

CARCINOMA DUCTAL IN SITU Experiencia del SGHI de Buenos Aires

Carola Allemand,* Claudio Lorusso,* Roberto Orti,* Francisco Corrao,*
Héctor Guixá,* Florencia Ilzarbe,* Karina Pesce,* Alejandra Wernicke,**
Mariana Castrobarba,*** Jorge Piccolini,* Roberto Testa *

RESUMEN

Introducción

El carcinoma ductal in situ de la mama (CDIS), representa una proliferación de células anormales confinadas a los conductos de la mama y es un factor de riesgo para desarrollar cáncer de mama invasor. El diagnóstico del CDIS ha aumentado considerablemente a través del tiempo, a partir del uso rutinario de la mamografía en 1980. Existen controversias con relación al tratamiento óptimo luego de la cirugía (cuadrantectomía o mastectomía).

Material y métodos

Estudio retrospectivo donde se revisaron 462 historias clínicas de pacientes tratadas por CDIS entre enero de 1971 a junio del 2009. El objetivo primario fue evaluar la sobrevida libre de enfermedad (calculado desde la fecha de la cirugía hasta la fecha de la recaída local, regional y/o a distancia). El objetivo secundario fue evaluar la aparición de carcinomas de mama contralaterales y la muerte por cáncer de mama.

Resultados

La edad media de presentación fue 57 años (31-89 años).

Durante este período se diagnosticaron 4.085 casos de cáncer de mama invasor. La incidencia de CDIS fue del 10%. Al analizarlo por décadas, se observa un aumento en la proporción de CDIS con relación al total de carcinomas, de 1,6% en la década del ochenta a 14,9% en el período 2000- 2009. En el grupo de pacientes con tratamiento conservador el 83,5% (290 casos) recibió radioterapia. En cuanto a la evaluación de los márgenes, en un 31,6% (129 pacientes) de los casos se encontraron márgenes comprometidos, que disminuyó a un 11,0% (38 casos) luego de la retumorectomía o mastectomía subsiguiente. Si analizamos los márgenes en el grupo de pacientes con diagnóstico previo con punción *mammatome* encontramos 17,6% (27/153 pacientes) de márgenes comprometidos inicialmente. El total de pacientes que recibió tamoxifeno fue 233 (57,2%). Luego de un seguimiento medio de 4,8 años (9 meses-30 años), el número de eventos ocurridos fue de 30 (7,36%), incluyendo 14 recidivas (46,70%) como carcinomas invasores y 16 recidivas (53,30%) como CDIS. Las recaídas locales fueron más frecuentes en las más jóvenes (<40 años). Se detectaron 7 carcinomas contralaterales (1,7%), de los cuales fueron 4 invasores (57,2%) y 3 CDIS (42,8%). Fallecieron por su en-

* Servicio de Ginecología del Hospital Italiano de Buenos Aires.

** Servicio de Anatomía Patológica del Hospital Italiano de Buenos Aires.

*** Servicio de Diagnóstico por Imágenes del Hospital Italiano de Buenos Aires.

Correo electrónico para la Dra. Carola Allemand: carola.allemand@hospitalitaliano.org.ar

fermedad 4 pacientes (0,9%) que presentaban recaída local como carcinoma invasor. La sobrevida específica de las pacientes tratadas fue del 99%. La sobrevida libre de enfermedad fue de 92,63% (30/407 pacientes). Se observó una incidencia de recaídas locales a los 5 años del 10% y a los 10 años de casi el 18%.

Conclusión

En nuestra población las recaídas locales fueron más frecuentes en las mujeres jóvenes y en las pacientes con tumores de grado alto o intermedio en comparación con aquellas con CDIS de bajo grado.

La presencia de márgenes positivos no predijo la recaída local. De cualquier forma, el tamaño de la muestra y el número de eventos ocurridos no permiten ser concluyentes.

Palabras clave

Carcinoma ductal in situ. CDIS.

SUMMARY

Introduction

Ductal carcinoma in situ (DCIS) represents a proliferation of abnormal cells confined to the ducts of the breast and is a risk factor for developing invasive breast cancer. The diagnosis of DCIS has increased significantly over time from routine use of mammography in 1980. Controversy exists regarding the optimal treatment after surgery (lumpectomy or mastectomy).

Material and methods

Retrospective study where we reviewed 462 medical records of patients treated for DCIS from January 1971 to June 2009. The primary outcome was to evaluate disease-free survival (calculated from the date of surgery until the date of local relapse, regional and/or distance). The secondary outcome was to evaluate the occurrence of contralateral breast cancer and breast cancer death.

Results

The mean age at diagnosis was 57 years (31-89 years). The breast cancer were diagnosed during this period in 4,085 patients, the incidence of DCIS was 10%. Analyzed for decades been an increase in the proportion of DCIS in relation to all cancers, 1.6% in the eighties to 14.9% in the period 2000 to 2009. In the group of patients with conservative treatment, 83.5% received radiotherapy (290 cases). Regarding the assessment of margins was found 31.6% (129 patients) involved margins, which after subsequent mastectomy or retumorectomy decreased to 11.0% (38 cases). If we look at the margins in the group of patients previously diagnosed with puncture mamotome found 17.6% (27/153 patients) of initially involved margins.

The total number of patients who received tamoxifen was 233 (57.2%).

After a mean of 4.8 years (9 months-30 years), the number of events was 30 (7.36%), including 14 recurrences (46.70%) like invasive carcinomas (53.30%) and 16 DCIS recurrence. Relapses were more frequent in younger (<40 years). There were 7 contralateral carcinomas (1.7%), of which 4 were invasive (57.2%) and 3 DCIS (42.8%). Died from cancer 4 patients (0.9%) had local recurrence as invasive carcinoma.

Specific survival of patients treated is 99%.

The disease-free survival is 92.63% (30/407 patients).

We observed an incidence of local relapse at 5 years of 10%, and 10 years of almost 18%.

Conclusión

In our population, local relapses were more frequent in younger women and in patients with tumors of high or intermediate grade of those with low-grade DCIS.

The presence of positive margins did not predict local relapse. Although the sample size and the number of events can not be conclusive.

Key words

Ductal carcinoma in situ. DCIS.

INTRODUCCIÓN

El carcinoma ductal in situ de mama (CDIS), representa una proliferación de células anormales confinadas en los conductos de la mama y es un factor de riesgo para desarrollar cáncer de mama invasor.¹

En general, el CDIS es detectado mediante la mamografía. Raramente esta entidad tiene traducción clínica en la actualidad.²

La etiología del CDIS es presuntamente heterogénea. Representa un precursor para el cáncer de mama invasor; sin embargo, la proporción de CDIS no tratados que van a progresar a un cáncer de mama invasor es desconocida.

El CDIS fue descrito por primera vez por Joseph Bloodgood hace varias décadas.¹ Los reportes iniciales de CDIS, originalmente se referían al "comedo carcinoma", detectado como nódulo palpable o por derrame hemático por el pezón. La entidad clínica del CDIS ha cambiado a lo largo del tiempo con el advenimiento del *screening* y el mejoramiento de la calidad de la imagen mamográfica, capaz de identificar pequeñas lesiones subclínicas.

A pesar de la relativa benignidad de la naturaleza del CDIS, su nombre incluye la palabra "carcinoma"; por lo tanto, el diagnóstico conlleva una connotación negativa para la paciente y el médico.

