

## SESIONES CIENTÍFICAS

# Predicción de subestimación asociada al diagnóstico de atipía epitelial plana, hiperplasia ductal atípica e hiperplasia lobulillar atípica de la mama en biopsias percutáneas

Ana C. Valerio,\* Carola Allemand,\* María F. Calvo,\*  
María N. Hernández,\* Francisco H. Corrao,\* Roberto Orti,\* María F. Ilzarbe,\* Alejandra Wernicke,\*  
A. Albrecht,\* Mariana Castro Barba,\* Sebastián J. Gogorza,\*  
Claudio Lorusso\*

## RESUMEN

### Introducción

La atipía epitelial plana (AEP), la hiperplasia ductal atípica (HDA) y la hiperplasia lobulillar atípica (HLA) son consideradas lesiones precursoras del carcinoma mamario. Cuando el diagnóstico se realiza mediante punción percutánea, el manejo ulterior de las mismas sigue siendo controversial.

### Objetivo

El objetivo de este trabajo fue evaluar la tasa de subestimación de dichas lesiones en la biopsia radioquirúrgica subsiguiente.

Secundariamente, nos propusimos analizar factores asociados que permitan predecir subestimación.

### Material y método

Se evaluaron retrospectivamente todas las biopsias percutáneas realizadas en el Hospital Italiano de Buenos Aires (HIBA) –entre enero de 2006 y abril de 2016–, de las cuales se contaba también con la pieza quirúrgica posterior.

\* Hospital Italiano de la Ciudad Autónoma de Buenos Aires.

Correo electrónico de contacto:  
Ana.valerio@hospitalitaliano.org.ar  
anac\_valerio@hotmail.com

Se identificaron 126 pacientes que cumplían criterios de inclusión. Ellas fueron: 45 casos de AEP (36%), 66 de HDA (51%), 9 de HLA (7%) y 8 lesiones mixtas (6%).

Los resultados obtenidos en las biopsias se compararon con los obtenidos en las piezas quirúrgicas, calculando la tasa de subestimación a través de ecuaciones matemáticas específicas.

## Resultados

Se encontraron treinta y tres pacientes (26,2%) subestimadas en su diagnóstico. De las biopsias realizadas con aguja gruesa bajo guía ecográfica (BAG), 9 de 16 (56,3%) tuvieron subestimación, en comparación con 24 de 110 biopsias al vacío (21,8%).

Tanto las BAG ( $p=0,001$ ) como las calcificaciones residuales ( $p=0,008$ ) fueron factores independientes de subestimación.

En la mayoría de los 33 casos de subestimación, se encontró CDIS de bajo grado y, en menor porcentaje, CDIS de alto grado y carcinomas invasores.

## Conclusiones

Se necesitan estudios complementarios que puedan establecer qué pacientes se verían realmente beneficiadas con la cirugía y en cuáles representaría un sobretratamiento, pudiendo optar por una vigilancia periódica.

## Palabras clave

Atipia epitelial plan. Hiperplasia ductal atípica. Hiperplasia lobulillar atípica. Subestimación. Biopsia

## SUMMARY

### Introduction

Flat Epithelial Atypia (FEA), Atypical Ductal Hyperplasia (ADH), and Atypical Lobular Hyperplasia (ALH) are well known non-obligate precursors of breast malignancy. Management still remains controversial.

### Objective

The aim of this study was to evaluate the rate of malignancy underestimation associated to FEA, ADH or ALH diagnosis by image-guided NB.

## Materials and method

We retrospectively evaluated all consecutive image-guided NB that resulted in a diagnosis of FEA, ADH or ALH which were subsequently submitted to surgical biopsy.

We included 126 eligible patients: 45 had FEA (36%), 66 had ADH (51%), 9 had ALH (7%) and 8 (6%) had both ALH and ADH. In thirty-three (26,2%) the diagnosis was upgraded to malignancy.

We compared the pathology specimens obtained from biopsy to those obtained from surgery. The rate of underestimation was calculated by means of specific mathematical equations.

## Results

Univariate analysis indicated that use of CNB ( $p=0.001$ ) and residual calcifications ( $p=0.008$ ) in NB specimens were independent predictors of underestimation.

