

# INMUNOHISTOQUÍMICA Y CARCINOMA MAMARIO *IN SITU*. (1992 -1995)

CARMEN MARÍA SUÁREZ<sup>1</sup>, SARA MAISÍ<sup>2</sup>, DAVID PARADA<sup>3</sup>, ALIRIO MIJARES BRIÑEZ<sup>1</sup>, HUGO NAVAS<sup>4</sup>, ALVARO GÓMEZ<sup>1</sup>, FRANCISCO LIUZZI<sup>1</sup>, AUGUSTO TEJADA<sup>1</sup>

<sup>1</sup>SERVICIO DE PATOLOGÍA MAMARIA, <sup>2</sup>SERVICIO DE ANATOMÍA PATOLÓGICA HOSPITAL ONCOLÓGICO PADRE MACHADO, <sup>3</sup>SERVICIO DE ANATOMÍA PATOLÓGICA, HOSPITAL J. M. VARGAS, <sup>4</sup>INSTITUTO MÉDICO LA FLORIDA, CARACAS, VENEZUELA

## RESUMEN

**OBJETIVO:** Conocer la utilidad de los estudios de inmunohistoquímica en las lesiones *in situ* de la mama, en cuanto a su diagnóstico y tratamiento. **MATERIALES Y MÉTODOS:** El material lo constituyó la revisión de las historias médicas de las pacientes del Hospital Oncológico "Padre Machado" con diagnóstico de carcinoma *in situ* de la mama, desde enero de 1992 hasta diciembre de 1999. Se obtuvieron las láminas histológicas y los bloques de parafina para su ulterior estudio por el método de inmunohistoquímica, donde se evaluó el marcaje para actina, C-Erb 2, P53 y RHE (receptores de estrogénico), con el posterior análisis de estos datos. **RESULTADOS:** Se estudiaron 10 casos por el método de avidina-estreptavidina, en todos se observó inmunomarcaje en las células mioepiteliales, demostrando que todas las lesiones eran *in situ*. El C-Erb 2 marcó en 4 casos siendo más intenso este en las lesiones con grado histológico desfavorable, el P53 marcó en 2 casos, los RE marcaron en 4 casos inversamente proporcional al grado nuclear. **CONCLUSIÓN:** Los marcadores biológicos tienen un valor preponderante en la toma de decisiones en el tratamiento de las pacientes con carcinoma *in situ* de la mama, ya que aportan datos que ayudan a individualizar las pautas del mismo en cada paciente.

**PALABRAS CLAVE:** Mama, carcinoma *in situ*, inmunohistoquímica, tratamiento conservador.

## SUMMARY

**OBJECTIVE:** Known the utility of the immunohistochemical study in the lesions *in situ* of the breast as for their diagnosis and treatment. **MATERIALS AND METHODS:** The material constituted it the revision of the patient's medicals records from the Hospital Oncológico "Padre Machado" with diagnosis of carcinoma *in situ* of the breast, between January 1992 and December 1999. The histological sheets and the blocks of paraffin were obtained for its ulterior study by the immunohistochemical method. The biological markers, such as, actina, C-Erb 2, P-53 and RE (estrogenic receptor), were evaluated for the later analysis of these data. **RESULTS:** 10 cases were studied by the avidina-estreptavidina method, in all was observed the mioepithelial cells, demonstrating that all the lesions were *in situ*. The c-erb 2 marked in 4 cases being more intense in the unfavorable histological degree lesions, the p-53 marked in 2 cases, the RHE marked inversely in 4 cases proportional to the nuclear degree. **CONCLUSION:** The biological markers have a preponderant value in the taking of decisions process for the treatment of the carcinoma *in situ* of the breast patients, since they contribute data that we help to individualize the rules of the same one in each patient.

**KEY WORDS:** Breast, carcinoma *in situ*, immunohistochemical, conservative treatment.

## INTRODUCCIÓN

# L

a forma más temprana y de mejor pronóstico del carcinoma de mama es la forma *in situ*, de acuerdo al concepto que se corresponde a la proliferación de células malignas

Recibido: 15/08/2001 Revisado: 30/08/2001

Aceptado para Publicación: 15/01/2002

Correspondencia: Dra. Carmen María Suárez  
Servicio de Ginecología, Hospital Oncológico Padre Machado, Av. Calvo Lairet, El Cementerio, Caracas, Venezuela, Mail: hugonavas@cantv.net

confinadas al epitelio sin rebasar la membrana basal<sup>(1)</sup>.

Antes de la introducción de la mamografía en 1969, la xerorradiografía en 1971, y los sistemas radiológicos de pesquisa en 1972, estas lesiones eran detectadas infrecuentemente y se presentaban como lesiones palpables o eran evidentes clínicamente por derrames por el pezón<sup>(2)</sup>.

En Estados Unidos un 12 % a 15 % de los nuevos carcinomas de mama diagnosticados se corresponden a lesiones *in situ*, este diagnóstico es hecho en cerca del 90 % de los casos, por microcalcificaciones detectadas en la mamografía y, solo un 10 % se presentan como lesiones palpables<sup>(3)</sup>. Con esto en mente, debemos pensar que, con el advenimiento de la mamografía y de los métodos de pesquisa, estas pacientes se nos presentarán más frecuentemente con las siguientes interrogantes: ¿Debo hacerme una mastectomía? ¿Debo hacerme una disección axilar? ¿Debo recibir radioterapia? ¿Qué riesgo tengo de tener otra lesión?

