

Cáncer de Mάma Ductal *in Situ*

COORDINADORA
DRA. SOLEDAD TORRES.

INTEGRANTES
DRA. BERNARDITA AGUIRRE,
DR. JUAN ARRAZTOA,
DRA. GARBIÑE BALLESTEROS,
DR. MARIO FERNÁNDEZ,
DRA. MARCELA FRITIS,
DR. PATRICIO HUIDOBRO,
DR. ÁLVARO IBARRA.

Recomendaciones

- 1) Frente a la sospecha de carcinoma ductal *in situ* (CDIS), aparte de la anamnesis y el examen físico, efectuar un estudio que incluya una mamografía bilateral de alta calidad, en 2 proyecciones, con las magnificaciones correspondientes a todas las áreas que contengan microcalcificaciones y con proyecciones de localización en los casos de masas o distorsiones de la arquitectura. El estudio histológico se puede realizar mediante una biopsia radioquirúrgica o una biopsia percutánea guiada por imágenes según la disponibilidad de cada centro.
- 2) Dado que el pronóstico del CDIS y la elección del tratamiento van a depender de una evaluación precisa de los hallazgos anatomopatológicos, se recomienda que las muestras sean analizadas por patólogos con experiencia en patología mamaria.
- 3) Las opciones de tratamiento para el CDIS son la mastectomía total, la cirugía conservadora más radioterapia y en casos muy seleccionados, la cirugía conservadora exclusiva. El objetivo del tratamiento del CDIS es lograr un alto grado de control local. La elección del mejor tratamiento para una paciente en particular, debe considerar la extensión de la enfermedad; tiene que compatibilizar la obtención de márgenes sanos con un buen resultado cosmético y la preferencia de la paciente por un determinado tipo de tratamiento. La elección del tratamiento local no afecta significativamente la sobrevida global si se consigue el control local de la enfermedad.
- 4) A las pacientes tratadas con cirugía conservadora, se les debe practicar una resección amplia de la lesión. Si la radiografía del espécimen quirúrgico no muestra claramente la extirpación de todas las microcalcificaciones, se requiere realizar una mamografía postoperatoria, para evaluar la existencia de microcalcificaciones residuales. Todo lo anterior antes de derivar a la paciente a radioterapia.

- 5) El debate sobre el ancho del margen aún persiste. Los expertos sugieren un margen de 10 mm en la cirugía conservadora del CDIS.
- 6) La mastectomía total se debe indicar toda vez que la lesión sea lo suficientemente extensa que no se pueda resear sin provocar un mal resultado cosmético. La mastectomía total puede ser seguida de una reconstrucción inmediata.
- 7) Las pacientes deben estar informadas acerca del rol de la radioterapia en el manejo del CDIS, de sus efectos secundarios, de sus requisitos (tratamiento diario, distancia al centro de radioterapia), antes de elegir la opción de tratamiento.
- 8) La disección axilar no está indicada en el CDIS.
- 9) No se puede entregar una recomendación categórica sobre la indicación de tamoxifeno a todas las mujeres tratadas de un CDIS. Los potenciales beneficios y riesgos de este tratamiento, deben ser discutidos con cada paciente.

Epidemiología

El diagnóstico de CDIS ha aumentado con la implementación de programas de *screening* mamográfico.

En Estados Unidos, el 12% a 15% de los cánceres de mama corresponde a CDIS, el 90% se diagnostica por mamografía, (Mx)⁽¹⁾ y un tercio de los cánceres detectados por la Mx son CDIS⁽²⁾.

En Chile, el CDIS representa el 5,6% del total de cánceres de mama diagnosticados en el Sistema Público de Salud⁽³⁾.

En el único programa de *screening* realizado en nuestro país a partir de 1988, 18% de los cánceres pesquizados correspondió a CDIS⁽⁴⁾.

Definición

El CDIS es la proliferación de células epiteliales malignas de las unidades terminales ductolobulillares de la mama, la cual no ha traspasado la membrana basal.

Diagnóstico

En la gran mayoría de los casos, el CDIS se diagnostica por el hallazgo mamográfico de

microcalcificaciones en mujeres asintomáticas.

En algunas ocasiones el CDIS se manifiesta clínicamente por una masa palpable o por descarga por el pezón⁽⁵⁾.

El primer paso que se debe efectuar en la evaluación de una paciente con sospecha de CDIS, aparte de la anamnesis y el examen físico, es un estudio que incluya una mamografía bilateral de alta calidad, en 2 proyecciones, con las magnificaciones correspondientes a todas las áreas que contengan microcalcificaciones y con las proyecciones de localización en los casos de masas o distorsiones de la arquitectura⁽⁵⁾.

La presentación mamográfica más frecuente del CDIS son las microcalcificaciones. Alrededor del 70% de los CDIS se detectan por este signo^(6,7,8).

Las calcificaciones más típicas del CDIS son pleomórficas y heterogéneas en tamaño, forma y densidad. Frecuentemente se disponen en racimos o en forma lineal o segmentaria, siguiendo el trayecto de uno o más conductos.

Los sinónimos para describir estas calcificaciones altamente sospechosas de malignidad son: pleomórficas, heterogéneas, granulares, finas lineales o ramificadas, o en molde.

Por otro lado, las microcalcificaciones amorfas o en «polvo» que en su mayoría corresponden a fenómenos benignos, pueden representar un CDIS en 20% a 30% de los casos⁽⁹⁾.

Los subtipos de CDIS, el grado de diferenciación, la presencia de necrosis y la extensión de la lesión se pueden inferir, en algunas oportunidades, según patrones característicos de las microcalcificaciones, pero el diagnóstico definitivo depende del análisis histopatológico^(10,11).