The diagnostic underestimation rate using CNB is approximately three times than for VABB.

## Conclusions

Further research is needed in order to establish which patients will achieve benefit from surgery and which might only require surveillance.

## Key words

Flat Epithelial Atypia, Atypical Ductal Hyperplasia, Atypical Lobular Hyperplasia, Underestimation. Biopsy.

## INTRODUCCIÓN

Estudios observacionales a gran escala han demostrado una disminución en la mortalidad por carcinoma de mama de hasta un 30% en los últimos años, hecho principalmente atribuible a la implementación de programas de *screening*<sup>1</sup> Este cambio en políticas poblacionales ha aumentado la detección de lesiones no palpables que requieren estudio histológico posterior, incluyendo en algunos casos abordaje quirúrgico para su diagnóstico.

Entre estas lesiones no palpables se pueden mencionar la atipia epitelial plana (AEP), la hiperplasia ductal atípica (HDA) y la hiperplasia lobulillar atípica (HLA). Estas tres lesiones son consideradas precursoras no obligadas del carcinoma de mama. Hoy en día continúa siendo controversial el manejo de las mismas, una vez diagnosticadas en biopsias histológicas mínimamente invasivas: aguja gruesa *core* (BAG) y estereotáxica con sistema de vacío (BAV).

El diagnóstico de estas lesiones premalignas implica la posibilidad de coexistencia con una mayor lesión ya sea carcinoma *in situ* o carcinoma invasor, por lo que actualmente, para descartarla,<sup>2</sup> se recomienda la resección quirúrgica por medio de una biopsia radioquirúrgica.

Histológicamente, las hiperplasias se definen como una proliferación ductal o lobulillar anormal que afecta pocos conductos, teniendo un tamaño menor a 2,0 mm de diámetro.<sup>3,4</sup> De acuerdo con la literatura, se diagnostican en un 2-11% de las biopsias percutáneas realizadas por mamografías sospechosas.<sup>5</sup>

Tanto la BAG como la BAV son alternativas al diagnóstico por escisión quirúrgica.<sup>6</sup> Las mismas ofrecen la ventaja de tener un menor costo, una menor morbilidad y un mejor resultado estético. Además, se realizan en forma ambulatoria, sin requerimiento de hospitalización<sup>5</sup> y permiten obtener información sobre el tipo de tumor (inmunohistoquímica), lo cual facilita la toma de decisiones terapéuticas.<sup>7</sup>

En la mayoría de los casos, los resultados de la biopsia percutánea son concordantes con los resultados histopatológicos postquirúrgicos. Sin embargo, es sabido que dichos procedimientos conllevan un riesgo de subestimación para el diagnóstico de algunas lesiones, lo cual hace referencia a la detección presunta de una lesión menos severa en la biopsia que la que se obtiene en la pieza quirúrgica.<sup>7,8</sup> Aunque el tema ya ha sido objeto de estudio en publicaciones internacionales pertinentes, las tasas de diagnóstico de subestimación siguen siendo variables, hecho que responde a los distintos parámetros que se consideran en el análisis de la misma.

## OBJETIVO

Dada las discrepancias publicadas al respecto, el objetivo principal de este trabajo fue evaluar la tasa de subestimación de la AEP, HDA e HLA en la pieza quirúrgica final secundaria a biopsias con aguja gruesa realizadas en nuestro hospital.

Como objetivo secundario, nos propusimos identificar factores asociados con probable subestimación. Se analizaron antecedentes de relevancia de las pacientes y las características clínicas e imagenológicas de las

lesiones que pudieran asociarse a malignidad en forma independiente. Estas mismas podrían constituir alertas para identificar a pacientes que requieran tratamiento quirúrgico subsiguiente, al igual que a aquellas que predigan una baja subestimación y que podrían seleccionarse como pacientes pasibles de seguimiento.

## MATERIAL Y MÉTODO

Se revisaron retrospectivamente todas las biopsias realizadas (tanto BAG como BAV) en el Hospital Italiano de Buenos Aires entre enero de 2006 y abril de 2016 cuyo diagnóstico fue AEP, HDA y HLA y que posteriormente fueron sometidas a cirugía, disponiendo de sus correspondientes informes anatomopatológicos.

