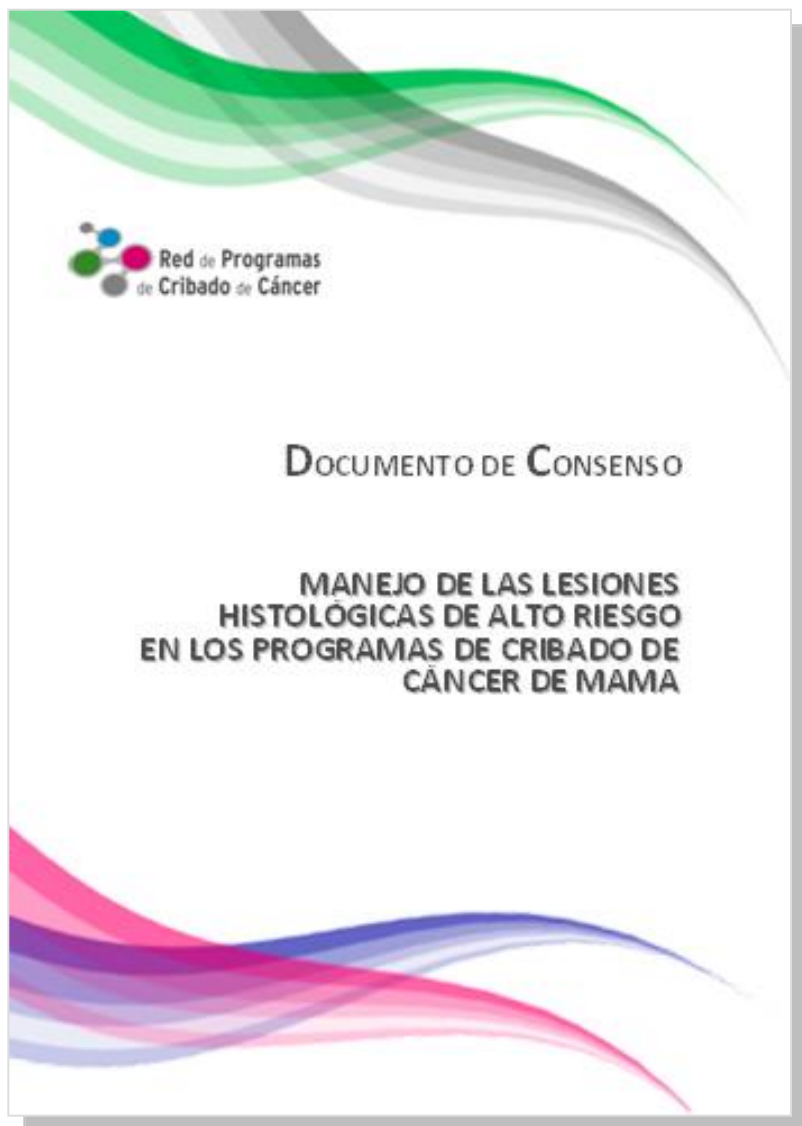




Documento de Consenso

**Manejo de las lesiones
histológicas de alto riesgo en los
Programas de cribado de cáncer de mama**

Mar Sánchez Movellán



GRUPO DE TRABAJO

Programa de cribado de cáncer de mama de Cantabria

Mar Sánchez Movellán

Alfonso Vega Bolivar

Paula Merino Rasillo

Pilar García Arranz

Sandra Hermana Ramírez

Programa de cribado de cáncer de mama de La Rioja

Araceli Baroja Mazo

Mercedes Sainz Miranda

Rosa Jiménez Monreal

Mariano Jesús Martín Marcos

Programa de cribado de cáncer de mama de Canarias

Isabel Regina Diez de la Lastra Bosch

Mayra Martel Toledo

Programa de cribado de cáncer de mama de Baleares

Maria del Carmen Sanchez-Contador Escudero

Jaime Pons Viver

Programa de cribado de Cáncer de Mama de Galicia

Paz Santiago Freijanes

Fases de ejecución del proyecto

Actuación	Periodo
Constitución de Grupo de Trabajo y coordinación del mismo	Noviembre-Diciembre 2016
Propuesta por parte de la coordinación del tipo de documento, título, contenidos y calendario de trabajo	23 Diciembre 2016
Revisión bibliográfica y elaboración del 1º borrador del documento por parte del grupo de Cantabria	Enero al 24 febrero 2017
Envío del 1º borrador del documento al resto del Grupo de trabajo	24 febrero 2017
Valoración y revisión de los 3 borradores del Grupo de trabajo	24 febrero al 12 mayo 217
Finalización del documento consensuado	12 mayo 217

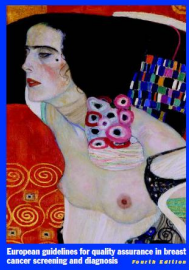
Objetivos

- Establecer la clasificación histológica de las LHAR que se utilizará de referencia en los programas de cribado poblacional de cáncer de mama.
- Dar respuesta a los interrogantes que habitualmente se presentan para su diagnóstico:
 - ¿El diagnóstico de una LHAR en una biopsia con aguja gruesa (BAG), debe de ser posteriormente confirmado con una biopsia quirúrgica?
