

CANCER DE MAMA IN SITU

Dr. Juan Arraztoa Elustondo, Dr. Antonio Solá Valverde,
Dra. Soledad Torres Castro y Dr. Rodrigo Vélez Fuenzalida.

INTRODUCCION

La definición de Carcinoma mamario in situ se aplica a las lesiones neoplásicas originadas en los conductos y lobulillos de la glándula mamaria que no han invadido el estroma mamario. Se trata de cánceres poco frecuentes y potencialmente curables. De acuerdo a su origen, en el lobulillo o en los conductos, se dividen en carcinomas intraductales y carcinomas intralobulillares. Esta división refleja diferencias morfológicas, de conducta biológica y de enfoque terapéutico entre ambas neoplasias.

CARCINOMA INTRALOBULILLAR

El carcinoma lobulillar in situ o carcinoma intralobulillar es una lesión generalmente multicéntrica (60-80%) y bilateral,^(1,2,3,4,5) que se caracteriza por la proliferación de células epiteliales atípicas de origen lobulillar sin traspasar la membrana basal del epitelio. Más que una lesión precursora o precancerosa, se le considera un factor de riesgo de cáncer⁽⁶⁾. La mayoría de los cánceres subsecuentes son de tipo ductal invasor, y el riesgo de desarrollar cáncer es similar en ambas mamas,^(7,8,9) por lo que el manejo recomendado luego de la biopsia es la observación. En circunstancias especiales, se ha planteado la mastectomía bilateral profiláctica con reconstrucción mamaria. La sobrevida es excelente con ambos métodos, y la mortalidad por cáncer invasor es excepcional en las pacientes con seguimiento adecuado. No existe indicación de reexcisión para márgenes positivos, o radioterapia.⁽¹⁰⁾ La terapia sistémica está en discusión.

CARCINOMA INTRADUCTAL

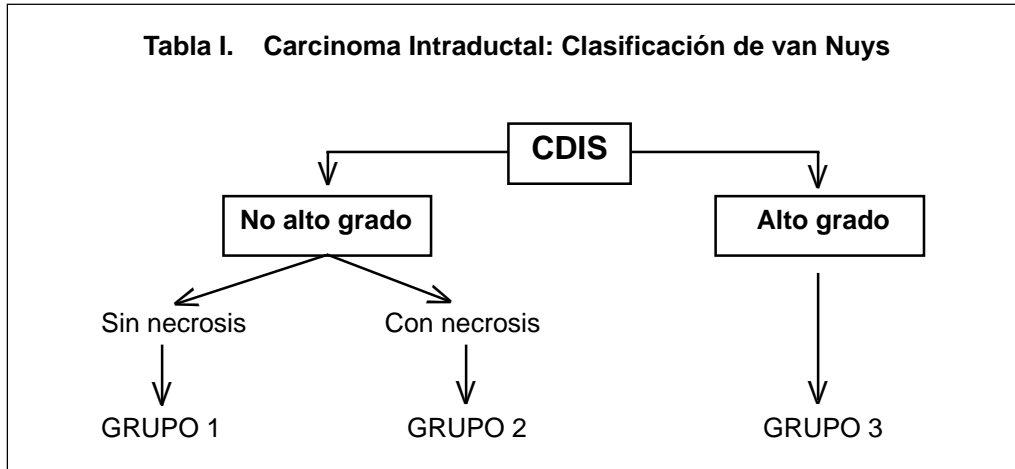
El cáncer ductal in situ o carcinoma intraductal (CDIS) de la mama se caracteriza por la proliferación de células epiteliales malignas de origen ductal sin traspasar la membrana basal del epitelio. Se incluye dentro de esta definición a una amplia variedad de lesiones neoplásicas preinvasoras con distintas presentaciones citológicas e histológicas, excluyendo la lobulillar.

Esta neoplasia puede ser diagnosticada a través de la pesquisa mamográfica de rutina en mujeres que no presentan síntomas de la enfermedad. Entidad infrecuente hasta hace pocos años, con una incidencia no superior al 5% del total de los casos de cáncer mamario, su incidencia ha aumentado dramáticamente con el uso masivo de la mamografía, llegando a ser del 10 al 20% en los estudios de pesquisa. Se estima que en 1990 el carcinoma intraductal correspondió al 13% de todos los cánceres de mama diagnosticados en los Estados Unidos, y al 20-30% de los detectados mamográficamente, y que durante la próxima década esta cifra subirá al 33%.^(11,12)

Diagnóstico

El signo mamográfico más frecuente en el carcinoma intraductal corresponde a las microcalcificaciones agrupadas, con o sin otras alteraciones del parénquima

mamario, y sólo ocasionalmente a una masa definida. El diagnóstico definitivo se efectúa a través de una biopsia. El estudio histopatológico, además de establecer el diagnóstico diferencial con lesiones preneoplásicas e invasoras y con el carcinoma lobulillar in situ, debe definir las características histológicas que permitan su manejo posterior.⁽¹³⁾ Una de las clasificaciones más utilizadas en la actualidad es la de Van Nuys⁽¹⁴⁾ (tabla I). Intenta clasificar los CDIS según grado nuclear y subtipo histológico en distintos grupos de riesgo para recurrencia local.