De las 4.715 pacientes biopsiadas, se obtuvieron 174 (3,7%) resultados de AEP, HDA y HLA. 49 pacientes se excluyeron por falta de seguimiento posterior.

Los resultados obtenidos en las biopsias se compararon con los obtenidos en las piezas quirúrgicas, calculando la tasa de subestimación a través de ecuaciones matemáticas específicas.

## RESULTADOS

De los 126 casos estudiados, se identificaron 45 (36%) AEP, 66 (51%) HDA, 9 (7%) HLA y 8 (6%) lesiones mixtas. De ellas, 16 (13%) procedimientos diagnósticos se realizaron bajo guía ecográfica (BAG) y 110 (87%) bajo estereotaxia (BAV). Treinta y tres (26,2%) presentaron subestimación, mostrando una mayor lesión en la pieza quirúrgica. Clasificando según el tipo de punción realizada, los casos de subestimación fueron 9 de 16 de las BAG (56,3%) y 24 de los 110 casos obtenidos a partir de una BAV (21,8%).

Análisis univariados indican que tanto la técnica de BAG ( $p=0.001$ ) como las calcificaciones residuales ( $p=0.008$ ) resultaron factores independientes de subestimación.

La presencia imagenológica de una masa demostró mayor asociación con malignidad, dado que 5 de los 10 nódulos (50%) descriptos resultaron en una lesión de mayor gravedad.

Ni la edad al diagnóstico ni el estatus hormonal resultaron predictores de malignidad de relevancia.

Los resultados anatomopatológicos finales de las biopsias subestimadas fueron:

- de los 9 casos de AEP: 7 CDIS de bajo grado; 1 CDIS de alto grado; y 1 carcinoma tubular;
- de los 20 casos de HDA: 15 CDIS de bajo grado; 1 carcinoma tubular; y 4 carcinomas ductales de tipo no especial (NST),
- de los 2 casos de HLA: 1 carcinoma lobulillar; y 1 carcinoma ductal NST;
- finalmente, se describen 2 lesiones mixtas que resultaron carcinomas ductales NST.

## DISCUSIÓN

El cáncer de mama es una entidad muy frecuente en la mujer.<sup>9</sup>

Dentro de las políticas vigentes de salud, se propone la realización de mamografías con intervalos preestablecidos como *screening* universal para la detección precoz del carcinoma de mama. Como consecuencia de la adherencia a esta práctica, se describe en el último tiempo un aumento en la detección de lesiones mamarias.

Tanto la biopsia con aguja gruesa (BAG) como la biopsia estereotáxica con sistema de vacío (BAV) resultan herramientas diagnósticas útiles cuyos resultados suelen coincidir con los de las piezas quirúrgicas. Gracias a dichas punciones, se describe en la literatura un 60% menos de procedimientos quirúrgicos innecesarios y un 70% menos de requerimiento de una segunda cirugía.<sup>10,11,12</sup> Sin embargo, para las lesiones premalignas, se detecta una tasa de subestimación en la biopsia con aguja gruesa (BAG) que varía del 7% al 88%; en nuestro estudio fue del 56,3%. En tanto, para la biopsia con aguja al vacío (BAV) se describe una tasa de subestimación de entre el 20% al 56%; en el presente estudio fue del 21%.<sup>11,12</sup> Esta subestimación se justificaría dado que, muchas veces, coexisten en una misma lesión focos de HDA, CDIS y carcinoma infiltrante y la muestra se toma únicamente en el sitio de menor atipia.

Es por esto que actualmente aquellas biopsias cuyo resultado anatómico-patológico se informa como HDA requieren de una biopsia quirúrgica ampliada para una mayor precisión diagnóstica.

En coincidencia con lo descripto en la literatura, nuestras BAV demostraron una menor tasa de subestimación que las BAG (56 *versus* 21%). Esto se debe a que con la BAV se obtiene mayor tejido, con lo cual resulta más representativo de la lesión y se disminuye la posibilidad de subestimación.<sup>13</sup>

Otro factor asociado a la subestimación es la presencia de microcalcificaciones residuales en mamografía posterior a la punción, hecho que también estaría asociado a una muestra poco representativa de la totalidad de la lesión.<sup>14</sup> Si bien tomar un mayor número de muestras del sitio

de sospecha aumentaría dicha representatividad, la presencia de micros residuales a la punción sería de utilidad como marca de referencia que pueda guiar un abordaje quirúrgico posterior.