Preguntas estas, de las cuales quisiéramos tener las respuestas correctas y a la mano. Sin embargo, cuando se revisa la literatura al respecto, la palabra común en todas es controversia, la cual, comienza desde su diagnóstico histológico, tratamiento y culmina en el seguimiento de estas pacientes.

Desde el punto de vista histológico estas lesiones se clasifican en ductales y lobulillares de acuerdo a los epitelios encontrados en la mama y hay un punto muy importante a denotar, es cuando se habla de la no invasión al estroma, ya que es más preciso hablar de que no hay infiltración evidente del mismo, este concepto se aplica sobre todo a la variedad ductal y la situación en sí explica el 1 % al 5 % de metástasis axilares en los carcinomas intraductales<sup>(4)</sup>.

Las lesiones ductales y lobulillares son biológica y morfológicamente distintas y, estas diferencias se aprecian más en las lesiones *in situ*, de allí las diferencias en sus formas de

aparición, diagnóstico y tratamiento.

El tratamiento estándar para las lesiones ductales *in situ* es la mastectomía, sin embargo, las opciones han variado y se están buscando los factores que puedan orientar para la selección de las pacientes que pueden recibir tratamiento conservador, ya que es paradójico que en las pacientes con lesiones invasoras este tratamiento se esté utilizando y no se haya podido formalizar su uso para las *in situ* <sup>(5)</sup>.

Como podemos ver, a pesar de que estas lesiones han sido tan estudiadas, pareciera haber cada vez más dudas y controversias en cuanto a su diagnóstico y tratamiento, es por esto la inquietud de realizar una revisión de la experiencia del Hospital Oncológico "Padre Machado", así como un estudio de la literatura más actualizada para llegar a conclusiones sobre esta patología, ya que en nuestra Institución se refleja el debate del tratamiento óptimo de las mismas que se ve mundialmente referente a los tipos histológicos y a su clasificación.

El propósito de este estudio fue evaluar la forma de diagnóstico, los tipos de tratamiento utilizados a través de los años y la utilidad de marcadores biológicos implicados como factores pronósticos de recurrencia y su correlación con la coloración de hematoxilina-eosina por medio de métodos de inmunohistoquímica. Para esto, se evaluaron los pacientes con carcinoma *in situ* desde los años 1992 al 1999.

## MATERIALES Y MÉTODOS

El material de este estudio retrospectivo descriptivo, lo constituyó la revisión de historias médicas de pacientes con el diagnóstico de carcinoma *in situ* de la mama, donde se obtuvieron las láminas histológicas y los bloques de parafina de 10 pacientes, según los números de biopsias reportados en las historias médicas y se procedió a realizar una primera evaluación histológica para corroborar los diagnósticos

citados, anexando los resultados al protocolo de investigación.

En diez casos, con diagnóstico histológico de carcinoma *in situ*, se obtuvieron secciones representativas de 2  $\mu\text{m}$  a 4  $\mu\text{m}$  del material incluido en parafina, las cuales, se procesaron para estudio inmunohistoquímico de la siguiente forma: previo a desparafinar e hidratar los cortes, se procedió a tripsinizar el tejido o a practicar la recuperación antigénica dependiendo del anticuerpo primario utilizado. La tripsinización se llevó a cabo utilizando una solución de tripsina al 0,1 %, a 37°C por quince minutos, lavándose con agua corriente inmediatamente por 5 minutos. Por su parte, la recuperación de antígenos se efectuó, utilizando para ello, una estufa convencional, colocando las láminas durante 15 min a una temperatura de 95°C en la solución DAKO® (S1700) para dicha recuperación. Posteriormente se lavaron en tres oportunidades con agua destilada por 5 minutos. Una vez realizados los procedimientos anteriores se continuó con la inhibición de la peroxidasa endógena incubándose el material a temperatura ambiente por 30 min en una solución de peróxido de hidrógeno-metanol al 3 %, (peróxido de hidrógeno al 30 %, Macrosearch®) lavándose inmediatamente tres veces con solución de buffer fosfato a pH 7,2 (PBS) por 5 minutos cada lavado. Una vez realizados los procedimientos anteriores se incubaron con los siguientes anticuerpos primarios monoclonales: proteína P53 tipo no mutada (1:50, Dako®), receptores de estrógenos (Dako® Kit, prediluido), oncoproteína C-Erb-2 (Prediluido, Shandom®) y actina músculo liso específica (1:25, Dako®); dichas incubaciones se llevaron a cabo durante 30 min a temperatura ambiente. Las incubaciones con el anticuerpo secundario universal y la estreptavidina-biotina (DAKO®-LSAB) fueron realizadas a temperatura ambiente durante 10 min en cada caso, intercalándose 3 lavados con PBS entre cada proceso.

Finalmente los cortes de inmunohistoquímica fueron revelados con diaminobencidina, contrastados con hematoxilina de Meyer, deshidratados con alcoholes a concentraciones crecientes y aclarados con xilol, para finalmente ser examinados en un microscopio de luz Olympus CH30, con aumentos directos que oscilaron entre 3,5x y 60x. El porcentaje de positividad se evaluó por un método semicuantitativo de la siguiente forma: 0 = negativo; + = positivo entre 1 a 25 %, ++ = positivo entre 25 % y 50 %, +++ = más de un 50 %, de las células estudiadas.