La Dra. Tavassoli,⁴ propone clasificarla en neoplasia intraepitelial ductal (DIN) 1, 2 y 3, de manera similar a la clasificación NIC de cuello uterino.⁵

Las microcalcificaciones agrupadas son el

signo mamográfico más frecuente de CDIS, generalmente solas o en menor medida, asociadas a densidades. Característicamente son agrupadas y pleomórficas (BI-RADS 4), y muchas veces con disposición ductal (linear o segmentaria) (BI-RADS 5).¹ Otra forma de presentación es la densidad mamográfica pura (imagen nodular). La mamografía suele subestimar el tamaño del CDIS, especialmente el de bajo grado.

Existen controversias con relación al tratamiento óptimo luego de la cirugía (tumorectomía amplia o mastectomía). Existen cuatro estudios *randomizados*,⁶⁻⁹ que demostraron el beneficio de la radioterapia en reducir el riesgo de recaída local, con un beneficio que se mantiene luego de los 11 años de seguimiento.¹⁰⁻¹¹ Un reciente metaanálisis demostró que la radioterapia luego de la cirugía conservadora disminuyó en un 60% el riesgo de recaída local.¹²⁻¹³ En el consenso argentino sobre CDIS se indica tamoxifeno 20 mg/día por 5 años en aquellas pacientes tratadas con cirugía conservadora y con receptores hormonales positivos.¹ En pacientes con mastectomía se podría plantear el uso de tamoxifeno como quimioprolifaxis.¹³

El objetivo de este estudio observacional es evaluar los resultados en una serie de pacientes tratadas con diagnóstico de CDIS en una misma institución durante los últimos 40 años.

MATERIAL Y MÉTODOS

Estudio retrospectivo donde fueron revisadas 462 historias clínicas de pacientes tratadas por CDIS entre enero de 1971 a junio del 2009.

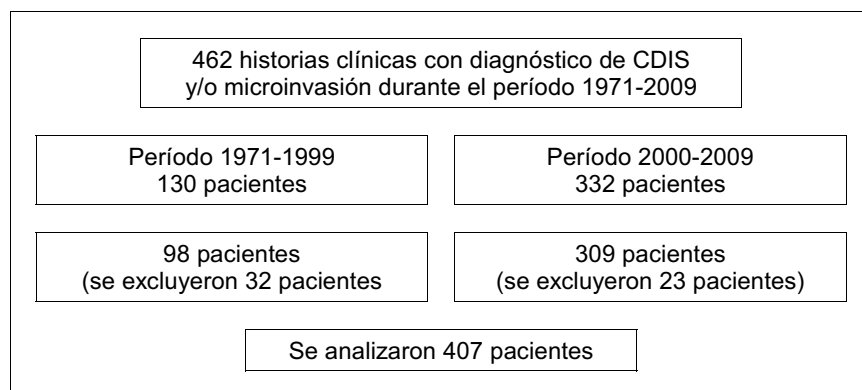


Figura 1

Durante el período 2000-2009 se analizaron los CDIS y aquellos con microinvasión. Durante el período 1971-1999 se diagnosticaron 130 CDIS (se excluyeron 32 casos por falta de seguimiento) y durante el período 2000-2009 se diagnosticaron 332 CDIS (se excluyeron 23 pacientes por falta de datos). Por lo tanto se analizaron 407 pacientes (Figura 1).

Se recolectaron los datos desde las historias clínicas con relación a la forma de presentación clínica (palpables, no palpables o presencia de derrame hemático), los hallazgos por mamografía (microcalcificaciones y/o distorsiones), las variables histológicas del tumor, el tratamiento quirúrgico efectuado y el empleo de radioterapia y/o hormonoterapia.

En el estudio anatomopatológico de las biopsias quirúrgicas se evaluaron los siguientes parámetros morfológicos:

a) Grado

Se categorizaron en grado bajo, intermedio y alto, en base a su criterio mayor, el grado nuclear (1, 2 o 3) y la presencia o no de necrosis. Como característica asociada se evaluó el patrón de histoarquitectura (sólido, cribiforme, papilar, micropapilar y tipo comedociano o cualquier otra variante de tipo especial).

b) Microinvasión

Según los criterios establecidos por la OMS

(2003) y la AJCC (1997) es definida como la extensión de células neoplásicas por fuera de la membrana basal, hacia el estroma adyacente, menor a 1 mm en su diámetro mayor (pT1mic). Cuando existen múltiples focos de microinvasión, se debe precisar el número de focos, pero no se debe sumar el tamaño individual de cada uno de estos focos, sino que prima el tamaño del mayor, que no debe ser mayor de 1 mm.^{29,30}

c) Márgenes

En la evaluación del estado de los márgenes se consignó la distancia del foco más cercano de carcinoma ductal in situ al margen quirúrgico, expresándola en centímetros. Se realizó su correlación con los datos de imaginología y quirúrgicos.

En los caso de márgenes comprometidos, se determinó la extensión de su compromiso consignando si el mismo fue en forma focal, multifocal o difuso. Definimos como margen libre la no visualización de células tumorales en la superficie de corte analizada; comprometido unifocal si la lesión contactaba en algún punto del margen, menor a 2 mm; comprometido multifocal si contactaba en varios puntos; y extenso si contacta en un foco mayor a 2 mm.

d) Tamaño

Se midió la extensión de la lesión dentro de la pieza quirúrgica en tres dimensiones con re-

construcción tridimensional de la pieza quirúrgica.

e) Distribución

Se evaluó si existía multifocalidad y/o multicentricidad. Una lesión multifocal es aquella que se dispone en focos separados por tejido libre de la misma, sin especificaciones con respecto a la distancia entre estos focos. Una lesión multicéntrica es aquella que se dispone en focos separados por 4 a 5 cm, o más, de tejido libre de la misma.

f) Determinación de receptores hormonales

Se realizaron técnicas de inmunohistoquímica para la determinación de receptores de estrógeno y progesterona.

Se indicó la radioterapia del volumen mamario y *boost* de cicatriz a todas las mujeres luego de la cirugía conservadora, excepto algunas pacientes añosas y con tumores de bajo grado. Desde el 2000 se indicó rutinariamente tamoxifeno como adyuvante a todas las mujeres sometidas a tratamiento conservador, con receptores hormonales positivos. En una etapa previa a la determinación de receptores hormonales algunas pacientes recibieron tamoxifeno como quimioprevención.

Se presentarán los hallazgos a través de estadística descriptiva con las correspondientes medidas de tendencia central y dispersión de acuerdo a su distribución (media o mediana). Se analizará la distribución de las variables a través de métodos gráficos, *skewness*, *kurtosis*, y aplicación de los test de Wilk Shapiro.

Para las comparaciones se utilizarán test paramétricos o no paramétricos de acuerdo a la distribución, se realizarán los ajustes para comparaciones múltiples. Se realizó análisis de sobrevivencia con curva de Kaplan Meier y *log rank* test.

El análisis estadístico se llevará a cabo con el paquete estadístico Stata 10.0 (Stata Corpora-

tion, 4905 Lakeway Drive, College Station, Tx, 77845, USA).

El objetivo primario fue evaluar la recaída local y/o regional (calculado desde la fecha de la cirugía hasta la fecha de la recaída local, regional).

El objetivo secundario fue evaluar la aparición de carcinomas mamarios contralaterales y la muerte por la enfermedad.