Alrededor de 50% de los CDIS son de alto grado nuclear o pobremente diferenciados. Estos se manifiestan por microcalcificaciones en el 95% de los casos y 5% permanece oculto en la mamografía⁽¹²⁾.

Por el contrario, sólo 60% de los CDIS de grado nuclear intermedio y bajo tendrá manifestaciones radiológicas, las cuales serán principalmente microcalcificaciones. Un bajo porcentaje se presentará como nódulo, densidad asimétrica o distorsión⁽¹³⁾.

Ya establecida la sospecha de un CDIS, se debe proceder al estudio histológico. Este se puede realizar mediante una biopsia radioquirúrgica o una biopsia percutánea guiada por imágenes⁽⁵⁾.

Para la biopsia radioquirúrgica se debe marcar previamente la lesión con una guía metálica, bajo mamografía convencional o estereotaxia. Una vez extirpada la lesión, se debe practicar una radiografía de la pieza operatoria, con el objeto de confirmar la presencia de todas las microcalcificaciones en el espécimen y evaluar el eventual compromiso de los bordes⁽¹⁴⁾.

La biopsia estereotáxica digital constituye un pilar fundamental en el diagnóstico histológico de las microcalcificaciones ya que permite confirmar el diagnóstico de cáncer en lesiones pequeñas y además, evita un número

importante de biopsias radioquirúrgicas por patología benigna.

Con esta técnica existe una subestimación del diagnóstico de CDIS del 20% frente al hallazgo de hiperplasia ductal atípica y una subestimación cercana al 10% del diagnóstico de cáncer invasor frente al hallazgo de CDIS, al utilizar el mamótomo con aguja calibre 11 G⁽¹⁵⁾.

La ecografía muestra su mayor utilidad cuando la manifestación del CDIS corresponde a una masa cuya confirmación histológica se puede efectuar con una punción percutánea guiada por ultrasonido⁽¹⁶⁾.

La extensión del CDIS se puede subestimar con la mamografía.

En un número no despreciable de casos existe correlación entre la extensión de las microcalcificaciones en la mamografía y el compromiso histopatológico. En algunas series esta correlación ha alcanzado hasta un 85%⁽¹⁷⁾. La mamografía además puede demostrar la multicentricidad o multifocalidad de la lesión.

Sin embargo, existe la posibilidad de subestimación mamográfica de la extensión de la enfermedad, hecho que constituye un problema para la planificación terapéutica.

Esta subestimación aumenta proporcionalmente con el tamaño del tumor⁽¹⁷⁻¹⁹⁾.

El uso de la resonancia magnética ha mejorado la correlación entre la extensión patológica de la lesión y la estimada por la mamografía, siendo la resonancia magnética también capaz de demostrar otros focos de la enfermedad⁽²⁰⁻²²⁾.

Sin embargo, esta técnica, aún no integra el algoritmo universalmente consensuado para el diagnóstico del CDIS, debido en gran parte, a su relativa baja especificidad y a la falta de sistemas de marcación bajo resonancia magnética en muchos centros⁽²³⁾.

Clasificación

La Conferencia Internacional de Consenso de Filadelfia para la Clasificación del CDIS ha formulado recomendaciones para la clasificación y el procesamiento anatomopatológico del CDIS⁽²⁴⁾.

El propósito de la clasificación es establecer el riesgo de recurrencia de estas lesiones y el riesgo de progresión a carcinoma invasor.

Los factores pronósticos más útiles para este objetivo son el grado nuclear, la presencia de necrosis, el estado del margen y el tamaño de la lesión⁽²⁴⁻³¹⁾.

El grado nuclear, la necrosis y el ancho del margen se han combinado para construir diversos índices pronósticos⁽²⁵⁻³¹⁾.

El grado nuclear se clasifica en bajo= 1, intermedio= 2 y alto= 3⁽²⁴⁾. La necrosis puede estar presente o no y puede ser tipo comedo (patrón lineal) o punteada⁽²⁴⁾. Existe una asociación frecuente entre el grado nuclear alto y la comedonecrosis. Es menos frecuente esta asociación con el grado intermedio y es ocasional con el grado bajo.

Margen: varios estudios han demostrado una relación entre los márgenes comprometidos o los márgenes cercanos a la lesión, con un mayor riesgo de recurrencia local (Nivel de Evidencia I)^(29,32,33).

Silverstein evaluó acuciosamente el estado del margen de resección, comprobando que cuando éste fue ≥ 10 mm, se asoció con una tasa de recurrencia ipsilateral a 8 años, de 3 a 4% después de cirugía conservadora con o sin radioterapia (Nivel de Evidencia IV)⁽²⁹⁾.

La distancia entre cualquier margen al foco más cercano de CDIS se debe expresar en milímetros; asimismo se debe señalar si el compromiso es focal o difuso⁽²⁴⁾.

Tamaño de la lesión: el riesgo de recurrencia es menor cuando el tamaño de la lesión es menor de 2,5cm^(34,35) o menor de 1,5 cm según otros estudios^(25,31).

Es menos probable que una lesión más difusa, se logre extirpar con márgenes suficientemente amplios. Por otra parte, la obtención de márgenes sanos en una lesión grande, se contrapone con un buen resultado cosmético, que es uno de los objetivos de la cirugía conservadora.

La Conferencia de Consenso de Filadelfia recomendó además que las siguientes características se incluyan en el informe histopatológico:

- 1) Arquitectura: comedo, cribiforme, papilar, micropapilar y sólido (es posible que exista más de un patrón en una misma lesión y que un patrón presente cualquier grado nuclear). El tipo arquitectónico es menos confiable como factor pronóstico que el grado nuclear, la presencia de necrosis y el margen^(30,36). Sin embargo, el CDIS tipo micropapilar puro tiende a ser más extenso, multifocal y multicéntrico. Por casos como éste, el panel de expertos acordó que el patrón histológico fuera citado en el informe anatomopatológico.
- 2) Asociación de las microcalcificaciones con el CDIS.
- 3) Correlación de los hallazgos patológicos de la muestra con los hallazgos de la radiografía de la pieza operatoria y con los hallazgos de la Mx.

