

Análisis retrospectivo en Carcinoma Ductal *In Situ*. Experiencia de 11 años

Federico Bianchi,* Tomás
Ramilo,* Alfredo Camargo,*
Mariano Toziano,**
Erika Meisen,*** Mariela
Barreto,**** Roberto Castaño*

RESUMEN

Objetivo

El objetivo del trabajo es describir la experiencia del Servicio de Mastología del Hospital Alemán de Buenos Aires en el diagnóstico, tratamiento y seguimiento del Carcinoma Ductal *In Situ* (CDIS) de la mama.

Material y método

Se analizan retrospectivamente 953 carcinomas de mama tratados en el Servicio de Mastología del Departamento de Ginecología y Obstetricia del Hospital Alemán de Buenos Aires, entre enero de 2004 y diciembre de 2014.

Resultados

Se identificaron 206 biopsias (BRQ 25; Mammotome 151; core biopsia 30) de Carcinomas Ductales *In Situ*. Luego de su evaluación anatomopatológica definitiva, del total de las 953 pacientes analizadas, 172 (18%) resultaron Carcinomas Ductales *In Situ* puros.

En cuanto al informe imagenológico, de esas 206 pacientes, el 80,1% presentó microcalcificaciones.

El diagnóstico de Carcinoma *In Situ* fue realizado en 181 (87%) pacientes por procedimientos microinvasivos preoperatorios y en las 25 (13%) pacientes restantes por Biopsia Radioquirúrgica (BRQ). Se evidenció un 18,8% de subdiagnóstico luego de procedimientos microinvasivos.

*Servicio de Ginecología del Hospital Alemán de Buenos Aires.

** Servicio Ginecología del Hospital Naval de Buenos Aires.

***Servicio de Diagnóstico por Imágenes del Hospital Alemán de Buenos Aires

****Servicio de Patología del Hospital Alemán de Buenos Aires. Servicio de Ginecología del Hospital Alemán de Buenos Aires

Correo electrónico de contacto:
marianotoziano@hotmail.com

En nuestra casuística el 84,3% fue GH3/GH2 mientras que el 15,7% resultó GH1.

Al comparar en las piezas quirúrgicas el tamaño y correlacionarlo con los 34 casos de carcinoma invasor y microinvasor, se observó el 54,8% de invasión en aquellos tumores mayores a 30 mm, el 50,4% en aquellos que superaron los 21 mm y ningún caso en los tumores menores a 10 mm.

El 20% de las lesiones multicéntricas se asoció a tumor invasor.

Se practicó técnica de ganglio centinela en 23,8% pacientes en primera cirugía, resultando negativo en todos los casos.

En cuanto al tratamiento radiante y hormonal, se determinó que se realizó radioterapia en 131 pacientes (85,6%) y tratamiento hormonal en el 75%.

En el seguimiento hasta diciembre de 2014 se registraron 11 recaídas (5,23%)

Conclusiones

El porcentaje de DCIS del 18% presentado en nuestra casuística y los resultados comparativos coinciden con lo publicado en la literatura indexada.

SUMMARY

Objective

To describe our experience in the diagnosis, treatment and follow up of patients with Ductal Carcinoma *In Situ* (DCIS).

Materials and method

A total of 953 patients with breast cancer were treated in the Breast Cancer Unit of the Hospital Alemán of Buenos Aires, from January 2004 until December 2014.

Results

DCIS was identified in 206 patients (25 by surgical excision, 151 by Mammotome and 30 by core biopsy). After final pathological evaluation, 172 (18%) resulted in pure DCIS.

Of the 206 patients diagnosed with DCIS, 80,1% presented with microcalcifications on breast imaging studies and 181 (87%) patients were diagnosed through preoperative microinvasive procedures and 25 (13%) through surgical excision. Microinvasive procedures showed a 18,8% of subdiagnosis.

84,3% were Grade 3/2 and 15,7% were Grade 1 tumors.

Compared with the 34 patients diagnosed with invasive and microinvasive carcinomas, invasion was observed in 54,8% in tumors over 30 mm, 50,4% in those over 21 mm and none in tumors less than 10 mm.

20% of multicentric carcinomas were associated with invasive tumors.

Sentinel lymph node technique was performed in 23,8% of patients and none resulted positive.

Radiotherapy was performed in 131 (85,6%) cases, and 75% received hormonal treatment.

Until December 2014, 11 (5,53%) recurrences were diagnosed.

Conclusions

Our results as to diagnosis, treatment and recurrence rate pure of DCIS are consistent with the international indexed literature.

INTRODUCCIÓN

El Carcinoma Ductal *In Situ* de mama (CDIS) representa un grupo heterogéneo de lesiones limitadas a los conductos mamarios que difieren en su presentación clínica e histológica así como por su potencial biológico, variando desde lesiones de bajo grado –en la cual no modifica la expectativa de vida– hasta lesiones de alto grado –que pueden ocultar carcinomas invasores y ser potencialmente lesiones precursoras–.¹

El diagnóstico ha aumentado exponencialmente con la introducción de la mamografía en el *screening* de cáncer de mama. En los Estados Unidos, la incidencia de Carcinoma Ductal *In Situ* aumentó del 5,8% por cada 100.000 mujeres en 1970 al 32,5% por cada 100.000 mujeres en 2004. Aproximadamente el 25% de los cánceres de mama diagnosticados en ese país son CDIS, y algunos reportes alcanzan hasta un 40% (1-3). Este aumento se atribuye principalmente a la utilización de la mamografía en forma sistemática.

El CDIS es infrecuente en mujeres menores de 30 años y, al igual que el carcinoma invasor, su incidencia aumenta con la edad. Más del 90% de los CDIS se detectan solo en estudios por imágenes pues son mayoritariamente asintomáticos.⁴⁻⁸

Los factores de riesgo del CDIS y del cáncer invasor de mama son similares, y el CDIS es también un componente del síndrome de cáncer de mama y ovario hereditario por mutaciones en los genes BRCA 1 y BRCA 2; las tasas de mutación son similares a los del cáncer de mama invasor.⁹⁻¹¹

El 90% de las mujeres con CDIS presentan microcalcificaciones en la mamografía, las cuales son el signo mamográfico más frecuente; pero, por otro lado, esta manifestación subestima el grado de CDIS y el número de focos tumorales en los casos de enfermedad multifocal.^{9, 12-13} El subdiagnóstico se ve incrementado con el aumento del tamaño del tumor.