Se incluyeron todas las pacientes con diagnóstico histológico de carcinoma mamario *in situ* desde enero de 1992 a diciembre de 1999 y, de las cuales, disponíamos de las láminas histológicas o bloques de parafina para el estudio ulterior.

No se tomaron en cuenta a pacientes con diagnóstico de carcinoma mamario invasor asociado en la misma biopsia incluyendo los catalogados como microinvasores y aquellas pacientes de las cuales no se pudieron obtener las láminas o bloques de parafina para el estudio de revisión e inmunohistoquímica.

## RESULTADOS

Se revisaron los diagnósticos histológicos de carcinoma de mama desde enero de 1992 hasta diciembre de 1999, los cuales sumaron un total de 2 584 pacientes de los cuales 15 tenían diagnóstico de carcinoma *in situ* de la mama, todos correspondieron con la variedad ductal *in situ*.

El rango de edad fue de 14 a 78 años. Con un promedio de edad de 42 años y los rangos más afectados fueron desde 30 a 45 años y de 45 a 60 años, cada uno con un 27 %.

De las 15 pacientes analizadas, 10 pacientes eran premenopáusicas y 5 posmenopáusicas. La sintomatología de las pacientes al momento

del ingreso fue: nódulo palpable en nueve pacientes, eczema del pezón en dos pacientes, mastalgia en una paciente y, 3 pacientes fueron asintomáticas.

A todas las pacientes se les realizó mamografía entre los métodos diagnósticos, observándose en 4 casos asimetrías de densidad, 3 nódulos, 6 microcalcificaciones y 2 no fueron evaluables por la alta densidad mamaria. El ecosonograma mamario no se realizó en 8 pacientes, se diagnosticó condición fibroquística en 3 pacientes, se evaluaron nódulos sólidos en 3 pacientes. En un caso se valoró una lesión cicatrizal en una paciente posoperada.

No se realizó punción-aspiración con aguja fija (PAAF) en 10 pacientes, en tres casos no fue adecuada para el estudio y en dos casos fue positiva para malignidad. El tipo histológico fue ductal *in situ* en los 15 casos, lo cual, se corresponde con el 100 % de la muestra examinada; de estos, 7 presentaron patrón comedocarcinoma, 4 con patrón cribiforme, 3 con patrón sólido y 1 con patrón papilar.

El tamaño tumoral promedio fue de 2 cm. Se realizó disección axilar en 6 pacientes, no se realizó en las 9 restantes; ninguna de las disecciones tuvo resultados patológicos positivos.

El tratamiento realizado se resume en: mastectomía parcial en 4 pacientes, dos de las cuales, se realizaron previa realización de localización y marcaje radiológico debido a la presencia de microcalcificaciones de sospecha. Se realizó mastectomía parcial oncológica más disección axilar en una paciente. Se realizó mastectomía radical modificada más reconstrucción inmediata en 3 pacientes y ampliación de márgenes en 3 pacientes, quienes presentaban biopsia escisional previa.

Se efectuó mastectomía radical modificada en 2 pacientes y una resección centromamaria en una paciente. En una paciente, no se realizó un tratamiento adicional en nuestro centro, ya

que tenía una mamoplastia reductora como antecedente.

La mama más afectada fue la derecha con 10 pacientes, la izquierda con 5 pacientes.

El tratamiento posquirúrgico correspondió a: radioterapia en 3 pacientes, tamoxifeno en 4 pacientes, radioterapia y tamoxifeno en 2 pacientes y, 6 pacientes no recibieron tratamiento posoperatorio.

En todo el período evaluado no hubo recurrencias, ni muertes por la enfermedad, por lo que la tasa de sobrevida global y la tasa de sobrevida libre de enfermedad fue de 100 % para todas las pacientes evaluadas.

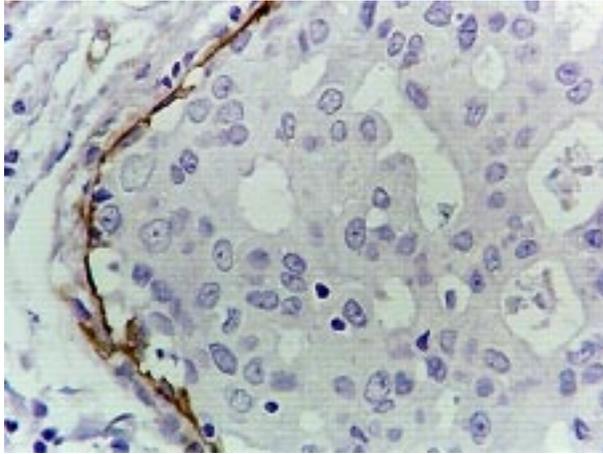
En cuanto a la primera revisión histológica realizada para corroborar el diagnóstico todas coincidieron con el realizado inicialmente.

## ESTUDIO INMUNOHISTOQUÍMICO

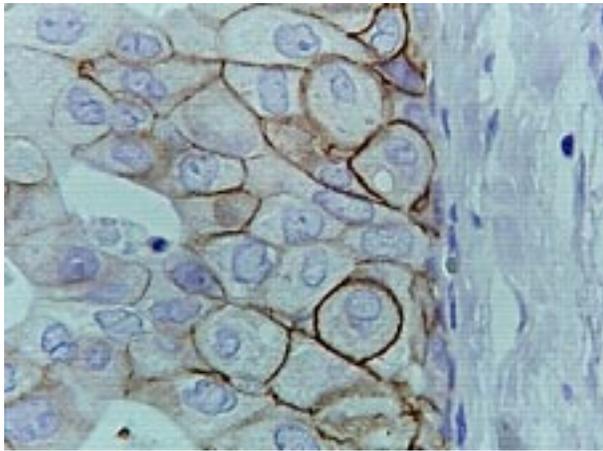
Los hallazgos inmunohistoquímicos, fueron los siguientes: Diez casos se estudiaron por el método de avidina-estreptavidina, todos los casos mostraron grados variables de inmunoreactividad. En todos los casos se pudo observar inmunoreactividad en las células mioepiteliales, las cuales se encontraban entre las células ductales malignas y la membrana basal; estas células mostraron características individuales diferentes de caso, caracterizadas por vacuolización y fragmentación en algunas de ellas (Figura 1).