Procesamiento del tejido

Es fundamental la técnica del procesamiento y el análisis del tejido para disponer de la suficiente y adecuada información patológica que permita planificar correctamente el tratamiento, especialmente si se considera la cirugía conservadora entre las opciones⁽²⁴⁾.

El tejido extirpado se debe remitir al patólogo con los datos clínicos apropiados y con una identificación precisa del sitio anatómico de la muestra (lado y cuadrante)⁽³⁷⁾. El cirujano debe orientar la muestra con suturas⁽³⁷⁾. Se propone identificar la muestra del mismo modo que en el cáncer invasor, marcando el margen superior con un hilo corto, el lateral con un hilo largo y el superficial con una cadeneta⁽³⁸⁾.

La radiografía de la pieza operatoria debe estar disponible para el patólogo para la correlación radiográfica patológica.

La pieza operatoria se debe teñir con tinta antes de ser seccionada. Idealmente se recomienda teñir los distintos márgenes con colores diferentes, a objeto de facilitar la identificación de éstos. Cualquiera sea el método empleado, el objetivo es establecer la distancia entre el margen de sección quirúrgica y la lesión.

La pieza operatoria se debe seccionar completamente cada 2 a 3 mm, identificando secuencialmente los cortes. Esta metódica permite una mejor medición del ancho del margen y una mejor determinación de la extensión de la lesión.

No se recomienda el procesamiento parcial de la muestra, el procesamiento sólo del área que contiene las microcalcificaciones o cortes efectuados al azar⁽⁵⁾.

En síntesis, el informe anatomopatológico debe contener la siguiente información⁽³⁷⁾:

- a) forma en que la muestra fue recibida: número de muestras, fijación y orientación de la(s) muestra(s).
- b) lado y cuadrante del tejido extirpado y tipo de procedimiento quirúrgico, señalado por el cirujano.
- c) tamaño de la muestra, en 3 dimensiones.
- d) si se recibieron todas las muestras o no.
- e) características histológicas del CDIS.
- f) estimación del tamaño o extensión de la lesión.

- g) localización de las microcalcificaciones (en el CDIS, en tejido benigno o en ambos).
- h) presencia o ausencia de CDIS en los márgenes y medición de la distancia entre la lesión y los márgenes.

Precisión de la evaluación patológica

En un estudio multicéntrico, la revisión patológica de las muestras resultó en una reclasificación del 9% de lesiones diagnosticadas originalmente como CDIS. Siete por ciento quedó como hiperplasia ductal atípica y 2% como cáncer invasor (Nivel de Evidencia III)⁽³²⁾.

La práctica de la biopsia por congelación en el CDIS es discutible. Ésta se puede realizar cuando la cantidad de tejido es lo suficientemente abundante, de modo que no se comprometa el diagnóstico final por falta de material o cuando se requiera la información para definir una conducta inmediata, (en el mismo acto operatorio)⁽³⁷⁾.

Otros aspectos a considerar del CDIS

Multifocalidad y multicentricidad. los tumores multifocales surgen en diferentes puntos a lo largo de un mismo sistema ductal, se presentan como distintos focos de la enfermedad en el mismo cuadrante y a menudo con áreas de calcificaciones discontinuas en la mamografía.

Los tumores multicéntricos surgen en diferentes sistemas ductales, en diferentes segmentos de la mama y se presentan como focos de CDIS separados por tejido mamario normal en una extensión de más de 5 cms.

La multifocalidad es común, no así la multicentricidad⁽¹⁸⁾. Holland y cols encontraron 23% de multifocalidad y 1,5% de multicentricidad en su serie⁽¹⁸⁾.

Los tumores multicéntricos no pueden ser tratados con cirugía conservadora. En los tumores multifocales, existe mayor riesgo de recurrencia y peor resultado cosmético con el tratamiento conservador.

Microinvasión: no existe aún una definición de microinvasión bien establecida en la literatura⁽³⁹⁾.

En consecuencia el tratamiento quirúrgico del carcinoma microinvasor es controvertido, particularmente el manejo de la axila⁽⁴⁰⁻⁴⁴⁾. Silvershtein ha definido la microinvasión como 1 ó 2 focos microscópicos de posible invasión no mayores de 1 mm en su mayor dimensión⁽⁴⁰⁾. Tavassoli la ha definido como un único foco de invasión menor de 2 mm o hasta 3 focos de invasión, cada uno \leq 1 mm en su mayor dimensión⁽⁴⁵⁾.

Esta forma de presentación se caracteriza por su baja incidencia, no más del 2,5%^(45,46).

En los pocos estudios en que se ha revisado el carcinoma microinvasor aplicando las definiciones mencionadas, se ha encontrado que éste se asocia más frecuentemente con lesiones de alto grado y con la presencia de comedonecrosis^(40,45,47).

Se desconoce el tamaño mínimo de la lesión a partir del cual se pueda excluir la microinvasión⁽⁴⁵⁾.

La incidencia de metástasis axilares reportada varía de 0% a 18%, dependiendo de la definición de microinvasión utilizada⁽⁴²⁻⁵⁰⁾.

No existe una recomendación clara en la literatura acerca del manejo del carcinoma microinvasor.

Padmore recomienda que ante el hallazgo de un foco de invasión en un CDIS, se busque acuciosamente otros eventuales focos de invasión y de esta manera decidir una conducta definitiva para cada caso en particular.