 - ¿Puede la biopsia asistida por vacío (BAV) sustituir a la biopsia quirúrgica?
 - ¿Si la BAV consigue la extirpación completa de la lesión, es aceptable establecer únicamente el seguimiento?
- Proponer el seguimiento que debe realizarse de cada una de estas lesiones en el contexto de los programas de cribado de mama.

Lesiones histológicas de alto riesgo (LHAR)

- La importancia de las LHAR reside en que son un grupo heterogéneo de lesiones que se asocian a un riesgo significativo de desarrollar cáncer de mama en el futuro
- El avance de las técnicas de imagen ha incrementado la detección de este tipo de lesiones, fundamentalmente por el aumento en la detección de microcalcificaciones.
- El uso extendido de técnicas de biopsias percutáneas ante hallazgos radiológicos sospechosos ha conllevado también el aumento de la detección de estas lesiones.
- Puede haber dificultades no solo en la diferenciación de alguna de estas LHAR con el carcinoma ductal in situ, sino también en definir claramente las características histológicas de algunas de ellas, especialmente aquellas con atípias, por lo que en general se ha recomendado la biopsia quirúrgica tras su diagnóstico en una biopsia percutánea
- Para su diagnóstico y manejo se van a requerir de un equipo multidisciplinar

European guidelines for quality assurance in breast cancer screening and diagnosis.2006



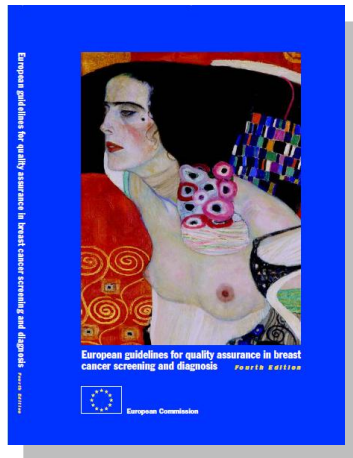
Clasificación de categoría histológica

Para resultados de BAG / BAV

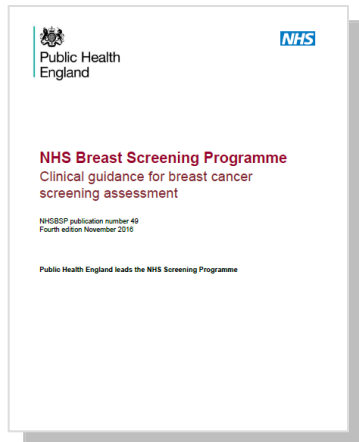
- B1: Tejido mamario normal
- B2: Lesión histológica benigna
- **B3: Lesión con potencial de malignidad incierto (10%)**
- B4: Lesión histológica sospechosa de malignidad
- B5: Lesión histológicamente maligna

