

CARCINOMA DUCTAL *IN SITU* DE LA MAMA

PRIMEROS 100 CASOS CECLINES

VÍCTOR ACOSTA F, ALBERTO CONTRERAS S, RICARDO RAVELO P, CARMEN ELENA MARÍN M, JORGE PÉREZ F, ITALA LONGOBARDI, VÍCTOR ACOSTA M, ANA RAMÍREZ C, MARTHA ELENA ACOSTA M, MARÍA COUTINHO

CENTRO CLÍNICO DE ESTEREOTAXIA-CECLINES. CARACAS, VENEZUELA.

RESUMEN

OBJETIVO: Describir los primeros 100 casos de carcinoma ductal *in situ* en nuestra institución. **MÉTODO:** 100 casos tratados adoptamos la definición de mic de Silver y Tavassoli: 77 fueron puros y 23 mic. En 69 % se practicó cirugía preservadora, 31 % mastectomía, 24 % con reconstrucción, una bilateral y 7 % sin reconstrucción. 64 % recibió radioterapia complementaria. 36 % el tratamiento fue cirugía sola. 77 % recibieron terapia hormonal adyuvante. En 46 % practicamos biopsia de ganglio centinela: 25 % *in situ* puros y 21 % mic. **RESULTADOS:** En 83 % la presentación fue micro calcificaciones. El patrón histológico cribiforme y mixtos, los más frecuentes, 75 %. El tamaño mamográfico e histológico coincidieron, 20 mm, promedio. El 87 % grado nuclear II o III actividad mitótica 82 % fue baja o moderada sólo 4 % alta. El 78 % presentó necrosis. De 25 pacientes con *in situ* puro, que se les practicó ganglio centinela ninguna presentó enfermedad ganglionar y los 21 con *in situ* mic, 9, 52 % presentaron metástasis. 2 % recaídas locales, con enfermedad infiltrante; una a 52 meses, los otros a 58 meses. Una sin radioterapia, se trataron con mastectomía de rescate. No ocurrieron muertes por enfermedad. **CONCLUSIONES:** El buen manejo de los casos, traduce satisfactorios resultados de sobre vida libre de enfermedad y sobrevida global. Podemos seleccionar un sub-grupo de pacientes a quienes les pueda omitir la radioterapia sin aumentar el riesgo de mortalidad.

PALABRAS CLAVE: Cáncer, mama, *in situ*, cirugía, radioterapia, adyuvante, sobrevida.

SUMMARY

OBJECTIVES: Describe first 100 cases of ductal carcinoma *in situ* in our institution. **METHODS:** 100 cases treated adopted the definition of mic by Silver and Tavassoli: 77 pure and 23 mic. 69 % we performed breast conserving surgery 31 % total mastectomy 24 % reconstruction, 1 was bilateral, 7 % without reconstruction. 64 % received complementary radiotherapy. 36 % treatment was surgery alone. 77 % received hormonal adjuvant therapy. 46 % we performed sentinel lymph node biopsy: 25 % were pure and 21 % mic. **RESULTS:** 83 % initial form of presentation was micro calcifications. The histological type was cribriform and mixed (75 %). The mammographic and histological size matched 20 mm average. 87 % were nuclear grade II and III, 82 % of the mitotic activity was moderate or low only 4 % were high. 78 % had necrosis. Out of the 25 patients with pure in which we practice none presented ganglion disease and out of the 21 patients with mic, 9, 52 % presented ganglion metastasis. 2 % had local recurrence, both of them with invasive disease, one 52 months the other one at 58 month from surgery. One didn't received radiation. Both were treated with rescue mastectomy. There was no death diseases related. **CONCLUSION:** Adequate and good management of cases results related to disease free survival and overall survival. We can classify sub group of patients in which may avoid radiation without increasing the risk of mortality.

KEY WORDS: Cancer, breast, *in situ*, surgery, radiation therapy, adjuvant, super life.