Otros factores: aún no se dispone de evidencia que respalde el uso de receptores hormonales,

her-2/neu⁽³⁷⁾, p53, ploidía y fracción en fase S, para determinar pronóstico ni para seleccionar tratamiento⁽⁵⁾.

Con respecto a la importancia de la edad como factor pronóstico al momento del diagnóstico, los datos actualmente disponibles no son concluyentes debido a que el número de estudios que analizan esta variable es insuficiente⁽⁵¹⁾.

Tratamiento

El objetivo del tratamiento del CDIS es lograr un alto grado de control local. La elección del mejor tratamiento para una paciente en particular debe considerar la extensión de la enfermedad; tiene que compatibilizar la obtención de márgenes sanos con un buen resultado cosmético y la preferencia de la paciente por un determinado tipo de tratamiento. La elección del tratamiento local no afecta significativamente la supervivencia global si se consigue el control local de la enfermedad⁽⁵⁾.

Opciones de tratamiento

Cirugía conservadora más radioterapia: se indica en casos de CDIS detectados por Mx sin signos de multicentricidad ni calcificaciones difusas o en casos detectados clínicamente, pero que sean localizados⁽³⁷⁾. En la literatura revisada persiste el debate acerca de cuánto margen se requiere para reducir significativamente el riesgo de recurrencia en la mama y los expertos sugieren que un margen de 10 mm es un balance adecuado entre resultado cosmético y control del tumor⁽⁷⁵⁾. Tampoco se ha definido un tamaño a partir del cual esté contraindicada la cirugía conservadora. Algunos estudios han intentado definir subgrupos de pacientes que se podrían tratar con cirugía conservadora exclusiva, tumor pequeño < de

2 cm, bajo grado nuclear, ausencia de necrosis y márgenes quirúrgicos sanos ≥ 1 cm^(29,52-54). Sin embargo, la omisión de la RT continúa siendo controvertida si no es en el contexto de un estudio clínico controlado⁽⁵⁾.

La cirugía conservadora debe asegurar una resección completa del área que contiene las microcalcificaciones (Nivel de Evidencia V)⁽⁵⁵⁻⁵⁷⁾.

Holland y cols demostraron que el 16% de los CDIS de alto grado con necrosis y que el 40% a 50% de los CDIS de bajo grado (cribiformes y micropapilares), se pueden extender 2 cm más allá de las microcalcificaciones (Nivel de Evidencia V)⁽¹⁸⁾.

A las pacientes tratadas con cirugía conservadora, se les debe practicar una resección amplia de la lesión. Si la radiografía del espécimen quirúrgico no muestra claramente la extirpación de todas las microcalcificaciones, se requiere realizar una mamografía postoperatoria, para evaluar la existencia de microcalcificaciones residuales. Todo lo anterior antes de derivar a la paciente a radioterapia.

Mastectomía total: significa extirpar toda la glándula incluyendo el complejo areola-pezones. Es una opción para todas las pacientes con CDIS. Se debe recomendar cuando la lesión es lo suficientemente grande que no permite ser extirpada sin causar un resultado cosmético inaceptable, cuando las microcalcificaciones de aspecto maligno se disponen difusamente o cuando los márgenes quirúrgicos persisten comprometidos después de 2 intentos de cirugía conservadora.

Si la lesión es extensa y no se logra márgenes sanos, el riesgo de recurrencia sobrepasa el 30% a 10 años, al ser tratada con cirugía conservadora y RT^(29,58).

La mastectomía no requiere RT postoperatoria en el tratamiento del CDIS (Nivel de Evidencia V)^(60,61).

La mastectomía total puede ser seguida de una reconstrucción inmediata⁽⁵⁹⁾.

Los resultados de las distintas opciones terapéuticas del CDIS se presenta en las Tablas I, II y III.

El efecto de la RT sobre el riesgo de recurrencia en pacientes con CDIS tratadas con cirugía conservadora, ha sido evaluado en 2 ensayos multicéntricos randomizados^(63,64).

El ensayo B-17 del NSABP incluyó 818 mujeres con CDIS, entre 1985 y 1990, que luego de la randomización, recibieron como tratamiento cirugía conservadora seguida de RT o sólo cirugía conservadora.

La mayoría de los casos fueron detectados por Mx y medían hasta 2 cm.

Fue requisito que todas las pacientes tuvieran márgenes negativos definidos como sin tumor en el margen quirúrgico.

El seguimiento promedio fue de 90 meses.

En este estudio se observó que la RT redujo el riesgo de recurrencia ipsilateral no invasora de 13,4% a 8,2% ($p = 0,007$) y el riesgo de recurrencia invasora ipsilateral de 13,4 a 3,9% ($p < 0,0001$) (Nivel de Evidencia I). Se concluyó que la RT fue más efectiva para prevenir la recurrencia, especialmente la invasora⁽⁶³⁾.

El ensayo 10853 de la EORTC⁽⁶⁴⁾ realizado entre 1986 y 1996, incluyó 1010 mujeres con CDIS y las randomizó del mismo modo que el estudio precedente.

El 70% de los casos fue detectado por Mx. El diámetro promedio fue 2 cm.

Se requirió de márgenes negativos.

El seguimiento medio fue de 4,25 años.

La recurrencia local se redujo de 16 a 9% ($p = 0,005$) (Nivel de Evidencia I).

La supervivencia global a 4 años fue de 99% en los 2 grupos.

La RT produjo un efecto similar en cuanto a prevenir la recurrencia invasora y no invasora.