RESULTADOS

Se analizaron 407 pacientes durante el período 1971-2009. Durante el período 1970-1999 se incluyeron 98 casos de CDIS y del período 2000-2009 266 CDIS y 43 casos con microinvasión.

La edad media de presentación fue 57 años, con un mínimo de 31 años y un máximo de 99 años. Se diagnosticaron 25 pacientes (6,1%) de 31 a 40 años, 95 pacientes (23,3%) de 41 a 50 años, 116 pacientes (28,5%) de 51 a 60 años, 83 pacientes (20,3%) de 61 a 70 años, 73 pacientes (17,9%) de 71 a 80 años, y mayores de 81 años fueron 15 (3,6%) pacientes.

La mediana de seguimiento fue de 4,8 años, con un mínimo de 9 meses y un máximo de 30 años.

Con relación al cáncer de mama invasor durante este período se diagnosticaron 4.085 casos, representa una proporción de CDIS de 10% (Figura 2).

Analizado por decenios se observa un aumento en la proporción de CDIS con relación al total de carcinomas, de 1,6% en la década del ochenta a 14,9% en el período 2000-2009 (Figura 3 y Tabla I).

La forma de presentación durante el período 1971-2009 fue un hallazgo mamográfico en 327 pacientes (80,3%) y clínico (palpable y/o derrame por pezón) en 80 pacientes (19,7%).

Si lo analizamos por decenios observamos que durante 1971-1979 el 100% era clínico, durante 1980-1989 el 50% era clínico, durante

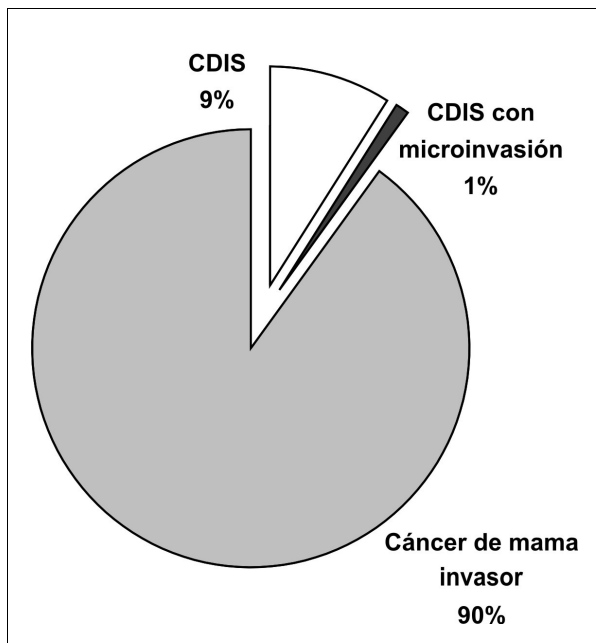


Figura 2. Porcentaje de cáncer de mama.

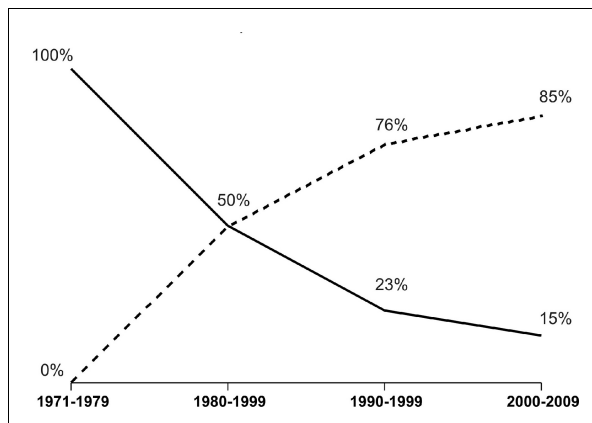


Figura 4

Período	Hallazgo mamográfico	Clínico
1971-1979	0%	100%
1980-1989	50%	50%
1990-1999	76%	23%
2000-2009	85%	15%

Tabla II. Forma de presentación según decenios.

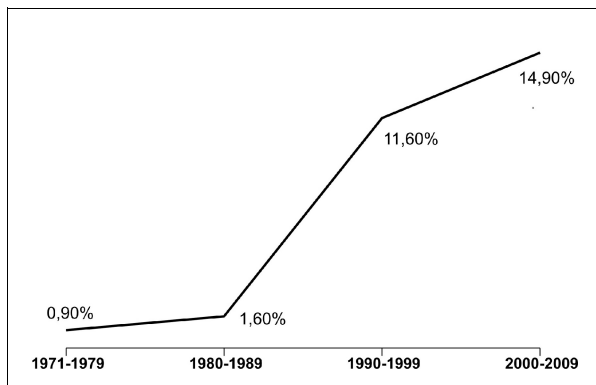


Figura 3. Proporción de casos de CDIS y total de carcinomas de mama.

Período	CDIS	Total de carcinomas	Proporción de CDIS y Ca invasor
1971-1979	6	606	0,9%
1980-1989	12	712	1,6%
1990-1999	116	993	11,6%
2000-2009	328	2.195	14,9%

Tabla I. Proporción de CDIS y cáncer de mama invasor. Se consideran 462 casos del período analizado.

1990-1999 era clínico en un 23% y hallazgo mamográfico en un 76%, y por último, durante 2000-2009 fue clínico en un 15% de los casos y hallazgo mamográfico en un 85% (Figura 4 y Tabla II).

Se analizaron las imágenes mamográficas del período 2000-2009 (309 casos): 206 pacientes presentaron microcalcificaciones como único hallazgo (66,0%), 91 pacientes microcalcificaciones asociadas a distorsión (29,0%), y 12 pacientes presentaron mamografía normal (3,8%).

A partir del año 2000 se introdujo la punción estereotáxica con aguja *mammotome* 11 gauge; durante este período 175 pacientes realizaron punción previa a la cirugía (56,6%) (Figura 5).

No hubo diferencia en la edad de las pacientes y el grado y tipo de CDIS.

El porcentaje de CDIS de bajo grado fue 32,4% (132 pacientes), con una edad media de 61 años; CDIS de grado intermedio 30,0% (122

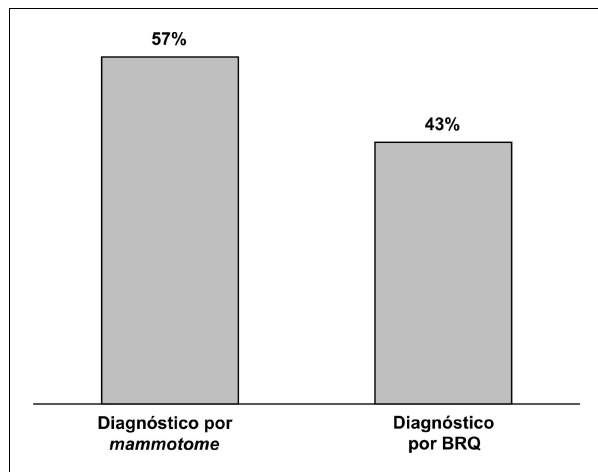


Figura 5. Diagnóstico en el período 2000-2009.