El C-Erb-2 marcó en 4 casos, siendo con mayor intensidad en las lesiones tipo comedo y cribiforme. La oncoproteína C-Erb-2 se evidenció con marcaje de membrana citoplasmática en 4 casos, con mayor intensidad hacia las porciones basales. No se observó marcaje nuclear ni citoplasmático en el anticuerpo utilizado (Figura 2).

El estudio inmunohistoquímico de las proteínas relacionadas con el ciclo celular, se



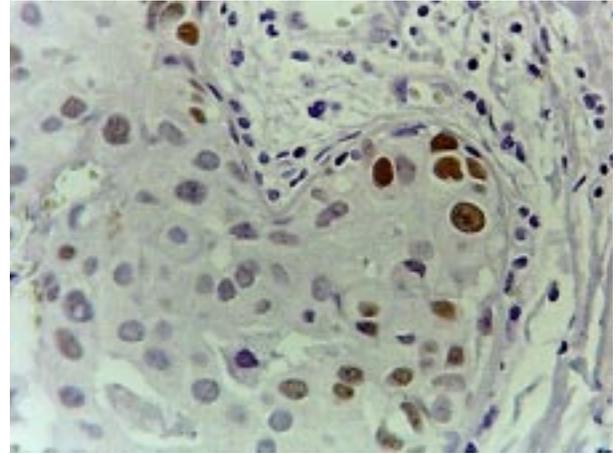
**Figura 1.** Coloración para la determinación de actina.



**Figura 2.** Coloración para la determinación de C-Erb-2.

demonstró en dos casos, con inmunorreactividad en menos de un 25 % en un caso y entre un 25 % y 50 % en el otro. En ninguno de los anticuerpos utilizados para P53, C-Erb-2 y receptores de estrógenos se evidenció reactividad con elementos mesenquimáticos (Figura 3).

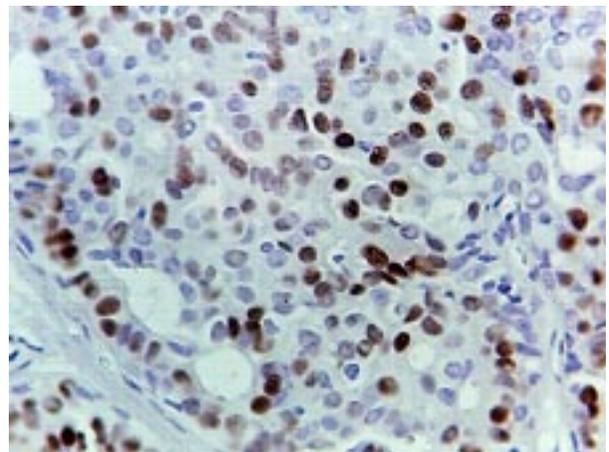
El P53 marcó en 2 casos, los cuales se



**Figura 3.** Coloración para la determinación de P53.

correspondieron con la variedad tipo comedo. La actina, marcó las células mioepiteliales de la membrana basal en todos los casos, confirmando que se correspondían a lesiones *in situ*.

Los receptores de estrógenos marcaron en 4 casos: inversamente proporcional con el grado nuclear. El C-Erb-2 marcó en 4 casos, siendo con mayor intensidad en las lesiones tipo comedo y cribiforme (Figura 4).



**Figura 4.** Coloración para la determinación de receptores estrogénicos.

**Cuadro 1.** Resultados de los estudios de inmunohistoquímica en siete casos estudiados.

Nº		C-Erb-2	Estrógeno	Actina	P53
1	Cribiforme	+++	-	Células mioepiteliales	-
2	Comedo	-	+	Células mioepiteliales	-
3	Comedo	-	-	Células mioepiteliales	++
4	Sólido	+	+++	Células mioepiteliales	-
5	Comedo	-	++	Células mioepiteliales	-
6	Comedo	+++	+	Células mioepiteliales	-
7	Micropapilar	+	-	Células mioepiteliales	-

## DISCUSIÓN

El incremento en el diagnóstico de carcinoma *in situ* de la mama ha provocado un aumento significativo de los reportes mundiales sobre su historia natural, variedades patológicas y su tratamiento<sup>(22)</sup>. La *National Cancer Database* informa que las lesiones *in situ* correspondieron a un 7 % de todos los cánceres mamarios diagnosticados en el año 1985; un decenio después, este número se ha duplicado a un 14 %, y cabe esperar que esta tendencia proseguirá<sup>(18,19,22)</sup>. Se dice que las lesiones *in situ* representan aproximadamente, de un 12 % a un 15 % de todos los casos de carcinoma de mama y se corresponden a un 20 % a 40 % de las lesiones detectadas mamográficamente<sup>(1,2)</sup>.