Todas las pacientes con sospecha mamográfica de CDIS deben ser sometidas a biopsia de mama percutánea o radioquirúrgica para confirmar el diagnóstico y, luego de realizar el tratamiento quirúrgico, tratadas de la manera adecuada, ya que su diagnóstico correcto podría representar una vía para la prevención del cáncer de mama.

OBJETIVO

El objetivo del trabajo es describir la experiencia del Servicio de Mastología del Hospital Alemán de Buenos Aires en el diagnóstico, tratamiento y seguimiento del Carcinoma Ductal *In Situ* (CDIS) de la mama.

MATERIAL Y MÉTODO

Se analizan retrospectivamente 953 carcinomas de mama tratados en el servicio de Mastología del Departamento de Ginecología y Obstetricia del Hospital Alemán de Buenos Aires, entre enero 2004 y diciembre de 2014.

Se identificaron 206 biopsias de Carcinomas Ductales *In Situ* (BRQ 25; Mammotome 151; core biopsia 30). Luego de su evaluación anatomopatológica definitiva, del total de 953 pacientes analizadas, 172 (18%) resultaron Carcinomas Ductales *In Situ* puros.

La evaluación incluyó:

- la edad de las pacientes: se obtuvo el rango etario y la media de edad diagnóstica;
- el diagnóstico por imágenes: se discriminó aquellas pacientes que en la mamografía presentaban microcalcificaciones, nódulo o ambas; se comparó el diagnóstico histológico pre y post operatorio para obtener el porcentaje de correlación en la biopsia preoperatoria;
- evaluación del tratamiento quirúrgico: se analizaron los porcentajes de tratamiento conservador *versus* mastectomía incluyendo los casos en los que se realizó ganglio centinela;
- determinación del número de pacientes que recibieron tratamiento radiante para control locorregional y tratamiento hormonal;
- porcentaje de recaídas.

Las 206 piezas quirúrgicas fueron evaluadas en diferido por el mismo equipo de patólogos. Dentro de la evaluación, se agruparon los casos de acuerdo con grado histológico, tamaño tumoral y relación entre estos.

RESULTADOS

De las 206 pacientes evaluadas inicialmente, 172 (18%) resultaron CDIS puro, con un rango de edad entre 36-85 años (promedio 56,5 años).

En el informe imagenológico de ese total de 206 pacientes observamos que: 165 (80,1%) presentaron microcalcificaciones; 27 (13,1%) presentaron nódulo; y nódulos asociados a microcalcificaciones estuvieron presentes en 14 (6,8%). Por lo tanto, el 80,1% presentó microcalcificaciones, mientras que el 19,9% se asoció a nódulo con o sin microcalcificaciones.

Analizados las 206 pacientes con diagnóstico inicial de Carcinoma Ductal *In Situ*, se advierte que dicho diagnóstico fue realizado en 181 (87%) pacientes por procedimientos microinvasivos preoperatorios –Mamotome 151 (83,4%) y biopsia core 30 (16,6%)–, en las cuales se efectuó tratamiento quirúrgico posterior, ya sea Biopsia Radioquirúrgica/Cuadrantectomía o mastectomía; en las 25 (13%) pacientes restantes el diagnóstico se alcanzó por Biopsia Radioquirúrgica (BRQ).

El 90,8% (187) de las pacientes recibió tratamiento conservador Cuadrantectomía/BRQ, mientras que al 9,2% (19) se le practicó mastectomía simple con o sin centinela.

Dentro de las pacientes diagnosticadas por procedimientos microinvasivos y luego del tratamiento quirúrgico, el resultado de la anatomía patológica mostró: 131 (72,4%) CDIS, 11 (6,07%) CDIS con microinvasión, 23 (12,7%) carcinomas invasores y 16 casos de ausencia de patología o menor patología (Tabla I). Estos resultados muestran un 18,8% de subdiagnóstico luego de procedimientos microinvasivos. Por otro lado, entre las 25 pacientes cuyo diagnóstico se realizó por BRQ (13%), ninguna mostró invasión.

Al analizar el tamaño de los 172 CDIS, tenemos que en 16 (9,3%) no se pudo evaluar por no hallar patología en el estudio definitivo; en los 156 restantes, los tamaños fueron: 19 casos (11,05%) menores de 5 mm; entre 6 y 10 mm de tamaño, 38 casos (22,1%); 40 casos (23,25%) entre 11 y 20 mm; 28 casos (16,28%) entre 21 y 30 mm; y mayores a 30 mm de tamaño 31 casos (18%). Como se ve, el tamaño más frecuente fue entre 11 y 20 mm. (Gráfico 1)

Analizados según el grado tumoral, sobre 172 pacientes evaluadas, se obtuvo: GH1 en 27 (15,7%) pacientes; GH2 en 74 (43%); y GH3 en 71 (41,3%). El porcentaje de CDIS con comedonecrosis fue del 15,21% (26 pacientes). En nuestra casuística, el 84,3% fue

Tabla I. Diagnóstico por punción

Diagnóstico Pieza operatoria	Punción Mamotome / biopsia core	BRQ
CDIS	131	25
CDIS microinvasor	11	-
CDIS invasor	23	--
Ausencia de patología o menor	16	
Total	181	25

Gráfico 1. Tamaño de CDIS puros (n 172)