Documento Consenso Red Programas Cribado Cáncer

Clasificación de categorías de las LHAR



- *European guidelines for quality assurance in breast cancer screening and diagnosis.*



- NHS Breast Screening Programme. *Clinical guidance for breast cancer screening assessment*

Documento Consenso Red Programas Cribado Cáncer

Clasificación de categorías de las LHAR

• B3: Lesión con potencial de malignidad incierto

B3a (Lesiones sin atípicas)	Riesgo de evolución a cáncer
<ul style="list-style-type: none">• Lesiones papilares (Papiloma intraductal)• Cicatriz radial/lesión esclerosante compleja• Lesiones mucinosas tipo mucocele• Lesiones fibroepiteliales con estroma celular (Tumor filodes benigno y borderline)	Lesiones esencialmente benignas Riesgo ligeramente superior de desarrollar cáncer (Riesgo relativo 1,5-2 veces superior a la población general)
B3b (Lesiones con atípicas)	Riesgo de evolución a cáncer
<ul style="list-style-type: none">• Proliferaciones intraductales epiteliales atípicas:<ul style="list-style-type: none">- Hiperplasia ductal atípica- Atípia de epitelio plano• Neoplasia lobulillar:<ul style="list-style-type: none">- Hiperplasia lobulillar atípica- Carcinoma lobulillar in situ, en su variante clásica	Lesiones “premalignas” Riesgo relativo 4-5 veces superior a la población general, que puede elevarse a 10 en el CLIS Riesgo de desarrollar cáncer, no sólo en la mama de la lesión, sino también en la contralateral

Elección del método de biopsia más adecuado según el tipo de imagen radiológica

	BAG con guía ecográfica o estereotaxica	BAV con guía ecográfica	BAV con guía esterotaxica	Biopsia Quirúrgica
Tipo de técnica				
Tipo de imagen radiológica	<p>Lesiones mamarias sospechosas de malignidad visibles por ecografía</p> <p>Su sensibilidad disminuye hasta el 85% en grupos de microcalcificaciones cuando se utiliza la guía estereotaxica</p>	<p><u>Biopsia inicial</u> en caso de distorsiones, grupos de calcificaciones visibles por ecografía y en las lesiones quísticas complejas</p> <p><u>Biopsia segunda línea</u> en caso de que tras una BAG exista una discordancia radiopatológica</p>	<p>Grupos de microcalcificaciones y lesiones sospechosas de malignidad visibles preferente o solamente en mamografía (fundamentalmente distorsiones)</p>	<p>Cuando no pueda descartarse la posibilidad de un falso negativo o de una infravaloración histológica por las técnicas anteriores o</p> <p>No se dispone de ellas</p>

Actitud ante un resultado de LHAR tras la biopsia percutánea

- **Ante un diagnóstico de LHAR en una biopsia percutánea, caben tres opciones de manejo:**
 - La indicación de una biopsia quirúrgica
 - La BAV como alternativa a la cirugía
 - El seguimiento radiológico
- **Esta elección depende fundamentalmente de dos factores:**
 - El método de biopsia inicial empleado (BAG o BAV)
 - La existencia o no de concordancia radiopatológica

Dilema en cuanto a su posterior manejo



Si se recomienda seguimiento y no se realiza una escisión quirúrgica, podemos generar un **INFRADIAGNOSTICO DE MALIGNIDAD**



Si se realiza escisión quirúrgica y no se confirma malignidad, habremos generado un **SOBRETAMIENTO**

NI EL INFRADIAGNOSTICO DE MALIGNIDAD NI EL SOBRETAMIENTO SON DESEABLES

Actitud ante un resultado de LHAR tras la biopsia percutánea

• B3a (Lesiones sin atípicas)