Recibido: 14/07/2009 Revisado: 03/12/2009
Aceptado para publicación: 05/01/2010

Correspondencia: Dr. Victor Acosta F. Av. Libertador,
edif., Siclar. PB. La Florida CP: 1050.
E-mail: vacosta@ceclines.com. Tel. 58-2127071111.
Fax: 58-212 7632407

INTRODUCCIÓN

El diagnóstico y el tratamiento del carcinoma ductal *in situ* (CDIS), se presenta como una vía hacia la prevención primaria en cáncer de mama. Esta aseveración la sustenta el hecho de que existe experiencia suficiente donde se demuestran índices de recurrencia bajos con una sobrevida global de 100 % en aquellas pacientes en que su diagnóstico fue CDIS ^(1,2).

No hay duda que el tratamiento primario es la cirugía, aunque hay protocolos de investigación que están evaluando alguna terapia neoadyuvante ⁽³⁾. Al principio se tenía establecido que era la mastectomía la intervención indicada, pero la experiencia ha mostrado que el tipo de cirugía en el CDIS, puede regirse por los mismos preceptos de la enfermedad infiltrante en el sentido de tomar en cuenta el tamaño y extensión de la lesión, y la posibilidad de resultados estéticos razonables con la finalidad de considerar tratamiento preservador ⁽⁴⁾.

La radioterapia como tratamiento complementario, está bien establecida con literatura suficiente que la soporta, aunque hay autores que plantean que del grupo de pacientes con CDIS, se pudieran extraer algunas quienes por sus características, la radioterapia podría omitirse ^(5,6).

El beneficio de la hormonoterapia adyuvante no está bien establecido, aunque algunos autores, sobre la base de la experiencia en carcinoma infiltrante, plantean su extrapolación al CDIS ^(7,8).

Actualmente, en enfermedad infiltrante, se trabaja intensamente en biología molecular, tratando de establecer el pronóstico de la enfermedad y, a su vez identificar subgrupos de pacientes las cuales, una vez clasificada su enfermedad, a pesar de presentarse como lesiones relativamente tempranas, se beneficiarían complementando su tratamiento con quimioterapia ^(9,10). Podría estar sucediendo lo mismo con el CDIS, en el sentido de que, además

de las características morfológicas que intentan categorizar su comportamiento biológico, pudieran existir algunos elementos, por ahora desconocidos por nosotros, que identificarían, también, sub-grupos de pacientes con CDIS de pronóstico y comportamiento biológico diferente ⁽¹¹⁻¹³⁾.

Mientras todo esto sucede, el diagnóstico de CDIS en nuestro medio es cada vez más significativo. Su representación más frecuente, son las microcalcificaciones con tendencia, cada vez más, a la visualización de lesiones de pequeño tamaño, lo que nos induce a plantearnos la interrogante: ¿pacientes con CDIS de pequeño tamaño y con algunas características bien determinadas, luego del tratamiento quirúrgico, podrían ser conducidos de manera diferente?

En este trabajo nos proponemos como objetivo general, la descripción del tratamiento de los primeros 100 casos de CDIS en nuestra institución y, como objetivo específico la posibilidad de considerar un manejo distinto en algunas de las pacientes con diagnóstico de CDIS.

MÉTODO

Se realizaron 3 678 biopsias percutáneas entre febrero de 1996 y febrero 2008, de las cuales 1 308 (35,6 %) (1 308/3 678) fueron malignas. 298 (22,8 %) (298/1 308), correspondieron a CDIS. De estas, 271 (91,9 %) (271/298) fueron CDIS puros y 27 (9,1 %) (27/298) CDIS micro invasivos (CDIS mic) (Figura 1). Evaluamos los primeros 100 casos de CDIS tratados en nuestra institución. Los restantes, 171 (57,4 %) (171/298), no se trataron en nuestro centro.

El promedio de edad fue de 52 años con un rango entre 36 y 77 años. El seguimiento fue de 37 meses con un rango entre 1 y 146 meses. Todas las pacientes tenían diagnóstico pre-operatorio, 92 (92 %) (92/100) mediante biopsia percutánea y en 8 (8 %) (8/100) por biopsia escisional. En 82 casos (82 %) (82/100) la biopsia fue por estereotaxia y en 10 casos (10 %) (10/100) fueron

ecoguiadas.