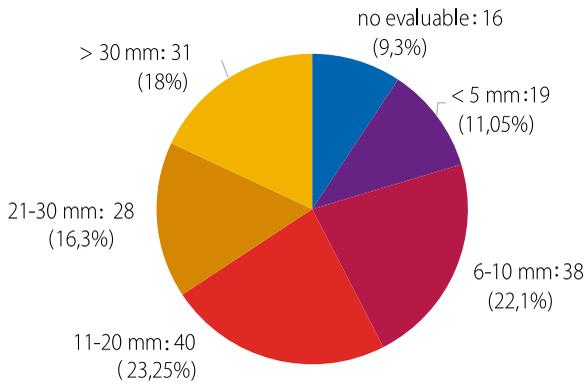


Tabla II. Grado tumoral en CDIS y CDI

Grado/ Tumor	Carcinoma Ductal <i>in situ</i> CDIS (%)	Carcinoma ductal invasor (CDI) (%)
GH1	27 (15,7)	1 (2,9)
GH2	74 (43,0)	8 (23,5)
GH3	71 (41,3)	25 (73,5)
Total	172	34

GH3/GH2, mientras que el 15,7% fueron GH1. En tanto, el Grado Histológico en los 34 carcinomas invasores fue: GH1 en 1 (2,94%); GH2 en 8 (23,5%); y GH3 en 25 (73,5%) pacientes, lo que resulta en una asociación directamente proporcional entre Grado tumoral e invasión estromal. A su vez, entre los CDIS GH3 (71 pacientes): 22 (32%) median más de 30 mm, 19 (26,8%) entre 21 y 30 mm; 23 (32,4%) entre 11 y 20 mm; y 4 (5,6%) entre 6 y 10 mm, no encontrándose asociación entre tamaño y grado en los tumores de entre 11 y más de 30 mm, pero sí una baja probabilidad de GH3 (5,6%) en tumores menores a los 10 mm. (Tabla II)

De las 41 pacientes que se presentaron como nódulo asociado o no a microcalcificaciones, 13 (33%) presentaron microinvasión o invasión en el estudio diferido. Los grados de estos tumores fueron: 10 (25%) GH1, 8 GH2 (19%) y 23 (56%) GH3, lo que evidencia una asociación entre lesión nodular y mayor grado tumoral.

Al comparar en las piezas quirúrgicas el tamaño y correlacionarlo con los 34 casos de carcinoma invasor y microinvasor, resultó que presentaron invasión: 17/48 (35,41%) tumores mayores a 30 mm, 13/41 (31,7%) tumores entre 21 y 30 mm, 4/44 (9,09%) tumores entre 11 y 20 mm; y no encontramos invasión en CDIS menores a 10 mm. Esto muestra, en nuestra casuística, una probabilidad de 35,41% de invasión en aquellos tumores mayores a 30 mm, de 31,7% en aquellos entre 21 y 30 mm y de 0% (ningún caso) en menores a 10 mm.

Se evaluaron además los márgenes y el porcentaje de corrección quirúrgica de los mismos. Los márgenes de las 153 pacientes que presentaron CDIS puro y en las que se realizó tratamiento conservador oscilaron desde margen comprometido hasta 2,5 cm de margen, con una media de 4 mm. De estas pacientes, 10 (6,53%) presentaron margen comprometido y en 9 (5,9%) se realizó recuadrantectomía, no encontrando patología en 6, mientras que en la restante fue CDIS de bajo grado con margen milimétrico en paciente de 80 años.

En 10 casos de 206 pacientes evaluadas inicialmente, se encontró multicentricidad radiológica por microcalcificaciones. En todos los casos se realizó mastectomía más biopsia de ganglio centinela, evidenciándose en 2 casos carcinoma invasor (es decir, el 20% de las lesiones multicéntricas se asoció a tumor invasor).

En cuanto al estudio axilar, se practicó técnica de ganglio centinela en 49 (23,8%) pacientes en primera cirugía: 19 por mastectomía (10 por multicentricidad y 9 por relación volumen/tamaño tumoral); 10 en BRQ sin diagnóstico previo asociado a tamaño tumoral >25 mm; 14 por nódulo

asociado a microcalcificaciones; y 6 con diagnóstico de CDIS y tamaño tumoral >25 mm. En los 49 casos, el ganglio centinela resultó negativo en el estudio por diferido.

Al momento de evaluar el tratamiento radiante (RT) y hormonal, se observa que, entre las 172 pacientes con CDIS, a 19 pacientes no se les realizó radioterapia por efectuarse mastectomía como tratamiento quirúrgico inicial. En cuanto a las 153 restantes, en las que se realizó tratamiento conservador y descartando del análisis los casos de carcinoma invasor (34), se implementó radioterapia en 131 (85,6%); en las otras 22 (el 14,4%) no se realizó radioterapia: 9 eran GH1 menores a 5 mm; 4 pacientes que tenían indicación se negaron al tratamiento; 2 eran pacientes mayores a 80 años; y en 7 se desconoce la causa. Por otro lado, el tratamiento hormonal se realizó en el 75% (129) de las pacientes. En las 43 (25%) restantes, el motivo por el que no se realizó tratamiento hormonal fue: en 34 por receptores hormonales negativos; en 3 por GH1 pequeños; y en 6 porque se negaron a dicho tratamiento. Por lo tanto, el 85,6% de nuestras pacientes que realizó tratamiento conservador recibió RT y el 75% tratamiento hormonal.

En el seguimiento hasta diciembre de 2014 se registraron 11 recaídas (5,23%): 7 (63,6%) como Carcinoma Ductal Invasor y 4 (36,4%) como Carcinoma Ductal *In Situ*. De las 7 recaídas como Carcinoma Ductal Invasor, solo 2 pacientes no recibieron tratamiento con radioterapia, una por tumor de 5 mm GH1 y receptores negativos con margen de 4 mm, y la otra por mastectomía como tratamiento inicial, pero sí hormonoterapia. Las 5 restantes recibieron radioterapia más hormonoterapia. De estas 7 recaídas como Carcinoma Ductal Invasor, 6 fueron homolaterales y una contralateral post mastectomía. De las 4 recaídas como Carcinoma Ductal *In Situ*, 3 no recibieron tratamiento posterior luego de la cirugía, una por tumor de 4 mm GH1, y las otras dos, con tumores GH3 de 15 y 17 mm, porque se negaron al tratamiento. La paciente tratada recibió solo radioterapia.