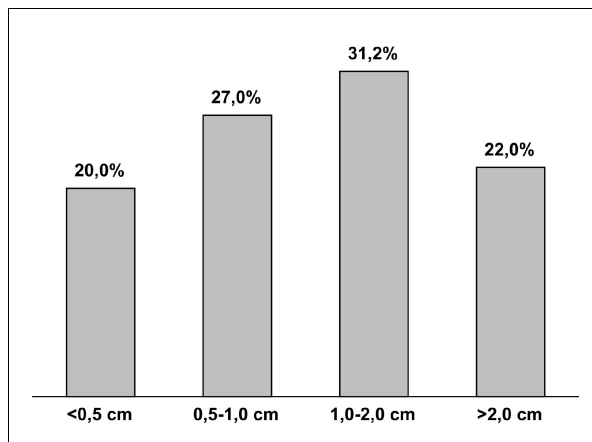


Figura 7. Tamaño tumoral.

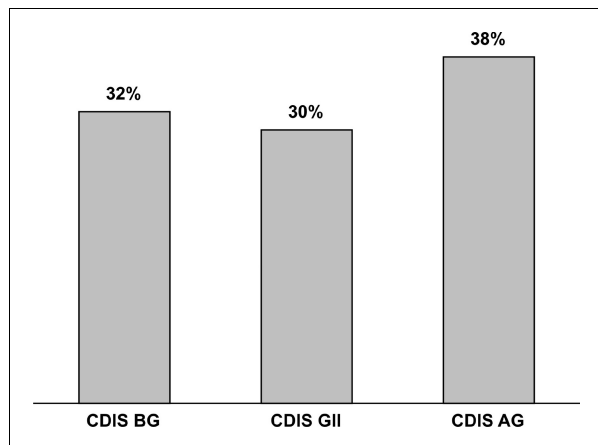


Figura 6. DCIS según el grado histológico.

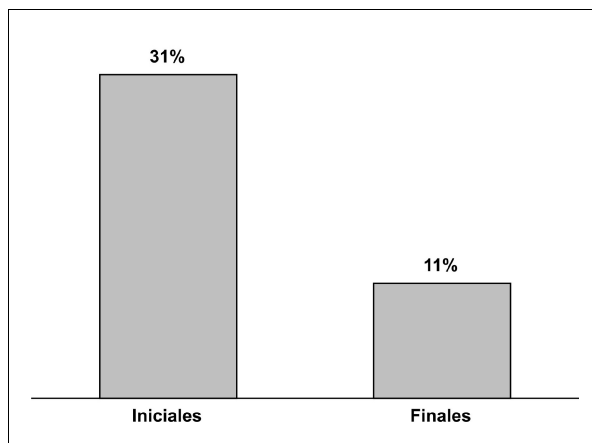


Figura 8. Evaluación de los márgenes.

pacientes), con una edad media de 57 años; y de DCIS de alto grado 37,5% (153 pacientes), con una edad media de 57 años (Figura 6).

Las pacientes con DCIS asociado a microinvasión fueron 43 de 309 casos a partir del año 2000.

Con relación a la arquitectura se reportaron 140 cribiformes (34,30%), 51 micropapilares (12,50%), 163 sólidos (40,00%), 24 papilares (5,80%), y 29 variantes mixtas (7,12%).

En cuanto a la presencia de necrosis, 51 pacientes presentaron comedonecrosis y 128 pacientes necrosis focal.

Se presentaron como unifocales 335 pacien-

tes (82,3%) y 72 como multifocales (17,6%).

Con relación al tamaño tumoral 81 pacientes (19,9%) presentaron tumores menores de 0,5 cm; 109 pacientes (26,7%) entre 0,5-1,0 cm; 127 pacientes (31,2%) entre 1,0-2,0 cm; y finalmente, en mayores de 2,0 cm 90 pacientes (22,0%) (Figura 7). Representando un 77,8% los tumores menores de 2,0 cm.

En cuanto a la evaluación de los márgenes se encontró un 31,6% (129 pacientes) de márgenes comprometidos, que luego de la retumorectomía o mastectomía subsiguiente, disminuyó a un 11,0% (38 casos). El compromiso fue unifocal en todos los casos (Figura 8).

Si analizamos los márgenes en el grupo de

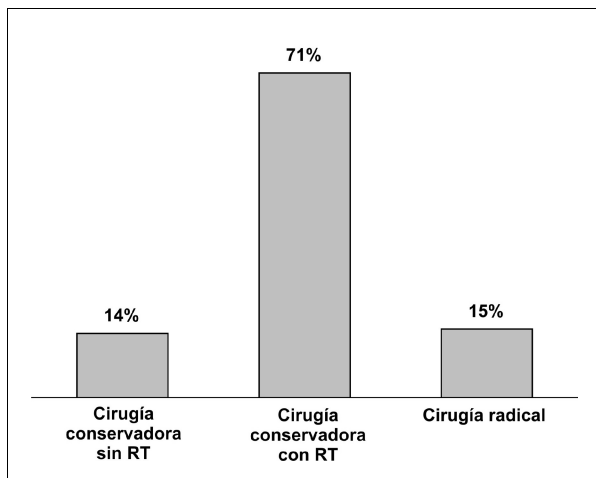


Figura 9. Tipo de cirugía.

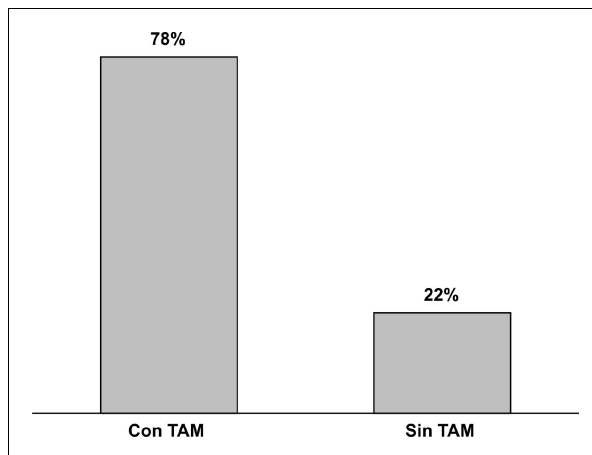


Figura 11. Período 2000-2009.

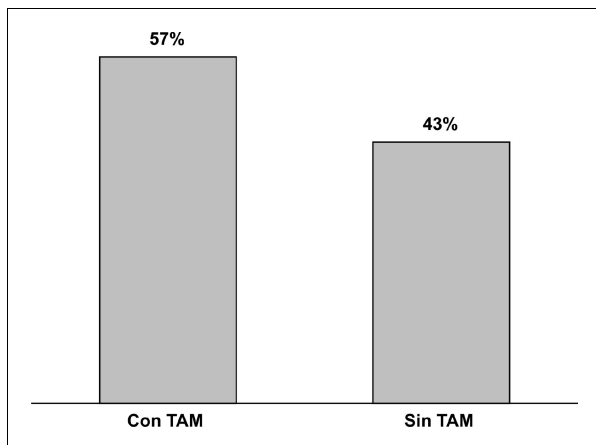


Figura 10. Tratamiento con tamoxifeno.

pacientes con cirugía conservadora y diagnóstico previo con punción *mammatome* encontramos 17,6% (27/153 pacientes) de márgenes comprometidos inicialmente.

Se realizó tratamiento conservador en 347 pacientes (85,2%) y cirugía radical en 60 pacientes (14,8%).

En el grupo de pacientes con tratamiento conservador recibió radioterapia el 83,5% (290 casos) (Figura 9).

Dentro de las cirugías conservadoras agrupamos a la cuadrantectomía por biopsia radioquirúrgica (BRQ) en 263 pacientes (75,7%); BRQ más biopsia del ganglio centinela en 34

pacientes (9,7%); cuadrantectomía más linfadenectomía axilar en 31 pacientes (8,9%); operación de Urban en 19 pacientes (5,4%).