Tipo de lesión	Diagnóstico realizado por BAG	Diagnóstico realizado por BAV
Lesiones papilares	Necesario hacer BAV o biopsia quirúrgica	Seguimiento, si en BAV no muestra atípicas y hay extirpación completa
Cicatriz radial/lesión Esclerosante compleja	Necesario hacer BAV o biopsia quirúrgica	Seguimiento, si en BAV no muestra atípicas, se hayan obtenido suficientes muestras (>20 muestras) aun cuando no exista extirpación completa Necesaria biopsia quirúrgica, en grupos de microcalcificaciones o discoradancia radiopatológica
Tumor filodes benigno	Necesaria biopsia quirúrgica	Seguimiento, si en BAV hay extirpación completa con margen de tejido sano
Tumor filodes borderline	Necesaria biopsia quirúrgica	Necesaria biopsia quirúrgica
Lesiones mucinosas tipo mucocele	Necesario biopsia quirúrgica	Seguimiento, si en BAV no muestra atípicas y hay extirpación completa

Actitud ante un resultado de lesión histológica de alto riesgo tras la biopsia percutánea

• B3b (Lesiones con atípías)

Tipo de lesión	Diagnóstico realizado por BAG	Diagnóstico realizado por BAV
Hiperplasia ductal atípica	Necesaria biopsia quirúrgica. o BAV en lesiones menores de 10 mm	Necesaria biopsia quirúrgica en lesión amplia Seguimiento, si en BAV hay extirpación completa
Atípia epitelio plano	Necesario hacer BAV o biopsia quirúrgica	Seguimiento, si en BAV hay extirpación completa
Neoplasia Lobulillar forma clásica	Necesario hacer BAV o biopsia quirúrgica	Necesaria biopsia quirúrgica Seguimiento, si en BAV hay extirpación completa y existan concordancia radiopatologica

Seguimiento de las mujeres con LHAR en los programas de cribado

Guidance on the management of B3 lesions

Lesion diagnosed on 14g or vacuum-assisted biopsy (VAB)	Risk of upgrade	Recommended investigation	Suggested approach for follow-up if no malignancy on VAE – awaiting further evidence review
Atypical intraductal epithelial proliferation (AIDEP)	18-87% with 14g; pooled value 21% after VAB	Excise/sample thoroughly with VAE, in general equivalent to approx. 4g (12 x 7g cores). If larger area of microcalcification, consider sampling more than one area. Consider histological diagnosis in light of all biopsies.	Surveillance Mammography. [The optimal frequency and length of surveillance mammography for these lesions is unclear and awaits further guidance. At present many units are undertaking annual mammography for 5 years.]
Classical (not pleomorphic) lobular neoplasia	Pooled value 27%	Excise/sample thoroughly with VAE, in general equivalent to approx. 4g (12 x 7g cores), even if lesion thought to be co-incident.	
Flat epithelial atypia	13-21% (in pure form); may co-exist with AIDEP +/- LN and risk then higher	Excise/sample thoroughly with VAE, in general equivalent to approx. 4g (12 x 7g cores). If larger area of microcalcification consider sampling more than one area.	
Radial scar with epithelial atypia	36%	Excise/sample thoroughly with VAE, in general equivalent to approx. 4g (12 x 7g cores).	
Papillary lesion with epithelial atypia	36%	Surgical diagnostic excision (because of need to microscopically measure the atypical area for diagnosis)	
Mucocoele-like lesion with epithelial atypia	21%	Excise/sample thoroughly with VAE, in general equivalent to approx. 4g (12 x 7g cores).	
Radial scar or papillary lesion without epithelial atypia	<10%	Excise/sample thoroughly with VAE, in general equivalent to approx. 4g (12 x 7g cores).	Return to NHSBSP. These lesions are not known to be associated with long-term risk of development of carcinoma.
Cellular fibroepithelial lesion	37% (range 16-76%) phyllodes tumours, but rarely (<2%) malignant	Surgical excision	
Mucocoele-like lesion without epithelial atypia	<5%	Excise/sample thoroughly with VAE, in general equivalent to approx. 4g (12 x 7g cores).	
Miscellaneous others such as some spindled cell lesions, microglandular adenosis, adeno-myoeptithelioma	Depends on lesion	Diagnostic surgical excision	