Tabla I. Resultados de la mastectomía⁽⁶²⁾

	# pacientes	% RL	% muertes	seguimiento (años)
Ashikari	110	2	1	1-10
Carter	38	3	8	-
Farrow	181	1	2	-
Fentiman	82	1	1	4,7 mediana
Fisher	28	0	4	3,2 mediana
Lagios	98	0	0	-
Rosner	182	-	2	5
Schuh	51	0	2	5,5 media
Silverstein	228	1	0	6,7 mediana
Sunshine	68	0	4	>10
Temple	116	0	0	7,5 media
Von Rueden	47	0	0	-

Tabla II. Resultados de la cirugía exclusiva⁽⁶²⁾

	# pac	% RL actuarial	
		5 años	10 años
Arnesson	169	12	22
Fisher	403	22	-
Hughes	60	18	-
Lagios	79	12	19
Schwartz	194	14	25
Silverstein	130	20	22

Tabla III. Resultados de la cirugía conservadora + radioterapia⁽⁶²⁾

	# pac	%RL a 5 años		SVG 5 (años)	mediana seg (años)
		actuarial	cruda		
McCormick	54	22	19	-	3,0
Haffty	60	5	7	98	3,6
Kuske	70	6	7	99	4,0
Ray	56	11	9	100	5,1
Kurtz	44	4	7	98	5,1
Solin	51	9	12	98	5,2
Fowble	110	1	3	96	5,3
White	52	6	6	98	5,7
Vicini	104	4	5	-	6,1
Hiramatsu	76	4	9	-	6,2
Sneige	49	2	6	-	7,2
Beron	185	13	16	-	7,5
Fourquet	153	4	16	98	9,0

Las pacientes deben estar informadas acerca del rol de la radioterapia en el manejo del CDIS, de sus efectos secundarios, de sus requisitos (tratamiento diario, distancia al centro de radioterapia), antes de elegir la opción de tratamiento.

Manejo de la axila

El compromiso de los linfonodos axilares ocurre muy infrecuentemente en el CDIS. Un estudio que revisó la experiencia de 9 centros, encontró que la incidencia de metástasis axilares fue del 1,7%⁽⁶⁵⁾.

Actualmente no se recomienda la disección axilar como parte del tratamiento de un CDIS⁽⁵⁾.

Algunos autores recomiendan la biopsia del linfonodo centinela en casos seleccionados de CDIS, por lo general, en casos que requieran de una mastectomía (Nivel de evidencia V)^(66,67,68).

Pero por ahora, el rol de la biopsia del linfonodo centinela en el CDIS es experimental⁽⁵⁾.

Rol del tamoxifeno en el CDIS

En el ensayo NSABP B-24⁽⁶⁹⁾, se incluyó 1804 mujeres con CDIS, tratadas con cirugía conservadora y RT entre 1991 y 1994. La mitad del grupo recibió 20 mg de tamoxifeno diario por 5 años y la otra mitad recibió placebo por el mismo período.

El tamoxifeno redujo el riesgo de recidiva ipsilateral y de cáncer contralateral.

A los 5 años el riesgo acumulativo de eventos fue de 13,4% y 8,2% ($p=0,0009$) en el grupo que recibió placebo y en el grupo que recibió tamoxifeno respectivamente. El riesgo de un evento invasor se redujo de 7,2 a 4,1% ($p=0,004$) y el riesgo de un evento *in*

situ se redujo de 6,2 a 4,2% ($p=0,08$) (Nivel de Evidencia I)⁽⁶⁹⁾.

La reducción proporcional del riesgo fue del 38% (de todos los eventos), cifra que es comparable a la observada en el estudio Prevención 1 del NSABP y a la observada en el meta-análisis de los ensayos randomizados que evaluaron el efecto del tamoxifeno en el cáncer de mama invasor⁽⁷⁰⁾.

Sin embargo, el número absoluto de pacientes con CDIS que se benefician con el tamoxifeno, en términos de evitar una recurrencia ipsilateral, es pequeño: 3% en 5 años⁽⁶⁹⁾.

No se dispone de información acerca de la indicación del tamoxifeno en el subgrupo de pacientes con CDIS tratadas con mastectomía total. En estos casos su uso se debería plantear en el contexto de prevención de un cáncer en la mama contralateral⁽⁵⁾.

En el ensayo prospectivo randomizado denominado UK-ANZ⁽⁷¹⁾ se incluyó 1694 pacientes del Reino Unido, Nueva Zelanda y Australia, entre 1990 y 1998. Se evaluó el efecto de la RT y del tamoxifeno en el riesgo de recurrencia local invasora y no invasora y de cáncer contralateral, en pacientes con CDIS tratadas con cirugía conservadora. Con un seguimiento promedio de 52,6 meses, se observó resultados similares a los del estudio NSABP B-17 y al estudio de la EORTC, con respecto al efecto de la RT sobre la reducción de recidivas.

Sin embargo, los resultados obtenidos en este estudio respecto del efecto del tamoxifeno, no apoyan su uso en el grupo de mujeres mayores de 50 años, salvo que sea dentro del contexto de un ensayo controlado⁽⁷¹⁾.

El tamoxifeno presenta efectos secundarios que ocurren con muy baja frecuencia, pero que constituyen amenazas potenciales para la vida, como es el 1% de aumento de riesgo de trombosis venosa o tromboembolismo pulmonar y me-

nos del 1% de aumento de riesgo de carcinoma del endometrio^(69,72,73). El rol del tamoxifeno en el manejo del CDIS continúa evolucionando.

No se puede entregar una recomendación categórica sobre la indicación de tamoxifeno a todas las mujeres tratadas de un CDIS⁽⁷⁴⁾ los potenciales beneficios y riesgos de este tratamiento, deben ser discutidos con cada paciente^(5,76).

Seguimiento

Los objetivos del seguimiento son la detección precoz de un nuevo cáncer, la identificación de secuelas del tratamiento y la provisión de los registros necesarios para evaluar la práctica individual de un centro y compararla con los estándares internacionales.

