy. *British journal of cancer* 61:873-6
29. Carabias-Meseguer P, Zapardiel I, Cusido-Gimferrer M, Godoy-Tundidor S, Tresserra-Casas F, et al. 2013. Influence of the in situ component in 389 infiltrating ductal breast carcinomas. *Breast Cancer* 20:213-7
30. Wu SG, Zhang WW, Sun JY, He ZY. 2018. Prognostic value of ductal carcinoma in situ component in invasive ductal carcinoma of the breast: a Surveillance, Epidemiology, and End Results database analysis. *Cancer management and research* 10:527-34
31. Vrieling C, van Werkhoven E, Maingon P, Poortmans P, Weltens C, et al. 2017. Prognostic Factors for Local Control in Breast Cancer After Long-term Follow-up in the EORTC Boost vs No Boost Trial: A Randomized Clinical Trial. *JAMA oncology* 3:42-8
32. Niell BL, Bhatt K, Dang P, Humphrey K. 2018. Utility of Breast MRI for Further Evaluation of Equivocal Findings on Digital Breast Tomosynthesis. *AJR. American journal of roentgenology*:1-8
33. Galimberti V, Botteri E, Chifu C, Gentilini O, Luini A, et al. 2012. Can we avoid axillary dissection in the micrometastatic sentinel node in breast cancer? *Breast cancer research and treatment* 131:819-25

34. Pernas S, Gil M, Benitez A, Bajen MT, Climent F, et al. 2010. Avoiding axillary treatment in sentinel lymph node micrometastases of breast cancer: a prospective analysis of axillary or distant recurrence. *Annals of surgical oncology* 17:772-7
35. Pesek S, Ashikaga T, Krag LE, Krag D. 2012. The false-negative rate of sentinel node biopsy in patients with breast cancer: a meta-analysis. *World journal of surgery* 36:2239-51
36. Steffen E. 1986. [Nitrate pollution of drinking water from residential water supplies and wells for delivery of drinking water by water companies in the Diepholz district]. *Das Offentliche Gesundheitswesen* 48:255-8
37. Stankov A, Bargallo-Rocha JE, Silvio AN, Ramirez MT, Stankova-Ninova K, Meneses-Garcia A. 2012. Prognostic factors and recurrence in breast cancer: experience at the national cancer institute of Mexico. *ISRN oncology* 2012:825258
38. Dent R, Valentini A, Hanna W, Rawlinson E, Rakovitch E, et al. 2014. Factors associated with breast cancer mortality after local recurrence. *Curr Oncol* 21:e418-25
39. Cianfrocca M, Goldstein LJ. 2004. Prognostic and predictive factors in early-stage breast cancer. *The oncologist* 9:606-16
40. Wong H, Lau S, Yau T, Cheung P, Epstein RJ. 2010. Presence of an in situ component is associated with reduced biological aggressiveness of size-matched invasive breast cancer. *British journal of cancer* 102:1391-6
41. Papantoniou V, Sotiropoulou E, Valsamaki P, Tsaroucha A, Sotiropoulou M, et al. 2011. Breast density, scintimammographic (99m)Tc(V)DMSA uptake, and calcitonin gene related peptide (CGRP) expression in mixed invasive ductal associated with extensive in situ ductal carcinoma (IDC + DCIS) and pure invasive ductal carcinoma (IDC): correlation with estrogen receptor (ER) status, proliferation index Ki-67, and histological grade. *Breast Cancer* 18:286-91
42. Wong H, Lau S, Leung R, Chiu J, Cheung P, et al. 2012. Coexisting ductal carcinoma in situ independently predicts lower tumor aggressiveness in node-positive luminal breast cancer. *Med Oncol* 29:1536-42
43. Doebar SC, van den Broek EC, Koppert LB, Jager A, Baaijens MH, et al. 2016. Extent of ductal carcinoma in situ according to breast cancer subtypes: a population-based cohort study. *Breast cancer research and treatment* 158:179-87
44. Tsikitis VL, Chung MA. 2006. Biology of ductal carcinoma in situ classification based on biologic potential. *American journal of clinical oncology* 29:305-10
45. Gupta SK, Douglas-Jones AG, Fenn N, Morgan JM, Mansel RE. 1997. The clinical behavior of breast carcinoma is probably determined at the preinvasive stage (ductal carcinoma in situ). *Cancer* 80:1740-5
46. Thike AA, Iqbal J, Cheok PY, Tse GM, Tan PH. 2013. Ductal carcinoma in situ associated with triple negative invasive breast cancer: evidence for a precursor-product relationship. *Journal of clinical pathology* 66:665-70
47. Ruzszyk M, Zirpoli G, Kumar S, Bandera EV, Bovbjerg DH, et al. 2016. Breast cancer risk factor associations differ for pure versus invasive carcinoma with an in situ component in case-control and case-case analyses. *Cancer causes & control : CCC* 27:183-98

Libros:

Tratado de Cirugía Sabiston. 17 Edición. Volumen I. Ed Elsevier

Ductal Carcinoma in Situ of the Breast. Caro Mariotti. Ed Springer. 2018

Otros recursos:

- Guía clínica sobre el cáncer de mama del hospital universitario de Bellvitge (HUB).
- Guías clínicas ASCO y NCCN.
- <https://www.breastcancer.org/es/sintomas/tipos/cdi>
- <https://www.cancer.net/es/tipos-de-cancer/cancer-de-mama/estadisticas>:
- <https://seer.cancer.gov/>