El tiempo medio de la recaída fue de 3,9 años (1 a 7 años). Hasta diciembre de 2014 no hubo muertes en la casuística evaluada. Si bien el porcentaje de recaída es bajo, el tiempo de seguimiento es escaso para llegar a una conclusión. (Tabla III)

DISCUSIÓN

El número de CDIS se incrementó en los últimos 40 años: aumentó de 5,8 cada 100.000 en 1970 a 32,5 cada 100.000 en 2004 mostrando luego una meseta. Este incremento se manifestó en todas las edades, con un mayor aumento en mayores de 50 años.¹⁻³ Sin embargo, el aumento de CDIS no fue proporcional en todos los subtipos histológicos. El CDIS con comedone-

Tabla III. Recurrencias

Año cirugía	Año recaída	Tamaño tumoral (mm)	Edad (años)	Margen libre (mm)	Grado tumoral	Tratamiento hormonal	Tratamiento radiante	Tipo de recaída CDIS/CDI*
2005	2012	5	70	2	GH1	No (R-)	No	CDI Homolateral
2006	2013	13	49	5	GH1	Sí	Sí	CDI Homolateral
2006	2008	30	51	3	GH3	Sí	Sí	CDI Homolateral
2007	2010	8	59	8	GH3	Sí	Sí	CDI Homolateral
2007	2014	16	41	6	GH3	Sí *	Sí	CDI homolateral
2008	2014	6	57	1	GH2	Sí	Sí	CDI Homolateral
2009	2014	31	63	15	GH3	Sí	No **	CDI Contralateral
2007	2010	15	47	5	GH3	No	Sí	CDIS Homolateral
2011	2013	4	53	12	GH1	No	No	CDIS Homolateral
2011	2014	15	64	3	GH3	No	No	CDIS Homolateral
2012	2013	17	71	4	GH3	No	No	CDIS Homolateral

Nota: CDI: Carcinoma Ductal Invasor; CDIS: Carcinoma Ductal *In situ*; * Incompleto, ** Mastectomía.

crisis se mantiene estable con los años, mientras que el aumento en los no comedocianos creció entre 15 y 22 veces. Este aumento también se evidenció con la edad: la incidencia anual en mayores de 50 años pasó de 5 cada 100.000 en 1980 a 59-77 cada 100.000 en 2004. Por otro lado, el diagnóstico de CDIS en menores de 30 años es poco frecuente.^{4, 5} La edad promedio en nuestra casuística fue de 56,5 años, y no se presentaron CDIS en menores de 36 años.

En la actualidad, son CDIS aproximadamente 25% de los carcinomas de mama diagnosticados, y en centros especializados hasta el 40%. Este aumento se atribuye a la utilización del *screening* mamográfico en cáncer de mama, lo que lleva a una disminución en el diagnóstico de carcinoma de mama invasor y, por consiguiente, a la optimización de la prevención.⁶⁻⁸ Es de destacar que el número de CDIS (18%) diagnosticados en nuestra institución coincide con lo publicado en la literatura internacional.

La adopción en las últimas décadas de la mamografía como *screening* aumentó dramáticamente el número de CDIS, en especial en países desarrollados.¹²⁻¹⁴ La evidencia de este aumento se muestra en 8 trabajos realizados entre 1963 y 1982.¹⁵⁻²² Es así como más del 90% de los CDIS son diagnosticados o sospechados por mamografía, siendo el signo mamográfico predominante las microcalcificaciones, generalmente solas o asociadas a densidades. El CDIS representa el 80% de todos los cánceres de mama que se presentan con calcificaciones.^{6-8, 12-22} Hallazgos menos comunes incluyen masas u otro tipo de cambio tisulares. Por otro lado, la mamografía subestima la extensión del CDIS y la enfermedad multifocal, hecho que aumenta con el tamaño tumoral. Lesiones de alto grado tienden a ser continuas, mientras que las de bajo o intermedio a ser multifocales o con interfocos de hasta 1 cm.^{9-10, 12} En nuestro caso, el 86,9% de los CDIS se presentó con microcalcificaciones en la mamografía, mientras que el 13,1% se presentó como nódulo.

Las lesiones anormales detectadas por mamografía deben ser evaluadas mediante punciones percutáneas o biopsia radioquirúrgica, de manera de obtener una muestra de tejido que permita distinguir entre lesión *in situ* o invasora. Una de las características que presentan las punciones percutáneas (biopsia core-Mammotome) es el subdiagnóstico entre lesión invasora o *in situ*. Esta diferencia es más o menos notoria según el método utilizado: las punciones por Mammotome tienen menor porcentaje de falsos negativos que aquellas realizadas por biopsia core. Esta diferencia se debe fundamentalmente al diámetro de la aguja utilizada. Distintos autores muestran un porcentaje de subdiagnóstico de aproximadamente entre el 10 y el 20%.²³⁻²⁶ Nuestra casuística mostró un porcentaje de subdiagnóstico del 18,8%, no habiéndose analizado la diferencia entre los distintos tipos de punción.

Uno de los parámetros de recurrencia tenidos en cuenta fue el tamaño tumoral –incluso forma parte de Índice ronóstico de Van Nuys–.²⁹ No existen métodos precisos que evalúen previamente a la cirugía el tamaño o la extensión tumoral. Fisher *et al.*²⁸ reportaron que el 80% de 573 pacientes incluidas en el NSABP B17 fueron no palpables. El tamaño en el CDIS puede ser estimado por mamografía por la extensión de las microcalcificaciones. Por otro lado, Coombs *et al.*³⁰ reportaron una subestimación del tamaño tumoral por mamografía del 23%. Varios autores concuerdan en que el tamaño, tomando como corte <10 mm o > 10 mm, no es factor confiable de predicción de recurrencia.²⁷⁻²⁹ Si bien el tamaño promedio del CDIS no está descripto, nosotros diagnosticamos con mayor frecuencia tumores de entre 11 y 20 mm.