Las recurrencias en el grupo de alto riesgo (comedonecrosis + alto grado nuclear) son de aparición más precoz, pero el riesgo a largo plazo es similar.⁽¹⁵⁾ El riesgo de recurrencia local puede estar influenciada por el tamaño tumoral, márgenes quirúrgicos, clasificación patológica, grado nuclear, tasa de proliferación, aneuploidía, y algunos factores biológicos como sobreexpresión del oncogen HER-2/neu, mutación del gen p53 y otros.^(16,17) La edad podría ser otro factor de riesgo independiente.⁽¹⁸⁾ La mayoría de las pacientes que se someten a biopsia excisional sola sin otra terapia posterior presentan recurrencia, generalmente en el mismo cuadrante. La multifocalidad (mismo cuadrante) parece ser clínicamente más importante que la multicentricidad (otros cuadrantes), en contraste con lo que ocurre con el carcinoma lobulillar. Existe riesgo de invasión oculta, que parece estar correlacionada con el tamaño tumoral, y que explica la aparición de metástasis axilares en menos del 2% de los casos.

Tratamiento

La cirugía conservadora seguida de radioterapia es considerada el tratamiento estándar del carcinoma intraductal. Permite lograr resultados idénticos en supervivencia a los obtenidos con mastectomía total (Tabla II),⁽¹⁹⁾ con una excelente calidad cosmética y virtual ausencia de complicaciones.^(20,21) La tasa de recurrencia local con este tratamiento oscila entre el 6 y el 19%, cifra influenciada por recurrencias no adyacentes al lecho tumoral, que deberían ser interpretadas como nuevos primarios ipsilaterales. Las contraindicaciones del tratamiento conservador son los casos de enfermedad multifocal, de lesiones muy extensas o multicéntricas y las pacientes que presentan contraindicaciones para recibir irradiación.

Tabla II: Recurrencia después de terapia conservadora (MP+RT)⁽¹⁹⁾

Fuente	Pacientes Nº	Seguimiento años	Recurrencias, Nº (%)		
			Total	Invasoras	No invasoras
Haffty et al, 1990	60	3.6	4	1	3
Fisher et al, 1991	27	7.1	2	1	1
Solin et al, 1991	259	6.6	28	14	14
Silverstein et al, 1995	133	7.8	16	8	8
Cataliotti et al, 1992	34	7.8	3	3	0
Fisher et al, 1993	399	3.6	28	8	20
Ray et al, 1994	56	5.1	5	1	4
Total	968		86 (8.9)	36 (42)	50 (58)

Existe controversia sobre la indicación de cirugía conservadora sola en pacientes con carcinoma intraductal. Aunque algunos estudios no randomizados demuestran un relativo buen control local al tratar pacientes seleccionados con carcinoma intraductal de bajo grado y con bordes quirúrgicos negativos (*Tabla III*)^(19,22,23) los ensayos prospectivos randomizados disponibles que comparan cirugía conservadora sola vs cirugía conservadora con radioterapia demuestran que todos los grupos se benefician con la adición de radioterapia, sin lograr identificar algún subgrupo de bajo riesgo en que los resultados de ambos procedimientos sean comparables.^(24,25,26) El riesgo de recurrencia, tanto invasora como in situ, es superior al de los grupos con radioterapia postoperatoria.⁽²⁷⁾ La recurrencia con cáncer invasor es un evento grave, que tiene un riesgo de diseminación de 27%, con una tasa de mortalidad de 14.4% a 8 años por lo que debe enfatizarse la importancia del control local en estos pacientes.⁽²⁸⁾

Tabla III: Recurrencia después cirugía conservadora (Excisión amplia sola)⁽¹⁹⁾

Fuente	Pacientes Nº	Seguimiento años	Recurrencias, Nº (%)		
			Total	Invasoras	No invasoras
Arnesson et al, 1989	38	0.5	5	2	3
Carpenter et al, 1989	28	3.2	5	1	4
Gallagher et al, 1989	13	8.3	5	3	2
Lagios et al, 1990	79	5.7	10	5	5
Fisher et al, 1991	21	7.1	9	5	4
Silverstein et al, 1992	26	1.5	2	1	1
Schwartz et al, 1992	72	4.0	11	3	8
Cataliotti et al, 1992	46	7.8	5	5	0
Fisher et al, 1993	391	3.6	64	32	32
Total	714		116 (16)	36 (49)	59 (51)