Utilizamos la clasificación histológica propuesta en la reunión de consenso, sobre CDIS, de La Sociedad Venezolana de Mastología⁽¹⁴⁾: sólidos, cribiformes, micropapilares y mixtos, con o sin necrosis. También se evaluó el tamaño histológico, el grado nuclear (GN) y la actividad mitótica (AM). Igualmente se determinaron, receptores hormonales y marcadores tumorales.

Adoptamos la definición de CDIS con microinvasión (CDIS mic), en aquellos que presentaron infiltración igual o menor a 2 mm o tres focos iguales o menores a 1 mm. (Silver y Tavassoli)^(15,16). El 77 (77 %) (77/100) casos fueron CDIS puros y 23 (23 %) (23/100) fueron CDIS mic.

Cuando el procedimiento de biopsia se realizó por estereotaxia, el equipo empleado fue una mesa prona dedicada (mammotest-mammovision®, *fischer imaging denver*).

Todos los casos se trataron con cirugía: en 69 (69 %) (69/100) se practicó cirugía preservadora (CP); y en 31 (31 %) (31/100) se llevó a cabo mastectomía (MT): 24 (24 %) (24/100) con reconstrucción (MTR) de las cuales una, fue bilateral y 7 (6 %) (6/100) sin reconstrucción. Las pacientes mastectomizadas no recibieron radioterapia.

En 36 (36 %) (36/100) el tratamiento fue cirugía sola. El resto recibió radioterapia complementaria (64 %) (64/100).

Setenta y dos casos (72 %) (72/100) recibieron terapia hormonal adyuvante.

En 46 (46 %) (46/100) practicamos biopsia de ganglio centinela (BGC): 25 (25 %) (25/100) fueron CDIS puros y 21 (21 %) (21/100) CDIS mic.

RESULTADOS

En 83 (83 %) (83/100) casos, la forma de presentación, fueron microcalcificaciones; 8 (8 %) (8/100) masas; 8 (8 %) (8/100) mixtas y

1 (1 %) (1/100) distorsión.

El patrón histológico fue cribiforme en 41 (41 %) (41/100); 32 (32 %) (32/100), mixtos; 15 (15 %) (15/100), sólidos y 12 (12 %) (12/100), micro papilares.

El tamaño mamográfico fue de 20 mm promedio con un rango entre 3 mm y 70 mm. El tamaño histológico fue, 20 mm promedio con un rango entre 3 mm y 60 mm.

El grado nuclear I, se presentó en 9 (9 %) (9/100) casos; el grado nuclear II, en 58 (58 %) (58/100), el grado nuclear III, en 25 (25 %) (25/100) y en 8 (8 %) (8/100) se desconoce. La actividad mitótica fue alta en 4 (4 %) (4/100); baja en 53 (53 %) (53/100); moderada en 29 (29 %) (29/100) y en 14 (14 %) (14/100), se desconoce. 78 (78 %) (78/100) se presentaron con necrosis; 13 (13 %) (13/100) no la presentaron y en 9 (9 %) (9/100), se desconoce.

En el estudio inmunohistoquímico, los receptores de estrógeno fueron positivos en 66 (66 %) (66/100); negativos en 21 (21 %) (21/100) y en 13 (13 %) (13/100), se desconoce. Los receptores de progesterona fueron positivos en 59 (59 %) (59/100); negativos en 29 (29 %) (29/100) y en 12 (12 %) (12/100), se desconoce. Se encontró sobre-expresión de la onco-proteína, *cerb-2*, en 27 (27 %) (27/100); en 61 (61 %) (61/100), no se encontró sobre expresión y en 12 (12 %) (12/100), se desconoce su estado. El *ki 67* se mostró bajo, en 24 (24 %) (24/100); moderado, en 9 (9 %) (9/100); alto en 5 (5 %) (5/100); negativo en 10 (10 %) (10/100) y no se realizó o se desconoce, en 52 (52 %) (52/100).

De las 25 pacientes con CDIS puro, a quienes se le practicó BGC, ninguna presentó enfermedad ganglionar y de los 21 con CDIS mic, 2 (9,52 %) (2/21) presentaron metástasis ganglionar.