Una característica a tener en cuenta es la probabilidad de carcinoma invasor relacionado con el tamaño tumoral y el grado tumoral.^{27, 34} Lagios y col.²⁷ mostraron que la posibilidad de carcinoma invasor es del 20% cuando la lesión tumoral es mayor a 25 mm. En nuestra casuística, la mayor proporción de tumores medía más de 11 mm y el 18% más de 30 mm y, además, la mayor proporción fueron GH2 y GH3. Y esto se relacionó con que el 75% de los carcinomas invasores detectados en el estudio diferido eran GH3, así como la mayor cantidad de tumores eran de más de 30 mm. Por otro lado, entre aquellas pacientes que se presentaron con lesión nodular, el 33% tenía invasión o microinvasión, siendo más frecuente a mayor grado tumoral.

Uno de los factores de riesgo de recurrencia más importante son los márgenes de resección comprometidos.³² No hay un consenso claro en cuanto a qué se considera margen negativo. Numerosos reportes hablan desde 1 mm hasta 10 mm. Un metaanálisis de 22 ensayos que incluyeron 4.660 pacientes mostró un 64% de reducción de riesgo en pacientes tratadas con tratamiento conservador más radioterapia. En este

trabajo, 2 mm o más se asoció con menor probabilidad de recurrencia.³¹ En contraste, un análisis retrospectivo de 1.100 pacientes sugiere que un margen menor a 2 mm no necesariamente se asoció con un aumento de recurrencia.³³ Reportamos una media de márgenes de resección de 4 mm y un porcentaje de ampliación quirúrgica del 5,9%.

La multifocalidad es común, no así la multicentricidad. Holland y col.,³⁴ en su serie, encontraron 23% de multifocalidad y 1,5% de multicentricidad. Los datos publicados de multicentricidad varían ampliamente en la literatura; van desde 0% a 75%, con una media del 25%. Esto refleja diferencias claras en cuanto a la definición de multicentricidad. Los tumores multicéntricos no debieran ser tratados con tratamiento conservador, en tanto que en los multifocales el tratamiento conservador aumenta el riesgo de recurrencia en detrimento de los resultados estéticos.^{35-38, 40-42} De las 206 pacientes que se evaluaron imagenológicamente, 10 (4,85%) presentaron microcalcificaciones multicéntricas; en todas se realizó punción percutánea en más de un foco, evidenciando en todos los casos CDIS; las 10 pacientes fueron sometidas a mastectomía posterior.

Las pacientes con CDIS se pueden tratar en forma conservadora o mastectomía. Aunque la mastectomía logra excelentes resultados en supervivencia, con una recurrencia local del 1%, en la mayoría de las pacientes resultaría una conducta terapéutica agresiva puesto que podrían ser sometidas a tratamiento conservador seguido de radioterapia logrando iguales resultados en términos de supervivencia.^{41, 43-47} Un estudio observacional del Surveillance Epidemiology and End Result (SEER) que incluyó a 100.000 pacientes con CDIS comparó tratamiento conservador con o sin radioterapia *versus* mastectomía: esta resultó en similar mortalidad específica por cáncer con una disminución de la recaída ipsilateral en su favor (1,3 *versus* 3,3%).³⁹ En nuestro análisis, reportamos que, de las 206 pacientes evaluadas por imágenes, el 90,8% realizó tratamiento conservador y el 9,2% mastectomía.

Inicialmente, el ganglio centinela no debiera ser realizado en CDIS ya que, por definición, este no traspasa la membrana basal. La necesidad del ganglio centinela es controversial. Una de las indicaciones aceptadas es la práctica del mismo luego de mastectomía ya que se altera el drenaje linfático luego de la cirugía y, de haber un carcinoma invasor, no podría ser evaluado en una cirugía posterior. Otros autores sugieren realizarlo cuando la lesión mamográfica supera los 25 mm o en tumores palpables. En nuestro estudio, reportamos un 23,8% de biopsias de ganglio centinela indicados por mastectomía, biopsia radioquirúrgica en lesiones extensas sin diagnóstico previo, nódulo palpable asociado a microcalcificaciones y CDIS diagnosticado por biopsia percutánea en lesiones imagenológicas mayores a 25 mm, no encontrando en ningún caso metástasis ganglionar.

Varios autores reportan la necesidad del tratamiento radiante luego del tratamiento quirúrgico conservador, mostrando una reducción de la recurrencia homolateral del 50% sin modificar la supervivencia global.⁴³⁻⁴⁷ En un estudio sobre 818 pacientes, Fisher y col.⁴³ mostraron una recurrencia a 8 años luego de tratamiento conservador con y sin radioterapia del 8,2% *versus* el 13,4% respectivamente. Por su parte, en un análisis sobre 469 pacientes, Silverstein y col.⁴¹ mostraron resultados similares; pero observan que solo aquellas pacientes que presentaron márgenes menores a 1 mm se beneficiarían con la radioterapia. Un metaanálisis publicado en 2009⁴⁷ mostró en tratamiento conservador más radioterapia una reducción del 51%. En este tema, uno de los mayores desafíos es omitir la radioterapia en pacientes de bajo grado, edad avanzada o con pequeños focos de CDIS. Hasta el momento, no hay consenso para decidir a qué paciente no se le realiza radioterapia. En nuestro estudio, de las 172 pacientes con diagnóstico definitivo de CDIS –y descartando aquellas en las que se realizó mastectomía–, se indicó radioterapia al 85,6% de las pacientes.

Otro tratamiento propuesto es la utilización de hormonoterapia (tamoxifeno/inhibidores de aromatasas) para disminución de recaída homolateral y contralateral. Es frecuentemente ofrecida a pacientes con receptores hormonales positivos, mientras que en pacientes con receptores negativos algunos autores no recomiendan administrarla. Entre el 50 y el 75% de los CDIS expresan receptores positivos. Dos trabajos analizan el resultado de tamoxifeno con o sin radioterapia; el NSABP B-24⁴⁸ y el estudio de Houghton y col.⁴⁵ El primero mostró una disminución del 5% de la recurrencia sin modificar la supervivencia local, mientras que el segundo no mostró beneficio significativo. Por otro lado, un ensayo comparó tamoxifeno *versus* anastrozol mostrando que el beneficio se evidenció en menores de 60 años y tardíamente.⁴⁹ En nuestro trabajo, el 75% de las pacientes realizó tratamiento hormonal.