Dentro de las cirugías radicales se agrupó la mastectomía simple que se realizó en 14 pacientes (22,5%); la mastectomía más biopsia del ganglio centinela en 17 pacientes (27,4%); y por último, la mastectomía radical modificada (MRM) en 31 pacientes (50,0%).

La evaluación axilar se realizó en 113 pacientes (27,7%), en las cuales se hicieron 51 biopsias de ganglio centinela (12,5%) y 62 vaciamientos axilares (15,2%). En todos los casos el estudio de los ganglios axilares fue negativo para metástasis.

En la Tabla III se observan las características generales de las pacientes.

Se evaluaron los receptores hormonales en 181 pacientes. Los receptores hormonales fueron positivos en 144 pacientes (79%).

A partir del 2000 las pacientes con tumores hormono-dependientes y cirugía conservadora recibieron tratamiento adyuvante con tamoxifeno 20 mg/día. Previo a esta fecha, según criterio médico, se indicó tamoxifeno como quimioprevención. El total de pacientes que recibió tamoxifeno fue 233 (57,2%). En el período 2000-2009 78,0% de las pacientes recibieron tamoxifeno (Figuras 10 y 11).

	Pacientes n (%)
Edad	
<40 años	25 (6,0)
>41 años	382 (94,0)
Formas de presentación	
Clínico	80 (20,0)
Subclínico	327 (80,0)
Hallazgo mamográfico	
Microcalcificaciones	206 (66,0)
Microcalcificac.. más distorsión	91 (29,0)
Mamografía normal	12 (3,8)
Tipo de diagnóstico	
Diagnóstico por BRQ	134 (43,0)
Diagnóstico por <i>mammotome</i>	175 (57,0)
Grado	
Bajo	132 (32,0)
Intermedio	122 (30,0)
Alto	153 (38,0)
Microinvasión	43 (13,9)
Patrón arquitectural	
Cribiforme	140 (34,3)
Micropapilar	51 (12,5)
Papilar	24 (5,8)
Sólido	163 (40,0)
Mixto	29 (7,1)
Necrosis	
Necrosis focal	128 (41,0)
Comedonecrosis	51 (16,0)
Distribución	
Unifocal	335 (82,3)
Multifocal	72 (17,6)
Tamaño	
<2 cm	317 (78,0)
>2 cm	90 (22,0)
Margen	
Comprometido	38 (11,0)
Libre	309 (89,0)
Determinación de RH	181 (44,0)
Receptores hormonales positivos	144 (78,0)
Cirugía	
Cirugía conservadora	347 (85,0)
Cirugía radical	60 (15,0)
Evaluación axilar	
Biopsia del ganglio centinela	51 (45,0)
Vaciamiento axilar	62 (54,0)

Tabla III. Características de la población analizada.

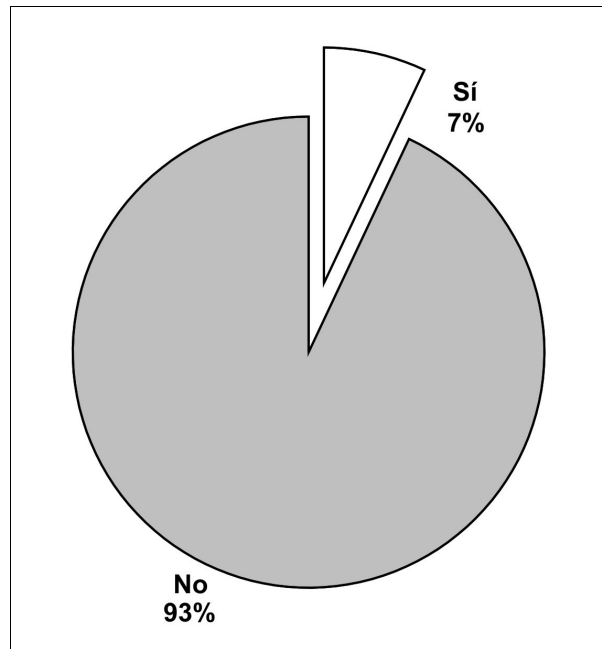


Figura 12. Recaída local.

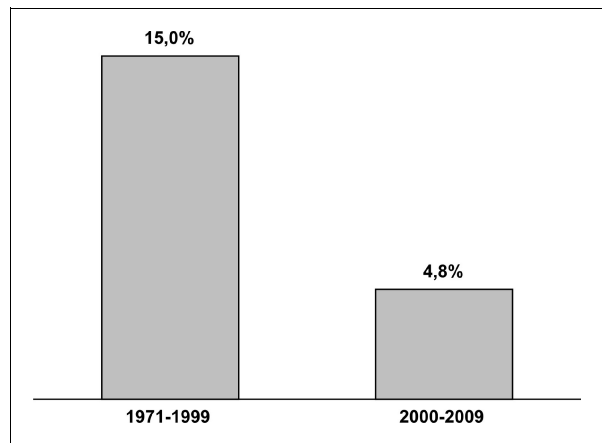


Figura 13. Recaída local.

No hubo diferencias en el porcentaje de pacientes irradiadas en los dos periodos.

Luego de un seguimiento medio de 4,8 años (9 meses-30 años), el número de eventos ocurridos fue 30 (7,37%) (Figura 12), incluyendo 14 recidivas (46,70%) como carcinomas invasores y 16 recidivas (53,30%) como CDIS (Figura 14).

Si analizamos las recaídas según los diferentes periodos observamos que durante el 1971-

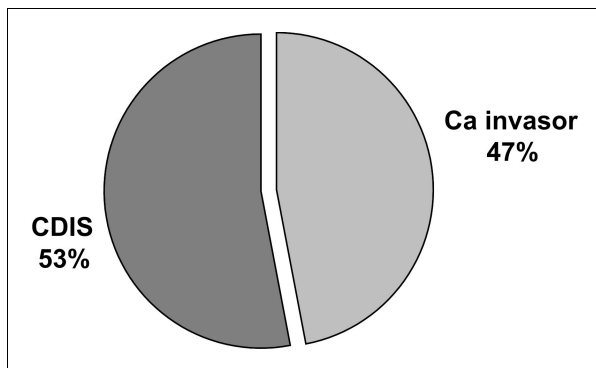


Figura 14. Tipo de recaída.

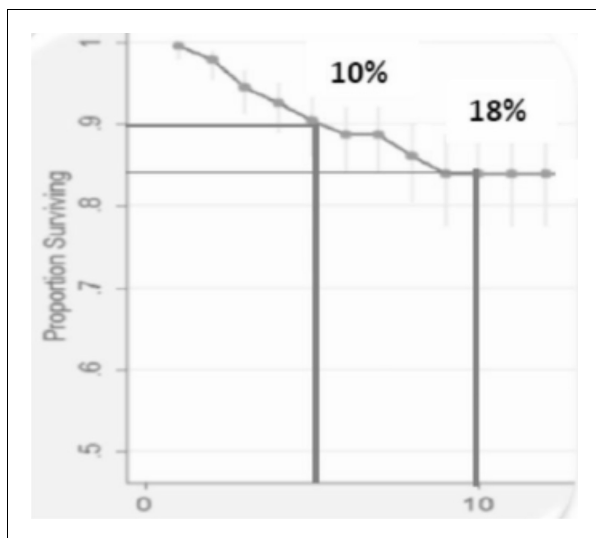


Figura 15. Curva de sobrevida libre de recaída.
(Las barras verticales representan el IC del 95% para el valor estimado de la sobrevida).