En relación con las punciones diagnósticas de la mama, se describe en la literatura una incidencia de entre el 2 y el 11% de lesiones proliferativas premalignas, lo que concuerda con lo evaluado en nuestro trabajo.<sup>12</sup> La subestimación de las mismas evidenciadas en las piezas quirúrgicas posteriores es variable según el tipo de lesión: en las distintas series, se describe entre un 25% y un 50%, dependiendo del tipo de biopsia realizada.<sup>15,16</sup> Como se indicó antes, en nuestro estudio, en los 126 casos analizados, se identificaron 45 AEP (36%), 66 HDA (51%), 9 HLA (7%) y 8 lesiones mixtas (6%).

En cuanto a las limitaciones de este estudio, se puede mencionar la baja prevalencia de estas lesiones premalignas en las punciones obtenidas. Además, al ser el HIBA centro de derivación, muchas pacientes realizaron el estudio diagnóstico en nuestra institución sin una continuidad de tratamiento posterior, hecho que no nos permitió comparar el resultado subsiguiente de la pieza quirúrgica.

## CONCLUSIONES

Nuestra experiencia muestra una tasa de subestimación tres veces mayor para las BAG en comparación con las BAV. Además, las microcalcificaciones residuales demostraron ser factores independientes de subestimación.

Hoy en día, continúa siendo estándar de cuidado la escisión quirúrgica de todas las lesiones premalignas (AEP, HDA y HLA) diagnosticadas en biopsias guiadas por imágenes. Nuestros datos muestran que la mayoría de los casos subestimados resultaron CDIS de bajo grado en la pieza quirúrgica final.

Se necesitan estudios complementarios que puedan establecer qué pacientes se verían realmente beneficiadas con la cirugía y en cuáles representaría un sobretratamiento, pudiendo optar por una vigilancia periódica.

## REFERENCIAS

1. Bianchi S, Bendinelli B, Castellano I *et al.* Morphological parameters of flat epithelial atypia (FEA) in stereotactic vacuumassisted needle core biopsies do not predict the presence of malignancy on subsequent surgical excision. *Virchows Arch* 2012; 461: 405-17.
2. Ko E, Han W, Lee JW *et al.* Scoring system for predicting malignancy in patients diagnosed with atypical ductal hyperplasia at ultrasound-guided core needle biopsy. *Breast Cancer Res Treat* 2008; 112: 189-95.
3. Page DL, Dupont WD, Rogers LW, Rados MS. Atypical hyperplastic lesions of the female breast. A long-term follow-up study. *Cancer* 1985; 55: 2698-708.
4. Tavassoli FA, Norris HJ. A comparison of the results of long-term follow-up for atypical intraductal hyperplasia and intraductal hyperplasia of the breast. *Cancer* 1990; 65: 518-29.
5. Dupont WD, Parl FF, Hartmann WH *et al.* Breast cancer risk associated with proliferative breast disease and atypical hyperplasia. *Cancer* 1993; 71: 1258-65.
6. Gadzala DE, Cederbom GJ, Bolton JS *et al.* Appropriate management of atypical ductal hyperplasia diagnosed by stereotactic core needle breast biopsy. *Ann Surg Oncol* 1997; 4: 283-6.
7. Fuhrman GM, Cederbom GJ, Bolton JS *et al.* Image-guided core-needle breast biopsy is an accurate technique to evaluate patients with nonpalpable imaging abnormalities. *Ann Surg* 1998; 227: 932-9.
8. Tavassoli FA, Hoefler H, Rosai J *et al.* Intraductal proliferative lesions. In: Tavassoli FA, Devilee P, editors. *World Health Organization Classification of Tumours: Tumours of the Breast and Female Genital Organs*. Lyon: IARC, 2003, pp. 63-73.
9. Moore MM, Hargett CW 3rd, Hanks JB *et al.* Association of breast cancer with the finding of atypical ductal hyperplasia at core breast biopsy. *Ann Surg* 1997; 225: 726-31.
10. Darling ML, Smith DN, Lester SC *et al.* Atypical ductal hyperplasia and ductal carcinoma in situ as revealed by large-core needle breast biopsy: results of surgical excision. *Am J Roentgenol* 2000; 175: 1341-6.
11. Hong ZJ, Chu CH, Fan HL *et al.* Factors predictive of breast cancer in open biopsy in cases with atypical ductal hyperplasia diagnosed by ultrasound-guided core needle biopsy. *Eur J Surg Oncol* 2011; 37: 758-64.
12. Badan GM. Diagnostic underestimation of atypical ductal hyperplasia and ductal carcinoma in situ at percutaneous core needle and vacuum-assisted biopsies of the breast in a Brazilian reference institution. *Radiol Bras* 2016 Jan/Fev; 49 (1): 6-11.
13. Lomoschitz FM, Helbich TH, Rudas M *et al.* Stereotactic 11-gauge vacuum-assisted breast biopsy: influence of number of specimens on diagnostic accuracy. *Radiology* 2004; 232: 897-903.
14. Bagnall MJ, Evans AJ, Wilson AR, Burrell H, Pinder SE, Ellis IO. When have mammographic calcifications been adequately sampled at needle core biopsy? *Clin Radiol* 2000; 55:548-53.
15. Uzoaru I, Morgan BR, Liu ZG *et al.* Flat epithelial atypia with and without atypical ductal hyperplasia: to re-excise or not. Results of a 5-year prospective study. *Virchows Arch* 2012; 461: 419-23.
16. Lee TY, Macintosh RF, Rayson D, Barnes PJ. Flat epithelial atypia on breast needle core biopsy: a retrospective study with clinical-pathological correlation. *Breast J* 2010; 16: 377-83.