En el análisis realizado en el presente trabajo la frecuencia del carcinoma *in situ* se correspondió a un 0,58 %, muy por debajo a lo reportado a nivel de la literatura mundial y aun más bajo de lo reportado en 2 series realizadas anteriormente en nuestro centro que correspondieron a 1,98 % y 1,16 % respectivamente<sup>(7,8)</sup>, en estos estudios paradójicamente se pronosticó que en los trabajos ulteriores que se realizarían en nuestro centro esta frecuencia aumentaría por la implementación del programa nacional de pesquisa, definitivamente la misma debe ser revisada ya que objetivamente no está

cumpliendo con las metas propuestas.

La edad promedio en los diferentes trabajos<sup>(1,2,7,8)</sup> se encuentran entre 45 y 54 años, nuestro promedio de edad fue de 42 años, más bajo que el promedio estándar. El grupo etario más frecuente estuvo comprendido entre 30 y 45 años y en el grupo entre 45 y 60 años con un 27 % cada uno.

La mama más afectada fue la derecha en 10 casos y la izquierda en 5 casos (75 % y 25 %), con la misma frecuencia reportada por Couthino y col.<sup>(7)</sup>.

Ninguna paciente tenía antecedentes de cáncer de mama en la familia y sólo una tomó terapia de reemplazo hormonal por 4 años, antes del diagnóstico.

En cuanto al estado menstrual de las quince pacientes 75 % eran premenopáusicas y un 25 % posmenopáusicas, es decir, hay más pacientes premenopáusicas afectadas<sup>(9)</sup>. Se está viendo cada vez diagnósticos más tempranos en cuanto a la edad.

Nuestras pacientes consultaron en un 60 % de los casos por presentar nódulos palpables y en un 13 % por tener eczema del pezón del lado afectado, lo que nos lleva a concluir que la mayoría tenía síntomas al momento del

diagnóstico, lo cual no es lo reportado en la literatura revisada<sup>(1-3,6)</sup>, donde la mayoría de las pacientes se diagnosticaron por pesquisa mamográfica con lesiones no palpables, correspondiendo la mayoría de las veces a microcalcificaciones de sospecha, lo cual, no ocurrió de esta manera en nuestro centro, estos hallazgos son similares a los reportados a los estudios realizados en nuestra Institución, donde con anterioridad se diagnosticaron con masa palpable las lesiones en un 90,5 % y 85,7 % respectivamente<sup>(7,8)</sup>.

Los hallazgos mamográficos se correspondieron con 40 % de microcalcificaciones de sospecha, dos de estas pacientes tenían lesiones no palpables de la mama y se correspondieron con la literatura revisada donde la mayoría de las lesiones se expresan mamográficamente con microcalcificaciones<sup>(1-3,6)</sup>.

En la reunión de consenso de carcinoma *in situ* de la mama de abril del 1999<sup>(9)</sup> se discutieron los métodos diagnósticos, ninguno fue considerado mejor que la mamografía, pero se habló del uso promisorio en un futuro de la resonancia magnética nuclear y la mamografía digital.

Otro método diagnóstico implementado cada vez más es el ecosonograma mamario, el cual, se realizó en 7 pacientes de los quince evaluados, reportando en un 20 % nódulos sólidos de características de sospecha, en otro 20 % se diagnosticó condición fibroquística y, en un paciente, una lesión cicatricial (posoperada). En nuestro centro se utiliza el ecosonograma mamario como un método complementario a la mamografía y, es considerado muy valioso en pacientes jóvenes con mamas radiológicamente densas donde, la mamografía presenta limitaciones<sup>(4)</sup>.

En relación al diagnóstico realizado mediante la PAAF, este fue positivo en 4 de los casos, no se realizó en 10 pacientes y, fue inadecuado en un 20 % de las pacientes; actualmente es un estudio que se realiza en forma rutinaria en

nuestra consulta. Si la paciente tiene una masa palpable en la mama y ya se presenta con sus estudios imagenológicos, la PAAF sigue siendo de gran utilidad, cuando es bien realizada. A su vez, es económica y tiene poca morbilidad. Actualmente se realiza un estudio sobre la misma, en nuestro hospital, en el Servicio de Patología Mamaria, con lo cual, podremos conocer, en nuestro medio, su sensibilidad, especificidad, para compararla con la reportada en la literatura mundial (sensibilidad 95,7 %, especificidad 97,1 %, valor predictivo de 95,7 %)<sup>(23)</sup>.

En nuestra serie se realizaron biopsias por corte congelado en 7 pacientes, las cuales, fueron reportadas como positivas para carcinoma *in situ* en 1 caso, 4 como positivas solamente, 2 fueron diferidas, en 3 casos no se realizaron por ser lesiones no palpables que se expresaron como microcalcificaciones. En 4 pacientes, presentaban biopsias previas a su ingreso y, una paciente fue intervenida quirúrgicamente con diagnóstico de fibroadenoma de la mama, sin realizar biopsia por corte congelado. En nuestro centro, se realizan en mayor proporción biopsias preoperatorias ya que, presentan enormes beneficios, como lo son el menor tiempo anestésico, la paciente va mejor informada sobre el procedimiento quirúrgico al cual va a ser sometida y para el equipo quirúrgico constituye un apoyo para la toma racional de decisiones.