Hubo 2 (2 %) (2/100) recaídas locales, las dos con enfermedad infiltrante; una a los 52 meses y la otra a los 58 meses de la cirugía. Una de ellas no había recibido radioterapia. Las dos se trataron con mastectomía de rescate. No ocurrieron muertes por la enfermedad.

DISCUSIÓN

Se destaca el número de CDIS que diagnosticamos en nuestra institución, lo cual coincide con lo publicado en la literatura internacional⁽¹⁶⁻¹⁹⁾, hecho este que, probablemente está contribuyendo a la disminución de la mortalidad por cáncer de mama y que, también tiene que ver con el concepto que en la medida que diagnosticamos y tratamos adecuadamente los CDIS, estaremos en la vía de la prevención primaria del cáncer infiltrante de la mama.

Es evidente el aumento en el tiempo del número de diagnósticos de CDIS, observándose una diferencia significativa entre los CDIS puros y los CDIS mic. (Figura 1).

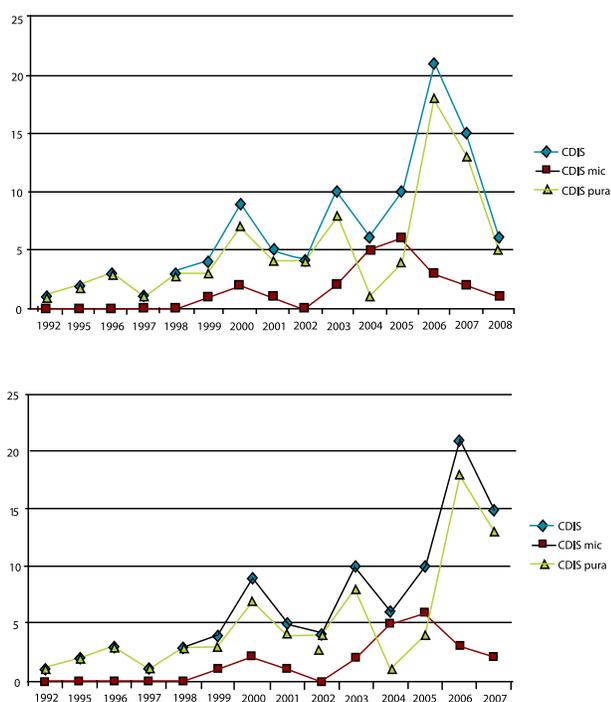


Figura 1. Incidencia de CDIS

Fuente: Archivo Centro Clínico de Estereotaxia-CECLINES-

El 69 % de las pacientes se trataron mediante cirugía preservadora, hecho que se corresponde con que el tamaño promedio de las lesiones fue de 20 mm. El 40 % (40/100) tenían 15 mm o menos. Se destaca la correlación entre el tamaño mamográfico y el histológico (3 mm y 60 mm - radiológico y 3 mm y 70 mm - histológico).

La mayoría de las pacientes, recibieron radioterapia complementaria (64 %), incluyendo 40 pacientes con lesiones de 15 mm, o menos. De las 36 (36 %) (36/100) pacientes que no recibieron radioterapia, 30 (30 %) (30/100) se trataron mediante mastectomía, lo que significa que solo 6 (6 %) (6/100) pacientes tratadas con cirugía preservadora, no recibieron radioterapia.

Con respecto a factores citológicos que se relacionan con un mayor o menor grado de agresividad como lo son, grado nuclear y actividad mitótica, llama la atención que solo el 9 % de las pacientes tenían lesiones con grado nuclear (GN) I, mientras el 83 % fueron GN II o III. El 82 % se presentaron con actividad mitótica moderada o baja y solo el 4 % tuvieron una actividad mitótica alta. Es evidente que el mayor número de casos se presentó, desde el punto de vista citológico, con características intermedias de agresividad.

La necrosis estuvo presente en la mayoría de las pacientes siendo más frecuente con los tipos cribiforme (33 %) (33/100) y mixtos (27 %) (27/100) sin diferencia significativa, lo que se interpreta como un factor independiente no determinante desde el punto de vista estadístico en la posibilidad de recaída ($P=0,1175$).