La mastectomía total, utilizada preferentemente en el pasado ofrece una alta tasa de curación (*Tabla IV*).⁽²⁹⁻³⁵⁾ Sin embargo, en la mayoría de los casos de CDIS este

procedimiento no es necesario, quedando reservado a los casos de multicentricidad, en quienes está contraindicado efectuar un tratamiento conservador, y en las pacientes que rechazan la radioterapia. Las recurrencias locales después de mastectomía total son muy poco frecuentes, tardías, pero con tendencia a ser invasoras, representando un serio riesgo vital. El manejo multimodal de estas recidivas permite un control locorregional en el 83% de los casos.⁽³⁶⁾

Tabla IV: Recurrencia después de mastectomía total

<i>Fuente</i>	<i>Pacientes Nº</i>	<i>Seguimiento años</i>	<i>Recurrencias (%) L-R</i>	<i>Fallecidos</i>
Ashikari et al, 1977 ⁽²⁹⁾	110	1-10	2	1
Von Rueden 1984 ⁽³²⁾	38	—	0	—
Farrow et al, 1970 ⁽³⁰⁾	181	—	1	1
Sunshine et al, 1985 ⁽³³⁾	70	10	3	—
Shuh et al, 1986 ⁽³⁵⁾	52	5.5	1	—
Kinne et al, 1989 ⁽³⁴⁾	82	11.5	1	—
Roscher et al,	182	5	2	2
Silverstein et al, 1990	97	4	2	—
Temple et al ⁽³¹⁾	116	7.5	0	0

Axila

De acuerdo a la definición del carcinoma intraductal, no existen metástasis axilares, por lo que la disección axilar o la irradiación de linfáticos no están indicadas. La aparición de compromiso linfático axilar en tumores con invasión no demostrada determina su calidad de carcinoma invasor y su manejo como tal.^(37,38)

Tratamiento adyuvante

Existe evidencia reciente sobre el beneficio del tamoxifeno en el tratamiento de las pacientes con cáncer intraductal. La publicación del estudio NSABP B-24 demostró una reducción significativa de recurrencias y cáncer contralateral a 5 años en el grupo de cirugía conservadora + radioterapia + tamoxifeno en comparación al grupo de cirugía conservadora y radioterapia.⁽³⁹⁾

Recomendaciones:

- El tratamiento preferido para el cáncer intraductal es la cirugía conservadora seguida de radioterapia. No existe información que permita definir un grupo que no se beneficie de la radioterapia luego de cirugía conservadora.
- La mastectomía total está indicada en caso de enfermedad multicéntrica o microcalcificaciones dispersas.
- No está indicada la disección axilar.
- Existe evidencia de beneficio con el uso de tamoxifeno.