CONCLUSIONES

El porcentaje de CDIS presentado en nuestra casuística –18%– coincide con lo publicado en la literatura indexada. El tamaño tumoral más frecuentemente encontrado fue entre 11 y 20 mm, registrando una mayor asociación entre tamaño tumoral y probabilidad de invasión en tumores de más de 30 mm y ninguna en menores de 10 mm, así como entre el grado tumoral y la frecuencia de invasión.

Nuestra casuística no encontró positividad en ganglio centinela en lesiones multicéntricas o nodulares, independientemente del grado tumoral. Las lesiones nodulares se asociaron con mayor porcentaje de invasión.

En las 7 recaídas como CDI, el Grado Tumoral 3 fue el factor de mayor asociación, mientras que en las 4 recaídas como CDIS, el tiempo a la recaída fue más corto asociado a Grado Tumoral 3 y a la no aplicación de tratamiento posterior.

Durante el seguimiento no se registraron muertes, pero se debe tener en cuenta que el tiempo de seguimiento es corto.

REFERENCIAS

1. National Institutes of Health State-of-the-Science Conference Statement: Diagnosis and Management of Ductal Carcinoma *In Situ* (DCIS). Available at: <<http://consensus.nih.gov/2009/dcis.htm>>. Accessed: April 05, 2012.
2. Brinton LA, Sherman ME, Carreon JD, Anderson WF. Recent trends in breast cancer among younger women in the United States. *J Natl Cancer Inst* 2008; 100: 1643.
3. Virnig BA, Tuttle TM, Shamliyan T, Kane RL. Ductal Carcinoma *In Situ* of the breast: a systematic review of incidence, treatment, and outcomes. *J Natl Cancer Inst* 2010; 102: 170.
4. Baxter NN, Virnig BA, Durham SB *et al.* Trends in the treatment of Ductal Carcinoma *In Situ* of the breast. *J Natl Cancer Inst* 2004 Mar 17; 96 (6): 443-8.
5. Li CI, Daling JR, Malone KE. Age-specific incidence rates of *in situ* breast carcinomas by histologic type, 1980 to 2001. *Cancer Epidemiol Biomarkers Prev* 2005 Apr; 14 (4): 1008-11.
6. Kumar AS, Bhatia V, Henderson IC. Overdiagnosis and overtreatment of breast cancer: rates of ductal carcinoma *in situ*: a US perspective. *Breast Cancer Res* 2005; 7 (6): 271-5.
7. Siegel RL, Miller KD, Jemal A. Cancer statistics, 2015. *CA Cancer J Clin* 2015; 65: 5.
8. Kerlikowske K. Epidemiology of Ductal Carcinoma *In Situ*. *J Natl Cancer Inst Monogr* 2010; 2010: 139.
9. Siegel R, Ward E, Brawley O, Jemal A. Cancer statistics, 2011: the impact of eliminating socioeconomic and racial disparities on premature cancer deaths. *CA Cancer J Clin* 2011; 61: 212.
10. Schwartz GF, Solin LJ, Olivetto IA *et al.* Consensus Conference on the Treatment of *In Situ* Ductal Carcinoma of the Breast, April 22-25, 1999. *Cancer* 2000; 88: 946.
11. Claus EB, Petruzella S, Matloff E, Carter D. Prevalence of BRCA1 and BRCA2 mutations in women diagnosed with Ductal Carcinoma *In Situ*. *JAMA* 2005; 293: 964.
12. Holland R, Hendriks JH, Vebeek AL *et al.* Extent, distribution, and mammographic/histological correlations of breast Ductal Carcinoma *In Situ*. *Lancet* 1990; 335: 519.
13. Dershaw DD, Abramson A, Kinne DW. Ductal Carcinoma *In Situ*. Mammographic findings and clinical implications. *Radiology* 1989; 170: 411.
14. Kuerer HM, Albarracin CT, Yang WT *et al.* Ductal Carcinoma *In Situ*: state of the science and roadmap to advance the field. *J Clin Oncol* 2009; 27: 279.
15. Shapiro S. Periodic screening for breast cancer: the HIP Randomized Controlled Trial. Health Insurance Plan. *J Natl Cancer Inst Monogr* 1997; (22): 27-30.
16. Nystrom L, Andersson I, Bjurstam N *et al.* Long-term effects of mammography screening: updated overview of the Swedish randomised trials. *Lancet* 2002 Mar 16; 359 (9310): 909-19.
17. Tabar L, Vitak B, Chen HH *et al.* The Swedish Two-County Trial twenty years later. Updated mortality results and new insights from long-term follow-up. *Radiol Clin North Am* 2000 Jul; 38 (4): 625-51.
18. Roberts MM, Alexander FE, Anderson TJ *et al.* The Edinburgh randomised trial of screening for breast cancer: description of method. *Br J Cancer* 1984 Jul; 50 (1): 1-6.