Se debe mencionar el papel de la biopsia por estereotaxia<sup>(2)</sup>, la cual debe ser el primer paso cuando nos encontramos con lesiones no palpables y, teniendo en cuenta, la alta incidencia de carcinoma invasor o *in situ* coexistente en presencia de un resultado en la biopsia de hiperplasia ductal con atipias. No debemos olvidar la importancia de la biopsia radioguiada en nuestro medio, ya sea por idiosincrasia, condiciones socioeconómicas, etc.

El promedio de tamaño tumoral para nuestras pacientes es de 2 cm, el cual es menor al reportado por las series realizadas en nuestro hospital anteriormente<sup>(7,8)</sup>.

Se debe hacer notar que el tamaño tumoral es un factor muy importante a la hora de decidir la conducta quirúrgica y, al igual que los márgenes de resección, son señalados por todos los autores<sup>(1-5)</sup>.

En cuanto a los tipos histológicos más frecuentes, todas las lesiones fueron ductales *in situ*, no hubo casos reportados como lobulillares, ya conocemos que la verdadera incidencia carcinoma lobulillar *in situ* es difícil de conocer porque su diagnóstico es incidental al no tener expresión clínica ni mamográfica<sup>(11)</sup>.

De la variedad ductal el tipo comedo fue el más frecuente con un 46 % de los casos, seguido por el tipo cribiforme con un 27 %, lo cual, se corresponde con toda la literatura consultada<sup>(10,11)</sup>, debemos mencionar que no contamos con un factor muy importante, el grado nuclear, ya que éste no se considera en nuestros reportes de anatomía patológica, pero su valor está establecido ampliamente, así como también la necrosis tumoral<sup>(12)</sup>.

En nuestra serie no hubo reportes de las piezas quirúrgicas de multicentricidad, ni tampoco hubo bilateralidad, los cuales, han sido reportados como de un 30 % a 40 % y de un 50 % a 90 % en las lesiones lobulillares *in situ*<sup>(10)</sup>.

En cuanto al tratamiento de las lesiones *in situ*, se considera el tratamiento estándar la mastectomía<sup>(20)</sup>. Sin embargo, actualmente el fin del tratamiento de las mismas es la conservación mamaria, realizándolo con criterios bien definidos y mediante una evaluación multidisciplinaria<sup>(9)</sup>.

En nuestro centro se han realizado procedimientos conservadores de la mama en 9 pacientes y tratamiento no conservador en 5 pacientes, no se realizó ningún procedimiento en una paciente, la cual llegó operada de una mamoplastia reductora teniendo como hallazgo incidental la lesión.

Se trataron con radioterapia 3 pacientes, las

cuales habían recibido tratamiento conservador de la mama, una con disección axilar. Se trataron con radioterapia y tamoxifeno 2 pacientes, las cuales habían recibido tratamiento conservador de la mama y, 4 recibieron solo tamoxifeno, 2 de las cuales se habían tratado con mastectomías radicales modificadas, 6 pacientes no recibieron tratamiento luego de la cirugía. Se realizaron un total de 6 disecciones axilares todas fueron libres de neoplasia.

En la reunión de consenso de carcinoma *in situ* de la mama<sup>(9)</sup>, se establecieron las pautas para la realización de una mastectomía como tratamiento:

1. Lesiones muy extensas en donde no se pueden establecer márgenes adecuados.
2. Multicentricidad.
3. Contraindicaciones absolutas para recibir radioterapia en la mama.
4. Imposibilidad de obtener resultado cosmético aceptable.
5. Imposibilidad de cumplimiento adecuado del tratamiento por razones socioeconómicas.

La reconstrucción debe ser ofrecida a todas las pacientes, en nuestro trabajo se realizó en 3 pacientes, todas inmediatamente después de la mastectomía. Sin embargo, la mayoría de las pacientes con carcinoma ductal *in situ* de la mama son candidatas para conservación mamaria.

Otro aspecto controversial en el manejo del carcinoma *in situ* de la mama es el uso de la radioterapia posterior a la cirugía. En el protocolo NSABP-B17 se enfatiza que el tamaño tumoral, el estado de los márgenes y el tipo histológico representan las características más importantes para la decisión de aplicar radioterapia; de la misma forma, señalan la relación del grado histológico con el tipo comedo<sup>(6)</sup>.

La disección axilar no es requerida en el

tratamiento de estos pacientes<sup>(18,19)</sup>. En el momento de realizar una mastectomía, algunos ganglios son removidos incidentalmente pero no se debe hacer una disección intencional. El ganglio centinela se encuentra considerado en distintos protocolos de trabajo; pero no ha sido admitido aún su uso rutinario en esta patología.

Estos pacientes no tienen indicación de quimioterapia sistémica pero sí se ha demostrado que la adición de tamoxifeno a dosis de 20 mg al día, por 5 años, en pacientes con tratamiento conservador más radioterapia, disminuye la incidencia de recurrencias invasivas locales<sup>(9)</sup>. El estudio NSABP P-01, el mayor estudio publicado hasta la fecha en su tipo, puso de manifiesto que el tamoxifeno reduce el riesgo de presentar carcinoma de mama, tanto invasor como no invasor en un 40 %. Estos hallazgos fueron confirmados en el estudio NSAB P24<sup>(22,25)</sup>. Los efectos adversos del tamoxifeno han desencadenado un gran interés debido a la aparición de nuevos agentes que tienen efecto antiestrogénico a nivel, tanto del tejido mamario como del uterino, conservando el efecto beneficioso de los estrógenos sobre la densidad mineral ósea y el aparato cardio-vascular. Este grupo de compuestos se ha denominado moduladores selectivos de los receptores de estrógeno (SERM), de los cuales, el mejor estudiado es el raloxifeno<sup>(18,19)</sup>.