Los componentes del seguimiento son la historia, el examen físico y la mamografía efectuados periódicamente.

La historia y el examen físico se recomiendan cada 6 meses entre el primer y quinto año de evolución. A partir del quinto año, anualmente (Nivel de Evidencia V)⁽³⁷⁾.

La primera mamografía (basal) se recomienda realizar a los 6 y a los 12 meses después de tratada la paciente. Luego anualmente a menos que se controle algún hallazgo en especial (Nivel de Evidencia V)⁽³⁷⁾.

Exámenes como cintigrama óseo, radiografía de tórax, ecotomografía y pruebas funcionales del hígado no están indicados en el seguimiento de pacientes asintomáticas tratadas por un CDIS⁽³⁷⁾.

Bibliografía

1. Sakorafas GH, Tsiotou AG. Ductal carcinoma in situ of the breast: Evolving perspectives. *Cancer Treat Rev*, 2000; 26: 103-25.
2. Cady B, Stone MD, Schuler JG, Thakur R, Waner MA, Lavin PT. The new era in breast cancer. Invasion, size, and nodal involvement dramatically decreasing as a result of mammographic screening. *Arch Surg* 1996; 131: 301-8.
3. Fuente: Pauta de Evaluación Anual del Programa Nacional de Cáncer de Mama, Ministerio de Salud.
4. Acevedo JC, Baeza R, Fernández C, Ibarra A, Solé J, Solé C y Arriagada R. Cáncer de mama diagnosticado en un programa de detección precoz por mamografía (screening). *Rev Chil Cancerología y Hematología* 1998; 8: 27-34.
5. Steering Committee on Clinical Practice Guidelines for the Care and Treatment of Breast Cancer. Clinical practice guidelines for the care and treatment of breast cancer. Management of ductal carcinoma in situ (DCIS) (2001 update) eCMAJ Data Supplement.
6. Bassett LW. Mammographic analysis of calcifications. *Radiologic Clin North Amer* 1992; 30: 93-105.
7. Tabar L. Diagnosis and in-depth differential diagnosis of breast cancer. Teaching course in mammography.
8. Parker J, Dance DR, Davies DH, et al. Classification of ductal carcinoma in situ by image analysis of calcifications from digital mammograms. *Br J Radiol* 1995; 68: 150-9.
9. Dershaw DD, Abramson A, Kinne DW. Ductal carcinoma in situ: Mammographic findings and clinical implications. *Radiology* 1989; 1970: 411-15.
10. Stomper PC, Connolly JL, Meyer JE, et al. Clinically occult ductal carcinoma in situ detected with mammography. Analysis of 100 cases with radiographic-pathologic correlation. *Radiology* 1989; 172: 235-41.
11. Berg W, Arnoldus C, Teferra E, Bhargavan M. Biopsy of amorphous breast calcifications: Pathologic outcome and yield at stereotactic biopsy. *Radiology* 2001; 221: 495-503.

12. Stomper PC, Winston JS, Proulx GM, et al. Mammographic detection and staging of ductal carcinoma in situ: Mammographic-pathologic correlation. *Semin Breast Dis* 2003; 3: 26-41.
13. Tabar L, Gad A, Parsons WC, et al. Mammographic appearances of in situ carcinomas. In: Silverstein JR, ed. *Ductal carcinoma in situ of the breast*. Baltimore, Md: Williams and Wilkins 1997: 95-117.
14. Kopans DB. Preoperative imaging-guided needle placement and localization of clinically occult lesion. *Breast imaging*. Philadelphia, Pa: Lippincott, 1989; 329-41.
15. Liberman L, La Trenta LR, Dershaw DD, et al. Impact of core biopsy on the surgical management of impalpable breast cancer. *Am J Roentgenol* 1997; 168: 495-9.
16. Woo KM, Jung GI, Young HK, Dong YN, In P. Ultrasound of mammographically detected clustered microcalcifications. *Radiology* 2000; 217: 849-54.
17. Holland R, and Hendricks J. Microcalcifications associated with ductal carcinoma in situ: Mammographic/pathologic correlation. *Semin Diagn Pathol* 1994; 11: 181-92.
18. Holland R, Hendricks JH, Verbeek AL, et al. Extent, distribution and mammographic/histological correlation of breast ductal carcinoma in situ. *Lancet* 1990; 335: 519-22.
19. Meyer JE, Eberlein TJ, Stomper PC, and Sonnenfeld MR. Biopsy of occult breast lesions. Analysis of 1261 abnormalities. *JAMA* 1990; 263: 2341-3.
20. Mumtaz H, Hall-Craggs MA, Davidson T, et al. Staging of symptomatic primary breast cancer with magnetic resonance imaging. *Am J Roentgenol* 1997; 169: 417-24.
21. Liberman et al. Magnetic resonance imaging findings in the contralateral breast of women with recently diagnosed breast cancer. *Am J Roentgenol* 2003; 180: 333-41.
22. Heywang-Köbrunner SH. Sensitivity of contrast enhanced MRI of the breast. *Clin N Am Breast Imaging* 1994 2/4:527-36.
23. Orel S, and Schnall M. Magnetic resonance imaging of the breast for the detection, diagnosis, and staging of breast cancer. *Radiology* 2001; 220: 13-30.
24. Consensus Conference on the Classification of Ductal Carcinoma in Situ. *Cancer* 1997; 80: 1798-802.
25. Silverstein MJ, Poller D, Waisman J, Colburn W, Barth A, Gierson E, et al. Prognostic classification of breast ductal carcinoma in situ. *Lancet* 1995; 345: 1154-7.
26. Holland R, Peterse JL, Millis RR, Eusebi V, Faversly D, Van de Vijver MJ, et al. Ductal carcinoma in situ: a proposal for a new classification. *Semin Diagn Pathol* 1994; 11: 167-80.
27. Recht A, Rutgers EJ, Fentiman IS, Kurtz JM, Mansel RE, Sloane JP. The fourth EORTC DCIS Consensus meeting conference report. *Eur J Cancer* 1998; 34: 1664-9.
28. Schnitt SJ, Harris JR, Smith BL. Developing a prognostic index for ductal carcinoma in situ of the breast. Are we there yet? *Cancer* 1996; 77: 2189-92.
29. Silverstein MJ, Lagios MD, Groshen S, Waisman JR, Lewinsky BS, Martino 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: 1455-61.
30. Ellis IO, Pinder SE, Lee AH, Elston CW. A critical appraisal of existing classification systems of epithelial hyperplasia and in situ neoplasia of the breast with proposals for future methods of categorization: Where we are going? *Semin Diagnostic Pathol* 1999; 16: 202-8.
31. Silverstein MJ, Lagios MD, Craig PH, Waisman JR, Lewinsky BS, Colburn WJ, et al. A prognostic index for ductal carcinoma of the breast in situ. *Cancer* 1996; 77: 2267-74.