## DEBATE

**Dr. Coló:** Queda a consideración el trabajo de la doctora Valerio.

**Dr. Dávalos:** Quiero felicitarla por el trabajo, es muy interesante. Para mí no hay controversia en el manejo. Creo que, por ahora, siempre tienen que ser operadas. Por otra parte, actualmente no hay ningún otro estudio que pueda determinar si hay alguna lesión mayor o no. La mayor parte de las lesiones que se encuentran son carcinomas ductales *in situ* de bajo grado, y no creo que la resonancia nuclear magnética nos ayude a definir si una lesión tiene más subestimación o no. Entonces, creo que, por ahora, estas lesiones, que tienen cáncer tubular, tienen carcinoma *in situ* de bajo grado, de alto grado, invasores, para mí deben ser siempre operadas. Segundo, nosotros, con el doctor Billingham aquí presente, hemos presentado también, hace tiempo, no tantos casos como ustedes. No hicimos una diferencia entre la biopsia asistida por vacío y la *core*; se presentó en las hiperplasias atípicas una subestimación más o menos parecida. Si bien los números eran menores –en esa época no existía todavía la atipia epitelial plana–, hubo cerca de un 60% de subestimación.

**Dra. Valerio:** Sí, lo leí.

**Dr. Dávalos:** En el carcinoma ductal *in situ* había menos. Cuando daba carcinoma *in situ* en carcinomas invasores, teníamos más o menos un 11% o un 12% de subestimación. Esa es una estadística que hicimos más o menos hace unos diez años. Coincide en la parte de lesiones premalignas: obtuvimos también, más o menos, el mismo porcentaje de un 3% a un 4% de lesiones premalignas en las punciones. Fíjese que hay como diez o doce años de diferencia y estamos más o menos en los mismos porcentajes. Pero el trabajo es muy bueno y creo que son importantes las conclusiones de ustedes: que deben ser operadas. Se discute muchas veces si hay

que operar o no la hiperplasia lobulillar atípica. Recientemente estuve en una conferencia en Miami, en el mes de marzo, donde dijeron que estas lesiones tienen que ser operadas.