Seguimiento de las mujeres con LHAR en los programas de cribado

Tipo de LHAR	Recomendación	Propuesta
Lesiones B3a diagnosticadas mediante BAV o biopsia quirúrgica	Controles mamográficos anuales durante 5 años	
Lesiones B3b diagnosticadas mediante BAV o biopsia quirúrgica	Controles mamográficos anuales durante todo el tiempo que abarque la inclusión de las mujeres en el Programa	<p>Puede considerarse realizar también RM de cribado en aquellos casos de CLIS que asocien antecedentes familiares en primer grado de cáncer de mama</p> <p>Puede proponerse también la posibilidad de estudio inmunohistoquímico.</p>

Seguimiento de las mujeres con LHAR

Estudio de los biomarcadores


- Se esta explorando si una alta **expresión de receptor de estrógenos y de progesterona y la expresión Ki67** permiten predecir mejor el riesgo de evolución a cáncer de mama posterior, lo que supondría un paso más hacia la personalización del manejo clínico de estas mujeres

Cancer Medicine

Open Access

ORIGINAL RESEARCH

Biomarkers expression in benign breast diseases and risk of subsequent breast cancer: a case-control study

Margarita Posso^{1,2} , Josep M. Corominas³, Laia Serrano³, Marta Román^{1,4}, Isabel Torá-Rocamora^{1,4}, Laia Domingo^{1,4,5}, Anabel Romero^{1,4}, María Jesús Quintana^{2,6}, María Vernet-Tomas⁷, Marisa Baré⁸, Carmen Vidal⁹, Mar Sánchez¹⁰, Francina Saladié¹¹, Carmen Natal¹², Joana Ferrer¹³, Sònia Servitja¹⁴, Maria Sala^{1,4}, Xavier Castells^{1,4} & on behalf of the BELE Study Group

Received: 16 February 2017; Revised: 28 March 2017; Accepted: 29 March 2017

Monitorización de indicadores

- **Incidencia de las LHAR**
 - Incidencia en las LHAR en los programa de cribado de mama
 - Incidencia en las LHAR sobre el total de la biopsia percutáneas
- **Valoración del infradiagnóstico de malignidad**
- **Valoración del sobret ratamiento**

Monitorización de indicadores

Incidencia de las LHAR

Incidencia en las LHAR en los programa de cribado de mama

Objetivo	Conocer la incidencia de las LHAR en el global del cribado
Numerador	Número de mujeres participantes en el programa de cribado a las que se ha detectado al menos una LHAR (B3)(Por biopsia percutánea o quirúrgica) tras un mamografía de cribado positiva. Bien en la valoración inicial postmamografía o en el control intermedio.
Denominador	Número total de mujeres participantes en el programa de cribado en las que ha finalizado el proceso cribado-diagnóstico, durante un periodo determinado de tiempo (1 año o Vuelta: 2 años)
Cálculo	$\frac{\text{Nº Mujeres con al menos una LHAR (por biopsia percutánea o quirúrgica)}}{\text{Nº Total mujeres por periodo de tiempo}} \times 100$

Incidencia en las LHAR sobre el total de la biopsia percutáneas

Objetivo	Conocer la incidencia de las LHAR sobre el total de biopsia percutáneas
Numerador	Número de mujeres participantes en el programa de cribado a las que se ha detectado al menos una LHAR (B3)(Por biopsia percutánea) tras un mamografía de cribado positiva. Bien en la valoración inicial postmamografía o en el control intermedio.
Denominador	Número total de mujeres participantes en el programa de cribado en las que ha finalizado el proceso cribado-diagnostico, a las que se ha realizado biopsia percutánea (BAG, BAV, BLES), durante un periodo determinado de tiempo (1 año o Vuelta: 2 años)
Cálculo	$\frac{\text{Nº Mujeres con al menos una LHAR (por biopsia percutánea: BAG, BAV, BLES)}}{\text{Nº Total mujeres con biopsia percutánea por periodo de tiempo}} \times 100$