19. Frisell J, Lidbrink E, Hellstrom L *et al.* Follow-up after 11 years- update of mortality results in the Stockholm mammographic screening trial. *Breast Cancer Res Treat* 1997 Sep; 45 (3): 263-70.
20. Miller AB, To T, Baines CJ *et al.* Canadian National Breast Screening Study-2: 13-year results of a randomized trial in women aged 50-59 years. *J Natl Cancer Inst* 2000 Sep 20; 92 (18): 1490-9.
21. Miller AB, To T, Baines CJ *et al.* The Canadian National Breast Screening Study-1: breast cancer mortality after 11 to 16 years of follow-up. A randomized screening trial of mammography in women age 40 to 49 years. *Ann Intern Med* 2002 Sep 3; 137 (5 Part 1): 305-12
22. Bjurstam N, Bjorneld L, Warwick J *et al.* The Gothenburg Breast Screening Trial. *Cancer* 2003 May 15; 97 (10): 2387-96.
23. Darvishian F, Singh B, Simsir A *et al.* Atypia on breast core needle biopsies: reproducibility and significance. *Ann Clin Lab Sci* 2009; 39: 270.
24. Jeffries DO, Neal CH, Noroozian M *et al.* Surgical biopsy is still necessary for BI-RADS 4 calcifications found on digital mammography that are technically too faint for stereotactic core biopsy. *Breast Cancer Res Treat* 2015; 154: 557.
25. Polat AK, Kanbour-Shakir A, Andacoglu O *et al.* Atypical hyperplasia on core biopsy: is further surgery needed? *Am J Med Sci* 2012; 344: 28.
26. Weinfurter RJ, Patel B, Laronga C *et al.* Magnetic resonance imaging-guided core needle breast biopsies resulting in high-risk histopathologic findings: upstage frequency and lesion characteristics. *Clin Breast Cancer* 2015; 15: 234.
27. Lagios MD. Ductal Carcinoma *In Situ*: Biological and therapeutic implications of classification. *Breast J* 1996; 2: 32-34.
28. Fisher ER, Dignam J, Tan-Chiu E *et al.* Pathologic findings from the National Surgical Adjuvant Breast Project (NSABP) eight-year update of Protocol B-17: Intraductal carcinoma. *Cancer* 1999; 86: 429-438.
29. Silverstein MJ. Incidence and treatment of Ductal Carcinoma *In Situ* of the breast. *Eur J Cancer* 1997; 33: 10-11.
30. Coombs JH, Hubbard E, Hudson K *et al.* Ductal Carcinoma *In Situ* of the breast: correlation of pathologic and mammographic features with extent of disease. *Am Surg* 1997; 63: 1079-1083.
31. Dunne C, Burke JP, Morrow M, Kell MR. Effect of margin status on local recurrence after breast conservation and radiation therapy for Ductal Carcinoma *In Situ*. *J Clin Oncol* 2009; 27: 1615.
32. Morrow M, Van Zee KJ, Solin LJ *et al.* Society of Surgical Oncology-American Society for Radiation Oncology-American Society of Clinical Oncology Consensus Guideline on Margins for Breast-Conserving Surgery With Whole-Breast Irradiation in Ductal Carcinoma *In Situ*. *J Clin Oncol* 2016.
33. Groot G, Rees H, Pahwa P *et al.* Predicting local recurrence following breast-conserving therapy for early stage breast cancer: the significance of a narrow (≤ 2 mm) surgical resection margin. *J Surg Oncol* 2011; 103: 212.
34. Holland PA, Gandhi A, Knox WF *et al.* The importance of complete excision in the prevention of local recurrence of Ductal Carcinoma *In Situ*. *Br J Cancer* 1998; 77 (1): 110-4.
35. Hardman PD, Worth A, Lee U, Baird RM. The risk of occult invasive breast cancer after excisional biopsy showing *in situ* ductal carcinoma of comedo pattern. *Can J Surg*. 1989 Jan; 32 (1): 56-60.
36. Ashikari R, Huvos AG, Snyder RE. Prospective study of non-infiltrating carcinoma of the breast. *Cancer* 1977 Feb; 39 (2): 435-9.
37. Gallager HS, Martin JE. Early phases in the development of breast cancer. *Cancer* 1969 Dec; 24 (6): 1170-8.
38. Morgenstern L, Kaufman PA, Friedman NB. The case against tylectomy for carcinoma of the breast. The factor of multicentricity. *Am J Surg* 1975 Aug; 130 (2): 251-8.
39. Narod SA, Iqbal J, Giannakeas V *et al.* Breast Cancer Mortality After a Diagnosis of Ductal Carcinoma *In Situ*. *JAMA Oncol* 2015; 1: 888.
40. Boland GP, Chan KC, Knox WF *et al.* Value of the Van Nuys Prognostic Index in prediction of recurrence of Ductal Carcinoma *In Situ* after breast-conserving surgery. *Br J Surg* 2003; 90: 426.
41. Silverstein MJ, Lagios MD, Groshen S *et al.* The influence of margin width on local control of Ductal Carcinoma *In Situ* of the breast. *N Engl J Med* 1999; 340: 1455.
42. Silverstein MJ, Lagios MD, Craig PH *et al.* A prognostic index for Ductal Carcinoma *In Situ* of the breast. *Cancer* 1996; 77: 2267.
43. Fisher B, Anderson S, Redmond CK, Wolmark N, Wickerham DL, Cronin WM. Reanalysis and results after 12 years of follow-up in a randomized clinical trial comparing total mastectomy with lumpectomy with or without irradiation in the treatment of breast cancer. *N Engl J Med* 1995; 333: 1456-1461.

44. Bijker N, Meijnen P, Peterse JL, Bogaerts J, Van Hoorebeeck I, Julien JP, Gennaro M, Rouanet P, Avril A, Fentiman IS, Bartelink H, Rutgers EJ. Breast-conserving treatment with or without radiotherapy in ductal carcinoma-in-situ: ten-year results of European Organisation for Research and Treatment of Cancer randomized phase III trial 10853--a study by the EORTC Breast Cancer Cooperative Group and EORTC Radiotherapy Group. *J Clin Oncol* .2006 Jul 20; 24 (21): 3381-7.
45. Houghton J, George WD, Cuzick J, Duggan C, Fentiman IS, Spittle M; UK Coordinating Committee on Cancer Research; Ductal Carcinoma *In Situ* Working Party; DCIS trialists in the UK, Australia, and New Zealand. Radiotherapy and tamoxifen in women with completely excised Ductal Carcinoma *In Situ* of the breast in the UK, Australia, and New Zealand: randomised controlled trial. *Lancet* 2003 Jul 12; 362 (9378): 95-102.
46. Emdin SO, Granstrand B, Ringberg A, Sandelin K, Arnesson LG, Nordgren H, Anderson H, Garmo H, Holmberg L, Wallgren A. Swedish Breast Cancer Group. SweDCIS: Radiotherapy after sector resection for Ductal Carcinoma *In Situ* of the breast. Results of a randomised trial in a population offered mammography screening. *Acta Oncol* 2006;45 (5): 536-43.
47. Goodwin A, Parker S, Ghersi D, Wilcken N. Post-operative radiotherapy for Ductal Carcinoma *In Situ* of the breast--a systematic review of the randomised trials. *Breast* 2009; 18: 143.
48. Fisher B, Dignam J, Wolmark N *et al*. Tamoxifen in treatment of intraductal breast cancer: National Surgical Adjuvant Breast and Bowel Project B-24 randomised controlled trial. *Lancet* 1999; 353: 1993.
49. Margolese RG, Cecchini RS, Julian TB, Ganz PA, Costantino JP, Vallow LA, Albain KS, Whitworth PW, Cianfrocca ME, Brufsky AM, Gross HM, Soori GS, Hopkins JO, Fehrenbacher L, Sturtz K, Wozniak TF, Seay TE, Mamounas EP, Wolmark N. Anastrozole versus tamoxifen in postmenopausal women with Ductal Carcinoma *In Situ* undergoing lumpectomy plus radiotherapy (NSABP B-35): a randomized, double-blind, phase 3 clinical trial. *Lancet* 2016 Feb 27; 387 (10021): 849-56.