32. Fisher ER, Constantino J, Fisher B, Palekar AS, Redmond C, Mamounas E. Pathologic findings from the National Surgical Adjuvant Breast Project (NSABP) protocol B-17. Intraductal carcinoma. *Cancer* 1995; 75: 1310-19.
33. Bijker N, Peterse JL, Duchateau L, Julien JP, Fenitman IS, Duval C, et al. Risk factors for recurrence and metastases after breast-conserving therapy for ductal carcinoma in situ: analysis of the European Organization for Research and Treatment of Cancer Trial 10853. *J Clin Oncol* 2001; 19: 2263- 71.
34. Lagios MD, Westdahl PR, Margolin FR, Rose MR. Duct carcinoma in situ: relationship of extent of noninvasive disease to the frequency of occult invasion, multicentricity, lymph node metastases, and short-term treatment failures. *Cancer* 1982; 50: 1309-14.
35. Lagios MD, Margolin FR, Westdahl PR, Rose MR. Mammographically detected ductal carcinoma in situ: frequency of recurrence following tyelectomy and prognostic effect of nuclear grade on local recurrence. *Cancer* 1989; 63: 618-24.
36. Scott MA, Lagios MD, Axelsson K, Rogers LW, Anderson TJ, Page DL. Ductal carcinoma in situ of the breast: reproducibility of histological subtype analysis. *Hum Pathol* 1997; 28: 967-73.
37. Morrow M, Strom E, Bassett L, Dershaw DD, Fowble B, Harris J, O'Malley F, Schnitt S, Singletary E and Winchester D. Standard for the management of ductal carcinoma in situ of the breast. *CA Cancer J Clin* 2002; 52: 256-76.
38. León A, Camacho J y Camus A. Cáncer de mama precoz- cirugía. *Jornadas de Consenso en Cáncer de Mama, Sociedad Chilena de Mastología*, 1999; pg 93-9.
39. Schnitt SJ. Microinvasive carcinoma of the breast. *Int J Surg Pathol* 1998; 6: 183-8.
40. Silverstein M, Waisman JR, Gamagami P, Gierson ED, Colburn WJ, Rosser RJ, et al. Intraductal carcinoma of the breast (208 cases): clinical factors influencing treatment choice. *Cancer* 1990; 66: 102-8.
41. Schwartz GF, Patchefsky AS, Finlestein SD, Sohn SH, Pretispino A, Feig SA, et al. Nonpalpable in situ ductal carcinoma of the breast: predictors of multicentricity and microinvasion and implications for treatment. *Arch Surg* 1989; 124: 29-32.
42. Wong JH, Kopald KH, Morton DL. The impact of microinvasion on axillary node metastases and survival in patients with intraductal breast cancer. *Arch Surg* 1990; 125: 1298-302.
43. Rosner D, Lane WW, Penetrante R. Ductal carcinoma in situ with microinvasion: a curable entity using surgery alone without need for adjuvant therapy. *Cancer* 1991; 67: 1498-503.
44. Solin LJ, Fowble BL, Yeh I-T, Kowalyszyn MJ, Schulz DJ, Weiss MC, et al. Microinvasive carcinoma of the breast treated with breast-conserving surgery and definitive irradiation. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 1992; 23: 961-8.
45. Silver S, Tavassoli F. Mammary ductal carcinoma in situ with microinvasion. *Cancer* 1998; 82: 2382-90.
46. Padmore R, Fowble B, Hoffman J, Rosser C, Hanlon A, Patchesky A. Microinvasive breast carcinoma. *Cancer* 2000, 88: 1403-9.
47. Silverstein MJ. Ductal carcinoma in situ with microinvasion. In: Silverstein MJ, editor. *Ductal carcinoma in situ of the breast*. Baltimore: Williams & Wilkins, 1997: 557-62.
48. Kinne DW, Petrek JA, Osborne MP, Fracchia AA, DePalo AA, Rosen PP. Breast carcinoma in situ. *Arch Surg* 1989; 124: 33-6.
49. Patchesky AS, Schwartz GF, Finkelstein SD, Prestipino A, Sohn SE, Singer JS, et al. Heterogeneity of intraductal carcinoma of the breast. *Cancer* 1989; 63: 731-41.
50. Malbenco DC, Weiss LK, Pawlish KS, Severson RK. Axillary lymph node metastases associated with small invasive breast carcinomas. *Cancer* 1999; 85: 1530-6.