1999 la tasa de recaídas fue 15,0% (15 recaídas sobre 98 pacientes) *versus* 4,8% durante el período 2000-2009 (15 recaídas sobre 309 pacientes) (Figura 13).

Ocurrieron 7 carcinomas contralaterales (1,7%), de los cuales 4 fueron invasores (57,2%) y 3 CDIS (42,8%).

El porcentaje de pacientes que recayeron y que no realizaron radioterapia luego de la cirugía conservadora es del 3,5% (2 recaídas locales sobre 57 pacientes), *versus* un 9,6% en aquellas que realizaron radioterapia luego de la cirugía

conservadora (28 recaídas locales sobre 290 pacientes). No ocurrieron recaídas en pacientes con mastectomía.

Fallecieron por su enfermedad 4 pacientes (0,9%) que presentaban recaída local como carcinoma invasor.

La sobrevida global de las pacientes tratadas es del 99%. La sobrevida libre de enfermedad es de 92,63% (30/407 pacientes). Se observó una incidencia acumulada a los 5 años del 10% y a los 10 años de casi el 18% (Figura 15).

Del grupo de pacientes que recayeron observamos que fue más frecuente en aquellas menores de 40 años [5/25 pacientes menores de 40 años (20,0%) que las mayores de 41 años 25/382 pacientes (6,5%)], estadísticamente significativo (p 0,03) (Tablas IV y V). Sólo 2 de 38 pacientes (6%) con margen focalmente comprometido recayeron. El 83% (n=23) de las pacientes tenían un tamaño tumoral menor de 2 cm; y en cuanto al grado, 10 pacientes presentaron alto grado (33,3%), 16 intermedio (53,3%) y 4 bajo grado (13,3%). Las recaídas fueron más frecuentes en aquellas con alto o mediano grado que las de bajo grado (p 0,07) (Tabla V). El 53% (16 pacientes) recibió tamoxifeno. De las pacientes que recayeron 20 casos (66%) lo hicieron en los primeros 3 años, 10 casos (34%) recayeron dentro de los 4-7 años. De las 30 pacientes que recayeron, 4 fallecieron por la enfermedad (Tabla VII).

DISCUSIÓN

La incidencia del CDIS ha aumentado a lo largo de los años, de 1,6% en el año 1980 a 15,0% (407 CDIS sobre 4.085 carcinomas invasores) en el 2009 en nuestra casuística, al igual que en Estados Unidos que ha aumentado de 4.800 casos en 1983 a más de 50.000 casos por año, actualmente. Nuestra incidencia actual es del 15%, algo inferior a lo publicado (20%).²⁵ En la última década creció sostenidamente la tasa de CDIS, coincidentemente con el aumento

	<40 años n (%)	41-50 años n (%)	>51 años n (%)
Recaídas	5 (20,0)	10 (33,3)	15 (50,0)

Tabla IV. Recaídas locales según el grupo etario.

	Recaída local n (%)	No recaída local n (%)	
Edad			
<40 años	5 (20,0)	20 (80,0)	
>41 años	25 (6,5)	357 (93,5)	p 0,03
Grado			
Bajo	4 (3,0)	128 (97,0)	
Intermedio	16 (14,0)	106 (86,0)	
Alto	10 (6,5)	143 (93,5)	p 0,007
Margen			
Comprometido	2 (5,2)	36 (94,8)	
Libre	28 (9,0)	281 (91,0)	p 0,63
Tamaño			
<2 cm	23 (8,0)	294 (92,0)	
>2 cm	7 (8,0)	83 (92,0)	p 0,86
Necrosis			
Necrosis focal	12 (10,0)	116 (90,0)	
Comedonecrosis	2 (3,9)	49 (96,0)	p 0,35

Tabla V. Análisis univariado de pacientes con recaídas locales versus no recaídas locales.

	Recaída local n (%)	No recaída local n (%)	
Tamoxifeno adyuvante			
Con tamoxifeno	16 (7,0)	217 (93,0)	
Sin tamoxifeno	14 (7,2)	178 (92,7)	p 0,86
Radioterapia (volumen mamario más boost)			
Cirugía conservadora más RT	28 (9,6)	262 (90,3)	
Cirugía conservadora sola	2 (3,6)	55 (96,4)	p 0,21

Tabla VI. Análisis univariado de pacientes que recibieron RT y tamoxifeno adyuvante.

en el *screening* mamográfico. Por cada 4 carcinomas invasores se diagnostica un CDIS.¹⁴

La forma de presentación cambió a lo largo de los años. Antes de los noventa el diagnóstico era prácticamente clínico. Con el advenimiento y mejoramiento de la mamografía, cerca del 90% es diagnosticado por hallazgo mamográfico (microcalcificaciones en un 76% y/o micros asociadas a distorsiones en un 24%).²⁵

La realización del *mammotome* como diagnóstico previo a la BRQ, logró disminuir la proporción de márgenes comprometidos en la cirugía (31,6% margen positivo en BRQ sin *mammotome* frente a un 17,6% cuando se diagnosticó previamente por punción).

Similaramente a lo observado en la literatura, la realización del *mammotome* disminuye la necesidad de la reintervención.¹⁷

Paciente	Edad	Clínica	Fecha cirugía	Grado	Tamaño	Margen final	TH	RT	Fecha recaída	Tipo RL	Intervalo	SV
1	69	1	04/04/1995	2	1-2 cm	Libre	No	Sí	11/06/1996	CDIS	1 año	Viva
2	42	2	14/11/1991	3	0,5-1 cm	Libre	No	Sí	11/11/1993	Invasor	2 años	Muerta
3	48	1	02/04/1992	3	1-2 cm	Libre	No	Sí	11/09/1993	Invasor	1 año	Viva
4	43	2	07/05/1992	2	<0,5 cm	Libre	No	Sí	11/05/1994	Invasor	2 años	Muerta
5	46	1	11/05/1992	3	<0,5 cm	Libre	No	Sí	11/06/1995	Invasor	3 años	Viva
6	57	1	11/09/1992	2	>2 cm	Libre	No	Sí	11/06/1997	Invasor	5 años	Viva
7	64	2	11/10/1992	3	0,5-1 cm	Libre	No	Sí	11/01/1995	Invasor	3 años	Muerta
8	50	1	07/02/1995	1	<0,5 cm	Libre	No	Sí	01/12/2009	Invasor	4 años	Viva
9	58	1	18/02/1997	2	0,5-1 cm	Compromiso focal	No	Sí	11/05/2000	Invasor	3 años	Muerta
10	40	1	04/06/1997	2	1-2 cm	Libre	Sí	No	11/06/2000	CDIS	3 años	Viva
11	35	1	23/07/1998	1	1-2 cm	Libre	No	Sí	25/06/2003	CDIS	5 años	Viva
12	69	1	22/10/1998	3	>2 cm	Libre	Sí	Sí	11/01/2001	CDIS	3 años	Viva
13	57	2	06/04/1999	1	0,5-1 cm	Libre	No	No	11/06/2000	CDIS	1 año	Viva
14	46	1	11/07/1999	2	>2 cm	Libre	No	Sí	11/04/2000	CDIS	1 año	Viva
15	66	1	12/08/1999	1	0,5-1 cm	Libre	Sí	Sí	27/06/2005	Invasor	6 años	Viva
16	49	1	27/09/2001	2	0,5-1 cm	Libre	Sí	Sí	20/05/2005	CDIS	4 años	Viva
17	43	1	10/01/2002	2	0,5-1 cm	Libre	Sí	Sí	22/12/2006	Invasor	4 años	Viva
18	54	1	01/04/2002	2	0,5-1 cm	Libre	Sí	Sí	08/06/2009	CDIS	7 años	Viva
19	36	1	22/10/2002	2	1-2 cm	Libre	Sí	Sí	19/01/2004	CDIS	2 años	Viva
20	40	1	29/04/2003	3	1-2 cm	Libre	No	No	25/06/2005	CDIS	2 años	Viva
21	40	1	20/05/2004	2	<0,5 cm	Libre	Sí	Sí	01/06/2007	Invasor	3 años	Viva
22	55	1	13/07/2004	2	0,5-1 cm	Compromiso focal	Sí	Sí	19/05/2009	Invasor	5 años	Viva
23	58	1	26/10/2004	3	0,5-1 cm	Libre	Sí	Sí	20/02/2007	CDIS	3 años	Viva
24	49	1	13/02/2005	3	<0,5 cm	Libre	Sí	Sí	15/03/2010	Invasor	5 años	Viva
25	64	1	22/03/2005	3	<0,5 cm	Libre	Sí	Sí	14/10/2009	CDIS	4 años	Viva
26	61	1	01/05/2006	3	<0,5 cm	Libre	No	Sí	06/06/2008	CDIS	2 años	Viva
27	41	1	04/10/2006	1	<0,5 cm	Libre	Sí	Sí	13/03/2009	CDIS	3 años	Viva
28	76	1	04/10/2006	2	1-2 cm	Libre	Sí	Sí	01/12/2008	CDIS	2 años	Viva
29	53	1	17/10/2006	2	1-2 cm	Libre	Sí	Sí	10/09/2009	Invasor	3 años	Viva
30	45	1	23/12/2006	2	0,5-1 cm	Libre	Sí	Sí	01/11/2008	CDIS	2 años	Viva