La identificación de los receptores hormonales, estuvo acorde con lo publicado en la literatura internacional lo cual nos indujo a prescribir terapia hormonal adyuvante en el 72 % de las pacientes, aún en el entendido que no está bien establecido su beneficio en pacientes con CDIS. La sobre-expresión de la proteína *cerb2* y la *ki67*, se muestra también, acorde con otras publicaciones. Sobre esta base no se tomaron decisiones terapéuticas.

El hecho que el CDIS puro no ha penetrado la membrana basal, hace que conceptualmente sea imposible su diseminación linfática y, por ende la siembra ganglionar. Ninguno de los casos a los que les practicamos una BGC, encontramos ganglios metastásicos. Ahora bien, nuestra conducta es que en aquellos casos considerados con riesgo de subdiagnóstico, es decir, ante la posibilidad de encontrar infiltración, se debe llevar a cabo la BGC: CDIS extensos acompañados de elevado GN, necrosis y AM alta; sobre todo cuando son pacientes que van a ser tratados mediante mastectomía con o sin reconstrucción⁽¹⁸⁾. En caso de CDIS mic, obtuvimos un 9,52 % de ganglios metastásicos, uno de ellos tuvo un ganglio metastásico adicional en la DA, lo que nos hace recomendar la práctica sistemática de la BGC en estos casos.

Las dos 2 pacientes que tuvieron recaída local en mama, habían sido tratadas con cirugía preservadora. Una de las recaídas sucedió a los 52 meses y la otra a los 58 meses de la cirugía. Al analizar estas dos pacientes, observamos que ambas presentaron factores agresivos comunes como lo son presencia necrosis, mala diferenciación (sólidos) y GN III. Una tenía 40 mm, ésta había recibido radioterapia, y la otra paciente 3 mm, no recibió radioterapia. Esta última, la biopsia se llevó a cabo mediante procedimiento percutáneo por estereotaxia con aguja de corte. Las dos eran CDIS puros. También nos llama la atención que una era de gran tamaño (40 mm), con factores agresivos, y la otra, aunque de menor tamaño, también con factores agresivos, esta última, como ya se dijo, no recibió radioterapia y forma parte del 40 % de los casos que tenían 15 mm o menos, de los cuales otros cuatro tampoco recibieron radioterapia. Uno de estos cuatro fue tratado con mastectomía. Ninguno ha recidivado, presentando como característica común, su pequeño tamaño y que todos fueron CDIS puros.

En total, fueron solo 6 pacientes las que tratadas con cirugía preservadora, no recibieron radioterapia, 4 (66,7 %) (4/6) de ellas tenían lesiones igual o menores de 8 mm y 2 (33,3 %) (2/6) tenían 25 mm. Como ya se dijo, 1 (16,7 %) (1/6) tuvo recidiva. El resto se encuentra bien y sin evidencia de enfermedad con un seguimiento de 44,2 meses con un rango entre 9 y 103 meses.

En conclusión, nuestra serie de 100 pacientes con CDIS, presenta 6 (6 %) (6/100) que no recibieron radioterapia, de las cuales una recidivó, de pequeño tamaño (3 mm), la misma se presentó con factores pronósticos agresivos y el diagnóstico fue hecho mediante procedimiento de estereotaxia pero con aguja de corte, y la otra que recidivó, aunque recibió radioterapia, era una lesión extensa (40 mm) también con factores pronósticos agresivos.

Nos surge la duda si alguna de las pacientes, con lesiones de pequeño tamaño, con diagnóstico mediante biopsia por estereotaxia con aguja de corte y vació lo cual nos garantiza una excelente muestra, pudo haberse omitido la radioterapia.

Nos planteamos la posibilidad de seleccionar y evaluar una serie de pacientes con diagnóstico de CDIS, de pequeño tamaño con factores pronósticos poco agresivos, a quienes después del tratamiento quirúrgico preservador, se les omita el tratamiento complementario con radioterapia

La casuística presentada muestra una experiencia en el sentido del adecuado manejo de los casos, lo cual se tradujo en resultados satisfactorios en términos de sobrevida libre de enfermedad y sobrevida global.