DEBATE

Dr. Coló: Queda a consideración el trabajo del doctor Bianchi.

Dr. Dávalos Michel: Quiero felicitarlo por el trabajo, es muy interesante. Vamos a destacar dos cosas. Primero, que están llegando al 20% de Carcinoma *In Situ* en la casuística. A 2004. La mamografía de control empezó en el año 1985 --un poquito más tarde en nuestro país--, y el Carcinoma *In Situ* hasta ese momento era del 5%. O sea, no son cifras ideales; si bien es un hospital importante de comunidad, se podrían esperar cifras mayores, pero un 20% es bastante importante. Otra cosa que llama la atención es que tienen solamente un 9% de mastectomías. Después --no llama tanto la atención porque lo han detectado temprano--, no tienen ningún ganglio centinela positivo. Pero, en algunas

circunstancias, cuando son nódulos, cuando tienen una extensión de más de 2 o 3 cm, están rondando cerca de un 35% de carcinomas invasores. Entonces, yo quería preguntarle al doctor cuáles son las indicaciones de ellos, por más que no tengan ganglio positivo, que sea ganglio centinela negativo. Al haber carcinomas invasores --que uno no lo sabe de antemano--, ¿cuáles serían las indicaciones de ellos para hacer ganglio centinela en los casos diagnosticados por punción de Carcinoma Ductal *In Situ*?

Dr. Coló: ¿Podría reformular la pregunta?

Dr. Dávalos Michel: ¿Cuáles serían los casos en que ellos indican hacer ganglio centinela en los Carcinomas Ductales *In Situ* diagnosticados por punción?

Dr. Bianchi: Las indicaciones son: inicialmente, en aquella paciente que realiza mastectomía, hacemos el centinela de oportunidad; en lesiones que fueron nodulares y que tenían punción de lesiones de alto grado, sí realizamos ganglio centinela; y también en lesiones muy extensas, mayores a 25 mm, que han tenido punción o que la paciente no decidió realizar la punción.

Dr. Dávalos Michel: ¿Independientemente del grado?

Dr. Bianchi: En las lesiones nodulares y en las lesiones extensas de alto grado sí. Y en algunas pacientes, en nuestro caso 25, en las que se hizo biopsia radioquirúrgica, les hicimos centinela en aquellas lesiones que parecían muy sospechosas clínicamente.

Dr. Dávalos Michel: ¿Y en una extensión –por ejemplo, en microcalcificaciones– de 3 cm de bajo grado?

Dr. Bianchi: No.

Dr. Coló: Coincido con el Dr. Dávalos Michel que el 18% en un hospital de comunidad en Buenos Aires es un buen número, ¿podría ser mejor? Sí, tal vez mejor. Creo que, si uno discrimina el inicio de este trabajo que es 2004 y lo centraliza en los últimos 5 años, seguramente este número va a ser muy elevado. Hay que tener en cuenta que comenzó en el año 2004, cuando el Carcinoma *In Situ* era mucho más infrecuente que en la actualidad. Coincido con ustedes en que hay un subgrupo muy pequeño, muy seleccionado, de pacientes con tumores pequeños de menos de 5 mm, de bajo grado, o en pacientes añosas, donde el beneficio de radioterapia es muy cuestio-

nado. Ustedes pusieron un corte de 80 años, yo creo que ese corte puede ser menos de 80 años: en pacientes de 70 años con tumores pequeños, no tiene mayor beneficio y estas pacientes no se irradian. En el caso de tener una recaída, ya sea como *in situ* o como invasor, a esa paciente le evitaríamos la mastectomía, podría ir a una recuadrantectomía y eventualmente en ese momento decidir si se irradia o no. No me quedó claro, porque por ahí no lo escuché, qué hacen ustedes con el Carcinoma *In Situ* extenso. ¿Incluyen la resonancia durante el estudio a ese grupo de pacientes?

Dr. Bianchi: Dependiendo de la sospecha mamográfica-ecográfica, en algunas pacientes sí la realizamos, pero no fue analizado en este caso debido a que, como dijo usted, empezó a crecer muchísimo el número *in situ* en los últimos 5 años. Entonces, en algunas pacientes sí lo hicimos, pero no lo analizamos.

Dr. Coló: Respecto de ese subgrupo de pacientes, creo que es importante pensar si disponen del uso de la resonancia; porque, a veces, las extensiones que uno ve de las microcalcificaciones es en un área; y, más que nada en las pacientes que tienen una distribución segmentaria de las microcalcificaciones, muchas veces la resonancia muestra que la lesión va más allá de lo que se ve en las microcalcificaciones; y son las pacientes que probablemente tengan mayor compromiso de los ganglios y requieran una recuadrantectomía o vayan directamente a una mastectomía. La resonancia en esos casos nos evitaría la cuadrantectomía y la recuadrantectomía e irían directamente a una cirugía. Muchas gracias, doctor.