Clínica: 1 = subclínica; 2 = palpable y/o derrame.

Tabla VII. Características de las pacientes con recaída local.

Al igual que en otros estudios,^{15,16,27} en nuestra población el CDIS de grado alto o intermedio fue un factor de predicción de recaída local. De las pacientes que recidivaron un 13,0% tenían grado 1, un 53,3% grado 2 y un 33,3% grado 3 (p 0,007).

En nuestra casuística las pacientes con márgenes positivos mostraron una tasa de recidivas de un 5,20% (2 recaídas sobre 38 pacientes), mientras que en aquéllas con márgenes negativos la misma fue de un 9,06% (28 recaídas sobre 309 pacientes). La presencia de márgenes positivos no predijo el riesgo de la recurrencia local. Esto probablemente se deba a que nuestra conducta quirúrgica fue obtener márgenes microscópicos libres de tumor (en el primer intento o en la reescisión), y porque los pocos casos de márgenes positivos sólo fueron con compromiso focal.

La edad de presentación del CDIS en nuestro grupo fue: 6% en menores de 40 años y 94% en mayores de 41 años; esta diferencia proba-

blemente se deba a que las pacientes jóvenes no realizan control mamográfico de rutina.

Al igual que lo observado en otras publicaciones, las mujeres jóvenes tienen peor pronóstico.²⁷ En el grupo de menores de 40 años se halló una mayor proporción de mastectomías con relación a las mayores de 41 años (22% vs. 13%), así como también una mayor tasa de recidivas locales (20,0% y 6,5%, respectivamente), lo cual representa una diferencia estadísticamente significativa (p 0,03).

Nuestra población recibió radioterapia poscirugía conservadora en un 84%, a diferencia de lo observado en EE.UU. donde sólo se utilizó en un 50% de los casos, según la base de datos del National Cancer Institute.¹⁸ Sólo fueron exceptuadas de la radioterapia pacientes añosas y/o con un *performance status* desfavorable.

La mastectomía y la cirugía conservadora más radioterapia mostraron resultados equivalentes en sobrevida a largo plazo pese a que las recaídas locales fueron mucho más frecuentes

con la cirugía conservadora (12% vs. 1%, respectivamente).^{14,25} En nuestra casuística no tuvimos ninguna recaída posmastectomía, mientras que en la cirugía conservadora ésta fue de 7,37% con una incidencia acumulada del 10% a los 5 años de seguimiento. La sobrevida libre de enfermedad de nuestras pacientes coincide con lo publicado en la literatura.

El beneficio de la radioterapia poscirugía conservadora para el CDIS fue confirmado por tres grandes estudios *randomizados*: NASBP B-17,^{6,10,16} EORTC 10853,^{7,11} y el UK trial.⁸ En nuestras pacientes hallamos un 9,6 % de recidivas locales en cirugía conservadora más radioterapia y un 3,8% en aquellas sin radioterapia. Si bien se halló una menor tasa de recurrencias locales en el subgrupo de cirugía conservadora sin radioterapia, con relación al subgrupo irradiado, este hallazgo no permite efectuar un análisis comparativo entre ambos ni obtener conclusiones, dado su escaso número y el sesgo en la selección de las pacientes no irradiadas (añosas y de bajo grado).

La evaluación de la axila no está indicada en el CDIS,^{19,23,24} la incidencia reportada de metástasis axilar en el CDIS es del 0-1% y asociado a microinvasión varía del 0-20%.^{20,21,25} Es apropiado realizar la biopsia del ganglio centinela en las pacientes con diagnóstico de microinvasión, aun cuando la mayoría es negativo. En nuestra casuística no tuvimos ningún compromiso axilar.

El tamoxifeno está aprobado por la FDA para prevenir la recurrencia local en el CDIS. Se demostró un beneficio en las pacientes con receptores hormonales positivos. Los trabajos *randomizados* demostraron que disminuye la recaída ipsilateral y contralateral, pero no demostraron un beneficio en la sobrevida.^{14,22} En nuestra población no demostró disminuir la recaída local. Las pacientes con tamoxifeno fueron 56,9% (233/409 pacientes), y las pacientes que recidivaron con tamoxifeno fueron 53,3% (16/30 recaídas).

COMENTARIOS FINALES

En nuestra población se observó el aumento exponencial del diagnóstico del CDIS, la forma de presentación más frecuente fue la subclínica, las recaídas locales fueron más frecuentes en las mujeres jóvenes y en las pacientes con CDIS de alto grado o intermedio. La sobrevida libre de enfermedad es menor en pacientes menores de 40 años y la forma más frecuente de recidiva es la invasora. La presencia de los márgenes positivos no predijo la recaída local.

Aunque el tamaño de la muestra y el número de eventos ocurridos no permiten ser concluyentes.