Bibliografía

1. Lewison E, Finney GJ: Lobular carcinoma in situ of the breast, *Surg Gynecol Obstet* 126: 1280,1968.
2. Donegan W, Pérez-Mesa C: Lobular carcinoma: an indicator for elective biopsy of the second breast. *Am Surg* 176:178,1972.
3. Carter D, Smith R: Carcinoma in situ of the breast. *Cancer* 40:1189,1977
4. Lambird P, Shelley W,: The spatial distribution of lobular in situ mammary carcinoma. *JAMA* 210: 689,1969.
5. Urban J. Bilaterality of cancer of the breast: Biopsy of the opposite breast. *Cancer* 11: 1867, 1967.
6. Harris J, Morrow M, Norton L: Malignant tumors of the breast, en DeVita V, Rosenberg S, Hellman S: *Cancer: Principles and Practice of Oncology*, 5ft Ed. Lippincott-Raven, 1997.
7. Haagensen CD, Bodian C, Haagensen DE: Lobular neoplasia (lobular carcinoma in situ) breast carcinoma: risk and detection. 238-291. Philadelphia, WB Saunders, 1981.
8. Rosen PP, Lieberman PH, Braun DW Jr et al: Lobular carcinoma in situ of the breast. *Am J Surg Pathol* 2:225,1978.
9. Salvadori B, Bartoli C, Zurrida S et al. Risk of invasive cancer in woman with lobular carcinoma in situ of the breast. *Eur J Cancer* 27:35,1991.
10. Morrow M, Schnitt SJ: In situ carcinomas. Lobular carcinoma in situ en: Harris JR: *Diseases of the breast*. 369-373. Lippincott-Raven, 1996.
11. Baker LH: Breast Cancer Detection Demonstration Project: Five-year summary report. *Ca Cancer J Clin* 32:19425, 1982.
12. Cady B, Stone MD, Schuler JG et al: The new era in breast cancer: Invasion, size, and nodal involvement dramatically decreasing as a result of mammographic screening. *Arch Surg* 131:301-308,1996.
13. Fischer ER, Dignam J, Tan-Chiu E, Constantino J, Fischer B et al: Pathologic findings form the National Surgical Adjuvant Breast Project (NSABP) eight-year update of protocol B-17: intraductal carcinoma.
14. Silverstein MJ, Lagios MD, Craig PH et al: A Prognostic index for ductal carcinoma in situ of the breast. *Cancer* 77:2267-2274,1996
15. Solin LJ, Kurtz J, Fourquet A, 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* 14: 754-763,1996
16. Silverstein MJ: Prognostic factors and local recurrence in patients with ductal carcinoma of the breast. *Breast J* 4:349-362,1998
17. Hetelekidis S, Collins L, Silver B, et al: Predictors of local recurrence following excision alone for ductal carcinoma in situ. *Cancer* 85:427-431,1999.
18. Vicini FA, Kestin LL, Goldstein NS et al: Impact of young age on outcome in patients with ductal carcinoma in situ treated with breast conserving therapy. *J Clin Oncol* 2000 Jan (2):296-306.
19. Barth A, Brenner RJ, Giuliano AE: Current Management of ductal carcinoma in situ. *West J Med* 163:360-366,1995
20. Mills JM, Schultz DJ, Solin LJ: Preservation of cosmesis with 10w complication risk after conservative surgery and radiotherapy for ductal carcinoma in situ of the breast. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 39: 637-641,1997.
21. Solin LJ, Kurtz J, Fourquet A, 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* 14: 754-763,1996.
22. 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* 340:1455-1461, 1999.
 23. Boyages J, Delaney G, Taylor R.: Predictors of local recurrence after treatment of ductal carcinoma in situ: A meta-analysis. *Cancer* 85:616-628,1999
 24. Fisher B, Dignam J; Wolmark 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* 16:441-452,1998.
 25. Fisher ER, Constantino J, Fisher B et al. Pathologic findings from the National Surgical Adjuvant Breast and Bowel Project (NSABP) protocol B-17. Intraductal carcinoma (ductal carcinoma in situ): *Cancer* 75:1310-1319,1995.
 26. Julien J, Bijker N, Sylvester R. et al: The role of radiotherapy in breast conserving treatment of ductal carcinoma in situ (DCIS): First results of EORTC trial 10853. *EurJ Cancer* 34 (suppl) 5:8^a, 1998.
 27. Page DL, Dupont WD, Rogers LW, Jensen RA, Schuyler PA: Continued local recurrence of carcinoma 15-25 years after diagnosis of low grade ductal carcinoma in situ of the breast treated only by biopsy. *Cancer* 76:1197-1200,1995.
 28. Silverstein MJ, Lagios MD, Martino S. et al: Outcome after invasive local recurrence in patients with ductal carcinoma in situ of the breast. *J Clin Oncol* 16:1367-1373,1998.
 29. Ashikari R, Huvos AG, Snyder RE: Prospective study of non infiltrating carcinoma of the breast. *Cancer* 1977; 39:435-439.
 30. Farrow JH.: Current concepts in the detection and treatment of the earliest of the early breast cancer. *Cancer* 1970; 25:468.
 31. Temple WJ.: Technical considerations for prophylactic mastectomy in patients at high risk for breast cancer. *Am J Surg* 1991; 161:413-415.
 32. Von Rueden DG, Wilson RE.: Intraductal carcinoma of the breast. *Surg Gynecol Obstet* 158: 105,1984.
 33. Sunshine JA, Moseley, MS, Fletcher WS et al.: Breast carcinoma in situ: a retrospective view of 112 cases with a minimum 10 year follow-up. *Am J Surg* 150:44,1985.
 34. Kinne DW, Petrek JA, Osborne MP et al.: Breast carcinoma in situ. *Arch Surg* 124:33,1989.
 35. Shuh ME, Nemoto T, Penetrante RB et al.: Intraductal carcinoma: analysis of presentation, pathologic findings and outcome of disease. *Arch Surg* 121:1303, 1986.
 36. Montgomery RC, Fowble BL, Goldstein LJ et al. Local recurrence after mastectomy for ductal carcinoma in situ. *Breast J* 4:430-436,1998
 37. Parker RG, Berkgigler D, Rees K. et al.: Axillary node dissection in ductal carcinoma in situ. *Am J Clin Oncol* 1998 Apr; 21(2): 109-10.
 38. Silverstein MJ, Gierson ED, Colburn WJ. et al.: Can intraductal breast carcinoma be excised completely by local excision? Clinical and pathologic predictors. *Cancer* 73:2985-2989,1994.
 39. Fisher B, Dignam J, Wolmark et al. Tamoxifen in treatment of intraductal breast cancer: National Surgical Adjuvant Breast and Bowel Project B-24 randomised controlled trial. *Lancet* 1 2;353(91 69): 1993-2000, Jun 1999.