Nuestros pacientes se trataron de acuerdo a los criterios implementados al momento de realizarlos y los cuales, han evolucionado a través del tiempo de manera clara hacia la conservación mamaria y a la no-utilización de la disección axilar, lo cual refleja el mayor conocimiento de la biología de estas lesiones<sup>(15,17,21,22)</sup>.

No hubo recurrencias ni muertes durante el seguimiento de nuestras pacientes, por tanto la sobrevida global libre de enfermedad fue de un 100 %. Nuestro seguimiento promedio fue de 42 meses.

Se han descrito a su vez factores predictivos

como el índice pronóstico de Van Nuys para clasificar a los pacientes y someterlos a tratamiento<sup>(2)</sup>. Muchos grupos han presentado su experiencia con marcadores biológicos para predecir la recurrencia local<sup>(9,13,14)</sup>. Se han probado varios marcadores como los receptores de estrógeno y progesterona para decidir la aplicación del tamoxifeno, el BCL 2 el Ki 67, P53 y el C-Erb-2 Neu nos pueden ayudar a predecir recurrencias e incluso, se ha demostrado que la combinación de P53, Ki 67 y marcadores de angiogénesis tienen un valor predictivo mayor. Hay estudios que demuestran una relación entre las lesiones de alto grado y la expresión de ciertos factores biológicos asociados a peor pronóstico, la sobreexpresión del C-Erb-2 Neu pareciera solo ocurrir cuando hay lesiones *in situ* de alto grado<sup>(24)</sup>. Actualmente estos datos no influyen sobre la decisión terapéutica, pero sin embargo, se piensa en un futuro nos pudieran ayudar a decidir entre tratar una paciente con radioterapia o no.

Hubo marcaje positivo para actina en todos los casos evaluados, la cual sirve para identificar con seguridad las células mioepiteliales. Esto es muy importante ya que su discontinuidad en algún segmento, el cual no haya sido visualizado claramente en el estudio con coloración de hematoxilina-eosina, sugiere que nos encontramos en presencia de una lesión que sobrepasó la membrana basal. Los receptores estrogénicos fueron positivos en 4 casos, lo cual se correspondió en una forma inversamente proporcional con el grado nuclear. El C-Erb-2 Neu sólo se hizo positivo en los tipos histológicos más agresivos. El P53 se identificó sólo en 2 casos, sin embargo, su mutación no siempre significa invasión, ya que se puede ver en lesiones premalignas. Finalmente, el análisis pareciera indicar que las lesiones de alto grado tuvieron una expresión de marcadores biológicos característicos, y que la misma fuera paralela con su comportamiento clínico, lo cual, se pudiera traducir en su uso para la toma de

decisiones terapéuticas.

Los marcadores biológicos se pueden utilizar para predecir la recurrencia, progresión e invasión, respuesta a la terapia aplicada y además aportan datos para el diagnóstico de la lesión, esto da soporte al concepto de que el potencial invasor se puede establecer en etapas *in situ*.

En cuanto al seguimiento se recomienda:

- a. Fomentar el autoexamen mamario.
- b. Mamografía bilateral anual.
- c. La primera mamografía se debe realizar a los 6 meses luego de completado el tratamiento.
- d. Examen clínico cada 6 meses, durante los primeros 2 años, luego anualmente.
- e. No está indicado realizar Rx de tórax, marcadores tumorales ni química sanguínea.

## CONCLUSIONES

1. Los marcadores biológicos tienen cada vez más importancia para la toma de decisiones en el tratamiento de estas pacientes, el cual tiende a ser más conservador y, lo que queda por decidir es a cuales pacientes se les dará radioterapia adyuvante de acuerdo al riesgo que tengan de recurrir localmente.
2. El P-53 y el C-Erb-2 Neu están asociados a lesiones de alto grado y la expresión de estos marcadores es paralela al grado nuclear, lo cual se traduce en peor pronóstico y por tanto se debe considerar tratamiento adyuvante en estas pacientes.
3. Las células mioepiteliales, que reaccionan al marcador biológico actina, confirman el diagnóstico de carcinoma *in situ*; ya que como sabemos, el epitelio mamario es difícil de evaluar en su totalidad, en ocasiones, por

lo complejo de este, donde se pueden pasar inadvertidos focos de microinvasión, razón por la cual es importante el marcaje ya que la pérdida de la laminina focal sugiere una disrupción de la membrana basal lo cual se traduce en una lesión invasora.

4. La valoración de los receptores de estrógenos por inmunohistoquímica confirma que los subtipos más diferenciados contienen más receptores de estrógenos que los pobremente diferenciados lo cual habla a favor de mejor pronóstico y su presencia es inversamente proporcional con el grado nuclear.
5. Los marcadores biológicos se deben utilizar en los carcinomas *in situ* ya que nos pueden ayudar a predecir las recurrencias, progresión en invasión y la respuesta que estas lesiones tendrán a la terapia adyuvante. El método radiológico más efectivo para su diagnóstico es la mamografía.
5. Al realizar el diagnóstico histológico se deben acotar puntos importantes como el grado nuclear, necrosis, tamaño tumoral y márgenes, para decidir la conducta.
6. El tratamiento debe ser individualizado y decidido por un equipo multidisciplinario donde esté incluida la paciente.
7. Se deben implementar métodos de pesquisa más efectivos para aumentar el porcentaje de carcinoma *in situ* de mama diagnosticados mamográficamente y no por lesiones palpables.
8. Las mastectomías se usarán sólo en pacientes seleccionadas y la disección axilar definitivamente no está establecida como parte del tratamiento de esta patología.
9. Se realizará reconstrucción inmediata a todas las pacientes que así lo deseen o que el resultado cosmético no sea el adecuado luego del tratamiento.