La evolución del conocimiento de la biología y del comportamiento del CDIS plantea la posibilidad de un cambio de conducta en casos seleccionados, por ende es recomendable la elaboración y ejecución de protocolos de investigación que nos permitan tomar decisiones acertadas.

REFERENCIAS

1. Boughey JC, González RJ, Bonner E, Querer HM. Current treatment and clinical trial developments for ductal carcinoma *in situ* of the breast. *The Oncologist*. 2007;(12):1276-1287.
2. Tsikitis VL, Chung MA. Biology of ductal carcinoma *in situ*. Classification based on biologic potential. *Am J Clin Oncol*. 2006;29(3):305-310.
3. González RJ, Buzdar AU, Fraser SW, Yen TW. Novel clinical trial designs for treatment of ductal carcinoma *in situ* of the breast with trastuzumab (herceptin). *Breast J*. 2007;13(1):72-75.
4. Schwartz GF, Solin LJ, Olivotto IA, Ernster VL. Consensus conference on the treatment of *in situ* ductal carcinoma of the breast. *Cancer*. 2000;15(88):4.
5. Solin LJ. Is excision alone adequate treatment for low-risk ductal carcinoma *in situ* of the breast? *J Clin Oncol*. 2006;24(7):1017-1019.
6. Silverstein MJ, Lagios MD. Should all patients undergoing breast conserving therapy for DCIS receive radiation therapy? *J Surg Oncol*. 2007;95:605-609.
7. Fisher B, Bryant J, Dignam JJ, Wickerham DL. Tamoxifen, radiation therapy, or both for prevention of ipsilateral breast tumour recurrence after lumpectomy: In women with invasive breast cancers of one cm or less. *J Clin Oncol*. 2002(15); 20(20):4141-4149.
8. Cunnick GH, Mokbel K. Radiotherapy and tamoxifen after breast-conserving surgery for DCIS. *Int J Fertil Womens Med*. 2004;49(5):237-238.
9. Reis-Filho JS, Tutt AN. Triple negative tumors: A critical review. *Histopathology*. 2008;52(1):108-118.
10. Anders C, Carey LA. Understanding and treating the triple-negative breast cancer. *Oncology (Williston Park)*. 2008;22(11):1233.
11. Bryan BB, Schnitt SJ, Collins LC. Ductal carcinoma *in situ* with basal-like phenotype: A possible precursor to invasive basal-like breast cancer. *Mod Pathol*. 2006;19(5):617-621.
12. Livasy CHA, Perou CHM, Karaca G, Cowan DW. Identification of a basal-like sub-type of breast ductal carcinoma *in situ*. *Human Pathol*. 2007;38:197-204.
13. Allred DC, Wu Y, Mao S, Nagtegaal ID. Ductal carcinoma *in situ* and the emergence of diversity during breast cancer evolution. *Clin Cancer Res*. 2008;14(2):370-38.
14. Sociedad Venezolana de Mastología. Reunión de consenso: carcinoma ductal *in situ*. Caracas; 1997.
15. Boland GP, Knox WF, Bundred NJ. Molecular markers and therapeutic targets in ductal carcinoma *in situ*. *Microsc Res Tech*. 2002;59(1):3-11.
16. Silver SA, Tavassoli FA. Mammary ductal carcinoma *in situ* with micro invasion. *Cancer*. 1998;82(12):2382-2390.
17. Leonard GD, Swain SM. Ductal carcinoma *in situ*, complexities and challenges. *J Natl Cancer Inst*. 2004;96(12):906-920.
18. Lebeau, A. Prognostic factors in ductal carcinoma *in situ*. *Pathology*. 2006;27(5):326-336.
19. Franceschini G, Terribile D, Magno S, Fabbri C. Current controversies in the treatment of ductal carcinoma *in situ* of the breast. *Ann Ital Chir*. 2008;79(3):151-155.
20. Van Deurzen CH, Hobbelink MG, Van Hillegersberg R, Van Diest PJ. Is there an indication for sentinel node biopsy in patients with ductal carcinoma *in situ* of the breast? *Eur J Cancer*. 2007;43(6):993-1001.