**Dr. Coló:** ¿Algún otro comentario?

**Dra. Frahm:** Es para felicitar por el trabajo, realmente es muy interesante y no siempre es tan sencillo de hacer, teniendo el seguimiento y demás de las pacientes. Creo que en nuestro medio la opción es la cirugía. Pienso que, desde el punto de vista de la anatomía patológica, si uno encuentra en una *core* o en un material de mamotomía un foquito de hiperplasia lobulillar atípica, uno se arriesgaría a decir que esta puede ser controlada o tratada con hormonoterapia. Lo mismo pasa con la atipia epitelial plana. Son lesiones que si están solas y aisladas serían pasibles de controlar en un grupo cerrado. En un grupo como el que trabajan en el Hospital Italiano –y doy fe que lo hacen muy bien–, creo que las hiperplasias ductales atípicas y las demás lesiones hay que operarlas, no hay otra manera.

**Dr. Coló:** ¿Algún otro comentario, alguna consideración?

**Dr. Lehrer:** Me sumo a las felicitaciones. Creo que hoy en la literatura todavía no hay patrones claros en que se haya revertido la indicación de biopsia en todas estas situaciones. Pero empiezan a aparecer trabajos que, cada vez con más fuerza, sugieren el seguimiento en algunas de ellas. No hay ninguna duda en la hiperplasia ductal atípica, hasta ahora; pero con los temas de sobrediagnóstico y sobretratamiento, todas las demás, sobre todo cuando se ha sacado toda la lesión radiológica y demás... Me sorprendió leer hace poquito una *review* de Calhoun en el *Histopathology* de este año, donde en la mayor parte de ellas sugerían seguimiento en lugar de

biopsia quirúrgica. Creo que una cosa importante es, si por ejemplo, pudieran analizar en cuáles de ellas y en qué indicaciones les dieron mayor subestimación de carcinomas invasores, para poder tratar de diferenciar una cosa de otra. Cuando nosotros hicimos nuestra presentación, por ejemplo, teníamos mucha diferencia entre subestimaciones según el método que utilizábamos; pero no solamente en las subestimaciones, sino también en los carcinomas invasores con un método y con el otro. Quería preguntarle si habían hecho algún análisis de ese tipo.

**Dra. Valerio:** ¿Usted dice si era con *core biopsy* o con *mammotome*?

**Dr. Lehrer:** Con nódulos y microcalcificaciones.

**Dra. Valerio:** Los cinco casos que tuvimos de nódulos fueron los que tuvieron mayor *upgrade*.

**Dr. Lehrer:** ¿Pudieron diferenciar lo que era *in situ* de lo que era invasor? A eso me refería.

**Dra. Valerio:** Sí. Imagen nodular.

**Dr. Corrao:** La mayoría de las subestimaciones para carcinoma invasor fueron en las lesiones nodulares. Por dos cosas. Nosotros siempre que tenemos una lesión nodular y tenemos ese diagnóstico, ya sospechamos que es una lesión invasora. Incluso en muchos casos, cuando le vamos a hacer una cirugía, ya le podemos hacer un gan-

glio centinela aunque después, por ahí. pequeños de exceso; pero en las lesiones nodulares en general fue donde se dio el mayor subdiagnóstico. Aparte, también porque las lesiones nodulares fueron punzadas bajo ecografía; y bajo ecografía con la aguja 14G, se tiene un poco más de subdiagnóstico que con *mammotome*.

**Dr. Coló:** ¿Alguna otra pregunta?

**Dra. Allemand:** La mayoría de las subestimaciones fueron lesiones intraductales y la minoría fueron lesiones invasoras. Ahí está un poco... no está puesto en porcentaje, pero se ve que, de las *core* y de los cinco nódulos, había tres que fueron invasores y el resto intraductal; y, a diferencia de los *mammotome*, donde eran la mayoría microcalcificaciones, había dieciocho intraductales, que es más de la mitad, y menos invasores.

**Dr. Coló:** ¿Algo más? Lo mío es un comentario, está fuera de la presentación, y la pregunta es si ustedes en el informe, cuando hacen post punción, dicen si hay correlación o no hay correlación entre la imagen y la anatomía patológica. A veces uno tiene microcalcificaciones, y hay correlación o no hay correlación.

**Dra. Valerio:** Si hay discordancia, lo mencionamos.

**Dr. Coló:** Muchas gracias, doctora.