## REFERENCIAS

1. Weng EY, Juillard GJ, Parker RG, Chang HR, Gornbein JA. Outcomes and factors impacting local recurrence of ductal carcinoma in situ. *Cancer* 2000; 88:7:1643-1649.
2. Winchester D, Juillard R. Diagnoses and treatment of the ductal in situ carcinoma of the breast. *J Clin Oncol* 2000;50:184-200.
3. Hetelekidis S, Collins L, Silver B, Manola J, Gelman R, Cooper A, et al. Predictors of local recurrence following excision alone for ductal carcinoma in situ. *Cancer* 1999;85:(2)427-31.
4. Hernández G, Bernardello E, Aristomedeo PJ. Cáncer de mama. En: Hernández G, Bernardello E, Pinotti J, editores. *Cáncer de mama*. 1ª edición. Caracas: Editorial Mc Graw Hill Interamericana; 1998.p.537-545.
5. Kestin LL, Goldstein NS, Lacerna MD, Balasubramaniam M, Martinez AA, Rebner M, et al. Factors associated with local recurrence of mammographically detected ductal carcinoma in situ in patients given breast-conserving therapy. *Cancer* 2000;88(3)596-607.
6. 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 the National Surgical Adjuvant Breast and Bowel Project B-17. *J Clin Oncol* 1998;16:441-452.
7. Coutinho R, Snijder L, Perfetti W, Rivero D. Carcinoma ductal in situ de la mama. *Acta Oncol Venez* 1988;21(1):20-26.
8. Di Giampietro L, Moreno L, Pérez R, et al. Carcinoma mamario in situ HOPM 1975 al 1991. *Rev Venez Oncol* 1994;16:296-299.
9. Schwartz GF, Solin LJ, Olivotto IA, Ernster VL, Pressman PI. Consensus Conference on the Classification of Ductal Carcinoma of the Breast. *Cancer* 2000;88(4):946-954.
10. Berger D, Newman LA, Kuerer HM. Carcinoma of the breast. *The MD Anderson Surgical Oncology Handbook*. Little Brown; 1999.p.12-38.
11. Mirza NQ, Vlastos Georges, Meric F, et al. Ductal carcinoma in-situ: Long-term results of breast-conserving therapy. *Ann Surg Oncol* 2000;7(9):656-664.
12. Schwartz GF, Solin LJ, I A, et al. Consent conference in the classification pathology of the carcinoma ductal in situ. *The Breast* 1997;17:946-954.
13. Bur ME, Zimarowski MJ, Schnitt SJ, Baker S, Lew R. Estrogen receptor immunohistochemistry in carcinoma in situ of the breast. *Cancer* 1992; 69(5): 1174-1181.
14. Henning K, Berndt A, Katenkamp D, Kosmehl H. Loss of laminin-5 in the epithelium-stroma interface: An immunohistochemical marker of malignancy in epithelial lesions of the breast. *Histopathology* 1999;34(4):305-309.
15. Vicini FA, Kestin L, Goldstein NS, Chen PY, Pettinga J, Frazier RC, Martinez AA. Impact of young age on outcome in patients with ductal carcinoma-in-situ Treated with breast-conserving therapy. *J Clin Oncol* 2000;18(2):296-306.
16. Harris AL. Her-2: The making of Herceptin, a revolutionary treatment for breast cancer. *N Engl J Med* 1999; 340(6):486-487.
17. 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 randomized phase III trial 10853 on behalf of the EORTC Breast Cancer Cooperative Group and EORTC Radiotherapy Group. *The Lancet* 2000;355:528-533.
18. Kestin L, Smith R. Carcinoma in situ the breast detected monographic, treatment and results. *Ann Surg* 2000;3:29-35.
19. Perez C. Carcinoma ductal in situ. *Breast Diseases* 1998;1:127-129.
20. David P, Winchester M, Stephen F, et al. Breast cancer. *Sem Surg Oncol* 1996;12(5):279-280.
21. Wulfschuhle JD, McLean K C, Pawletz CP, et al. Molecular analysis of the lesions premalignant and in situ the breast. *Am J Pathol* 2001;1(10):1205-1215.
22. Jatoi I, Borgen P, Grant T, et al. Treatment of carcinoma of the breast. *Clin Surg N Am* 1999;5:965-990.
23. Hernández G, Marín E. Carcinoma intraepitelial de la glándula mamaria. En: Hernández G, editor. *Avances en Mastología*. 1ª edición. Santiago de Chile: Editorial Universitaria S.A.; 1992.p.165-176.
24. Katan R, Kardinal CG. Expression of biological markers in carcinoma in situ of the breast. *Arch Pathol Lab Med* 2000;3:128-131.
25. Fisher B, Dignam J, Wolmark N, Wickerham DL, Fisher ER, Mamounas E, et al. Tamoxifen in treatment of intraductal breast cancer: National Surgical Adjuvant Breast and Bowel Project B-24 randomised controlled trial. *Bernard Fisher. Lancet* 1999; 353(9169):1993-2000.