51. Vicini F, Recht A. Age at diagnosis and outcome for women with ductal carcinoma in situ of the breast: a critical review of the literature. *J Clin Oncol* 2002; 20: 2736-44
52. Solin LJ, Kurtz J, Fourquet A, Amalric R, Recht A, Barnstein BA, et al. Fifteen-year results of breast-conserving surgery and definitive breast irradiation for the treatment of ductal carcinoma in situ of the breast. *J Clin Oncol* 1996; 14: 754-63.
53. De Mascarel I, Bonichon F, MacGrogan G, Tunon de Lara, Avril A, Picot V, et al. Application of the Van Nuys prognostic index in a retrospective series of 367 ductal carcinoma in situ of the breast examined by serial macroscopic sectioning: practical considerations. *Breast Cancer Res Treat* 2000; 61: 151-9.
54. Fisher ER, Dignam J, Tan-Chiu E, Contantino J, Fisher B, Paik S, et al. Pathologic findings from the National Surgical Adjuvant Breast Project (NSABP) eight-year update of Protocol B-17: intraductal carcinoma. *Cancer* 1999; 86: 429-38.
55. Silverstein MJ, Gierson ED, Colburn WJ, Cope LM, Furmanski M, Senofsky GM, et al. Can intraductal breast carcinoma be excised completely by local excision? *Cancer* 1994; 73: 2985-9.
56. Wobbes T, Tinnemans JG, van der Sluis RF. Residual tumour after biopsy for non-palpable ductal carcinoma in situ of the breast. *Br J Surg* 1989; 76: 185-6.
57. Gluck Bs, Dershaw DD, Liberman L, Deutch BM. Microcalcifications on postoperative mammograms as an indicator of adequacy of tumor excision. *Radiology* 1993; 188: 469-72.
58. Boyages J, Delaney G, Taylor R. Predictors of local recurrence after treatment of ductal carcinoma in situ: a meta-analysis. *Cancer* 1999; 85: 616-28.
59. Al.Ghazal SK, Fallowfield L, Blamey RW. Comparison of psychological aspects and patient satisfaction following breast conserving surgery, simple mastectomy and breast reconstruction. *Eur J Cancer* 2000; 36: 1938-43.
60. De Jong E, Petese JL, van Dongen JA. Recurrence after breast ablation for ductal carcinoma in situ. *Eur J Surg Oncol* 1992; 18: 64-6.
- 61) Fisher DE, Schnitt SJ, Chistian R, Harris JR, Henderson IC. Chest wall recurrence of ductal carcinoma in situ of the breast after mastectomy. *Cancer* 1993; 71: 3025-8.
62. Harris E, Solin LJ. The diagnosis and treatment of ductal carcinoma in situ of the breast. *The Breast Journal* 2000; 6: 78-95.
63. Fisher B, Dignam J, Wolmark N, Mamounas E, Constantino J, Poller W, et al. Lumpectomy and radiation therapy for the treatment of intraductal breast cancer: findings from National Surgical Adjuvant Breast and Bowel Project B-17. *J Clin Oncol* 1998; 16: 441-52.
64. Julien JP, Bijker N, Fentiman IS, Peterse JL, Delle-donne V, Rouanet P, et al. Radiotherapy in breast-conserving treatment for ductal carcinoma in situ: first results of the EORTC randomised phase III trial 10853. EORTC Breast Cancer Cooperative Group and EORTC Radiotherapy Group. *Lancet* 2000; 355: 528-33.
65. Frykberg E, Masood S, Copeland E, et al. Duct carcinoma in situ of the breast: *Surg Gynecol Obstet* 1993; 177: 425-40.
66. Hansen N, Giuliano A. Axillary dissection for ductal carcinoma in situ. Ductal carcinoma in situ of the breast. In: Silverstein M ed. Baltimore: Williams & Wilkins, 1997: 577-84.
67. Klauber-DeMore N, Tan L, Liberman L, et al. Sentinel lymph node biopsy: Is it indicated in patients with high-risk ductal carcinoma in situ or ductal carcinoma in situ with microinvasion? *Am J Surg Oncol* 2000; 7: 636-42.
68. Wood WC. Surgery and staging for DCIS. *The Breast* 2001; 10: 36-8.
69. Fisher B, Dignam J, Wolmark N, Wickerham DL, Fisher ER, Mamounas E, et al. Tamoxifen in treat-

- ment of intraductal breast cancer: National Surgical Adjuvant Breast and Bowel Project B-24 randomised controlled trial. *Lancet* 1999; 353: 1993-2000.
70. Tamoxifen for early breast cancer: an overview of the randomised trials. Early Breast Cancer Trialists' Collaborative Group. *Lancet* 1998; 351: 1451-67.
71. UK Coordinating Committee on Cancer Research. 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; 362: 95-102.
72. Fisher B, Constantino JP, Wickerham DL, Redmond CK, Kavanah M, Cronin WM, et al. Tamoxifen for prevention of breast cancer: report of the National Surgical Adjuvant Breast and Bowel Project P-1 Study. *J Natl Cancer Inst* 1998; 90: 1371-88.
73. Fisher, Dignam J, Bryant J, DeCillis A, Wickerham DL, Wolmark N, et al. Five versus more than five years of tamoxifen therapy for breast cancer patients with negative lymph nodes and estrogen receptor-positive tumor. *J Natl Cancer Inst* 1996; 88: 1529-42.
74. Schwartz GF, Solin LJ, Olivotto IA, Ernster VL, Pressman PI. Consensus conference on the treatment of in situ ductal carcinoma of the breast. April 22-25, 1999. *Cancer* 2000; 88: 946-54.
75. Pierce L. Management of ductal carcinoma-in-situ: issues of local therapy. *J Clin Oncol* 2003; 229-36.
76. Leonard G and Swain S. Ductal carcinoma-in-situ and the role of systemic therapy. *J Clin Oncol* 2003; 221-28.