Monitorización de indicadores

Valoración del infradiagnóstico de malignidad

Objetivo	Conocer el porcentaje de infradiagnóstico de malignidad en el cribado
Numerador	Número de mujeres participantes en el programa de cribado con al menos una LHAR (B3)(Por biopsia percutánea) a las que se realiza biopsia quirúrgica con resultado de CDIS o Carcinoma invasor
Denominador	Número total de mujeres participantes en el programa de cribado con proceso cribado-diagnostico finalizado, con al menos una LHAR por biopsia percutánea (BAG, BAV, BLES) a las que se indica biopsia quirúrgica, durante un periodo determinado de tiempo (1 año o Vuelta: 2 años)
Cálculo	$\frac{\text{Nº Mujeres con al menos una LHAR (por biopsia percutánea) a las que se realiza biopsia quirúrgica con resultado de CDIS o Carcinoma invasor}}{\text{Nº Total mujeres con al menos una LHAR por biopsia percutánea a las que se indica biopsia quirúrgica por periodo de tiempo}} \times 100$

Valoración del sobretratamiento

Objetivo	Conocer el porcentaje de sobretratamiento en el cribado
Numerador	Número de mujeres participantes en el programa de cribado con al menos una LHAR (B3)(Por biopsia percutánea) a las que se realiza biopsia quirúrgica sin resultado final de CDIS o Carcinoma invasor
Denominador	Número total de mujeres participantes en el programa de cribado con proceso cribado-diagnostico finalizado, con al menos una LHAR por biopsia percutánea (BAG, BAV) a las que se indica biopsia quirúrgica, durante un periodo determinado de tiempo (1 año o Vuelta: 2 años)
Cálculo	$\frac{\text{Nº Mujeres con al menos una LHAR (por biopsia percutánea) a las que se realiza biopsia quirúrgica sin resultado final de CDIS o Carcinoma invasor}}{\text{Nº Total mujeres con al menos una LHAR por biopsia percutánea a las que se indica biopsia quirúrgica por periodo de tiempo}} \times 100$

Conclusiones

- La importancia de las LHAR reside en que son un grupo heterogéneo de lesiones que presentan un riesgo significativo de desarrollar cáncer de mama en el futuro.
- La clasificación patológica de referencia para las LHAR corresponde con las lesiones categoría B3 utilizada por *Guías europeas para el control de calidad del cribado y el diagnóstico del cáncer de mama* y la subclasificación B3a y B3b del *National Health Service Breast Screening Programme*.
- Aunque las LHAR suponen una pequeña proporción (5-10%), de todas las biopsias percutáneas, su manejo supone un desafío para los programas de cribado, ya que requieren una atención y seguimiento más individualizado
- Aunque siempre se ha recomendado la biopsia quirúrgica ante este tipo de lesiones para evitar el infradiagnóstico, en la actualidad la BAV puede ser una alternativa cuando se realiza con unas condiciones y requisitos adecuados.

Conclusiones

- Las lesiones B3 no son motivo de exclusión de los programas de cribado, por lo que su seguimiento debe realizarse dentro del contexto de los mismos
- En las lesiones B3a se recomienda un seguimiento con controles mamográficos anuales durante 5 años desde el diagnóstico.
- En las lesiones B3b se recomienda controles mamográficos anuales durante todo el tiempo que abarque la inclusión de las mujeres en el Programa. Dado que el riesgo no se limita solo a la mama donde se produjo la biopsia o extirpación sino también a la contralateral, el seguimiento no debe realizarse solo de esa mama.
- Es preciso identificar y cuantificar las lesiones B3, diferenciándolas del resto de las lesiones histológicas benignas, para poder evaluar su repercusión (incidencia, infradiagnóstico, sobret ratamiento) y valorar su manejo .