REFERENCIAS

1. Consenso Nacional Inter-Sociedades sobre Cáncer de mama: Pautas para el diagnóstico y manejo de las lesiones mamarias subclínicas. Academia Nacional de Medicina. 2009. www.acamedbai.org.ar/pagina/academia/consensos
2. Diagnosis and management of ductal carcinoma in situ (DCIS). National Institute of Health State of the Science Conference Statement. 2009.
3. Ernster VL, et al. Detection of ductal carcinoma in situ in women undergoing screening mammography. *J Natl Cancer Inst* 2002; 94(20): 1546-1554.
4. Tavassoli FA. Ductal carcinoma in situ: Introduction of the concept of ductal intraepithelial neoplasia. *Mod Pathol* 1998; 11: 140-154.
5. Veronesi U, et al. Rethinking TNM: Breast cancer TNM classification for treatment decision-making and research. *Breast* 2006; 15: 3-8.
6. Fisher B, et al. Lupectomy and radiation therapy for the treatment of intraductal breast cancer: Finding from National Surgical Adjuvant Breast and Bowel Project B-17. *J Clin Oncol* 1998; 16: 441-452.
7. Julien JP, et al. Radiotherapy in breast-conserving treatment for ductal carcinoma in situ: First results of the EORTC randomized phase III trial 10853. EORTC Breast Cancer Cooperative Group and EORTC Radiotherapy Group. *Lancet* 2000; 355: 528-533.

8. Houghton J, et al. Radiotherapy and tamoxifen in women with completely excised ductal carcinoma in situ of the breast in the UK, Australia, and New Zealand: Randomized controlled trial. *Lancet* 2003; 362: 95-102.
9. Emdin SO, et al. SweDCIS: Radiotherapy after resection for ductal carcinoma in situ of the breast. Results of a randomized trial in a population offered mammography screening. *Acta Oncol* 2006; 45: 536-543.
10. Fisher B, et al. Prevention of invasive breast cancer in women with ductal carcinoma in situ: An update of the National Surgical Adjuvant Breast and Bowel Project experience. *Semin Oncol* 2001; 28: 400-418.
11. Bijker N, et al. Breast-conserving treatment with or without radiotherapy in ductal carcinoma in situ: Ten year results of the EORTC randomized phase III trial 10853. EORTC Breast Cancer Cooperative Group and EORTC Radiotherapy Group. *J Clin Oncol* 2006; 24: 3381-3387.
12. Viani GA, et al. Breast conserving surgery with or without radiotherapy in women with ductal carcinoma in situ: A meta analysis of randomized trials. *Radiat Oncol* 2007; 2: 28.
13. Fisher B, et al. Tamoxifen in the treatment of intraductal breast cancer: National Surgical Adjuvant Breast and Bowel Project B-24 randomised controlled trial. *Lancet* 1999; 353: 1993-2000.
14. National Institutes of Health State of the Science Conference statement. Diagnosis and management of DCIS. September 22-24, 2009.
15. Boyages J, et al. Predictors of local recurrence after treatment of ductal carcinoma in situ: a meta analysis. *Cancer* 1999; 85: 616.
16. Fisher E, et al. Pathologic findings from the national Surgical Adjuvant Breast Project (NSABP) Protocol B-17. *Cancer* 1995; 75: 1030.
17. White PR, et al. Impact of core-needle breast biopsy on the surgical management of mammographic abnormalities. *Ann Surg* 2001; 233: 769.
18. Baxter NN, et al. Trends in the treatment of ductal carcinoma in situ of the breast. *J Natl Cancer Inst* 2004; 96: 443.
19. Intra M, Rotmensz N, Veronesi P, et al. Sentinel node biopsy is not a standard procedure in ductal carcinoma in situ of the breast. The experience of the European Institute of Oncology on 854 patients in 10 years. *Ann Surg* 2008; 247: 315-19.
20. Wong JH, et al. The impact of microinvasión on axillary node metastases and survival in patients with intraductal breast cancer. *Arch Surg* 1990; 125: 1298.
21. De Mascarel I, et al. Breast ductal carcinoma in situ with microinvasión: a definition supported by a long term study of 1248 serially sectioned ductal carcinomas. *Cancer* 2002; 94: 2134.
22. Yen TW, et al. Impact of randomized clinical trial results in the national comprehensive cancer network on the use of tamoxifen after breast surgery for ductal carcinoma in situ. *J Clin Oncol* 2007; 25: 3251-58.
23. Yen TW, et al. Predictors of invasive breast cancer in patients with an initial diagnosis of ductal carcinoma in situ: a guide to selective use of sentinel lymph node biopsy in management of ductal carcinoma in situ. *J Am Coll Surg* 2005; 200: 516-26.
24. Cody HS. Sentinel lymph node biopsy for DCIS : Are we approaching consensus? *Ann Surg Oncol* 2007; 14: 2179-81.
25. O'Sullivan MJ, et al. Carcinoma in situ –current management. *Surg Clin North Am* 2007; 87: 333-51.
26. Burstein H, et al. Ductal carcinoma in situ of the breast. *NEJM* 2004; 350: 1430-41.
27. Veronesi U, et al. Ductal intraepithelial neoplasia: Postsurgical outcome for 1267 women care for in a single institution over 10 years. *Oncologist* 2009; 14: 201-212.
28. Rafaiolovici L y col. Carcinoma intraductal. Revisión de 306 pacientes. *Rev Arg Mastol* 2007; 26(92): 187-197.
29. Tavassoli FA, et al. World Health Organization classification of tumours. Pathology and genetics of the tumours of the breast and female genital organs. IARC, Lyon, 2003.
30. Sobin L, et al. Breast tumors in TNM classification of malignant tumors, 5th ed. Wiley-Liss, New York, 1997.

DEBATE

Dr. Etkin: Felicitaciones por el trabajo. Quería preguntar si en los pocos casos en los que tenían un carcinoma ductal in situ a los que hicieron cirugía conservadora y no les hicieron radioterapia como terapia adyuvante local/regional, fue por dos motivos. El primero es porque la paciente tuvo dificultades para hacerlo y el segundo, que ustedes no se lo indicaron. ¿Cuál de los dos y cuáles fueron los criterios para esa situación?

Dra. Carola Allemand: A las pacientes a las cuales no se les realizó la radioterapia fue o porque la paciente se negó o en aquellos casos de pacientes añosas o con un *performance* bajo y bajos grados y considerando que los márgenes fueron negativos en casi todos los casos. O sea, no hubo casos de pacientes que no realizaron

radioterapia y tuvieran márgenes positivos. Pero la indicación es hacer la radioterapia en todas.

Dr. Dávalos Michel: Voy a felicitar a la hija del Dr. Allemand y a los del Hospital Italiano. Siempre es interesante el carcinoma in situ. Es importante el diagnóstico que va aumentando cada vez más, ustedes tienen el 15%, en Estados Unidos están diagnosticando el 30% de cánceres in situ *versus* cánceres invasores; o sea, que vamos en camino. Ustedes hablan de unifocal o multifocal, no hablan en ningún momento de multicentricidad. Quería preguntarles cuáles fueron las indicaciones de mastectomía, en los casos que tuvieron que hacerla, y si entre las indicaciones de mastectomía estaban aquellas personas o pacientes a quienes se les había diagnosticado el carcinoma in situ por derrame ma-

milar.

Dra. Carola Allemand: En cuanto a la distribución, evaluamos si era unifocal o multifocal. La multicentricidad también se tomó en cuenta, pero básicamente las patólogas nos informan unifocalidad o multifocalidad. La indicación de la mastectomía se hizo clínicamente, en general, en todos los casos por la mamografía. En aquellos casos en que las microcalcificaciones fueran extensas se indicaba la mastectomía. En los casos que luego de una tumorectomía los márgenes hayan sido comprometidos y no se consideraba que sea suficiente la retumorectomía y tenga que hacer una mastectomía subsiguiente. En los casos por derrame por pezón también se realizó la mastectomía; fueron pocos los casos de derrame por pezón.