

138 **Mercedes Febles Borges**
Margalida Vicens Vidal
María José Bermúdez Gutiérrez
Ester Amengual Real
Joan Torrecabota Pagès

Servicio de Obstetricia y Ginecología. Hospital Universitario Son Dureta. Palma de Mallorca. Islas Baleares. España.

Correspondencia:

Dra. M. Febles Borges.
Capitán Salom, 2, Esc. E, 2.º A. 07004 Palma de Mallorca.
Islas Baleares. España.
Correo electrónico: mfeblesb@hotmail.com

Fecha de recepción: 22/8/2006.

Aceptado para su publicación: 12/12/2006.

Casuística del carcinoma intraductal de mama en el Hospital Universitario Son Dureta

Casuistry of ductal carcinoma in situ of the breast in the Son Dureta University Hospital

RESUMEN

Objetivo: Analizar la incidencia y las formas de presentación clínica del carcinoma intraductal de mama, las características patológicas de las lesiones, las formas de tratamiento utilizadas y la evolución de la enfermedad.

Sujetos y método: Estudio descriptivo retrospectivo de 83 casos con diagnóstico anatomopatológico de carcinoma ductal in situ (CDIS), recogidos entre el 1 de enero de 1990 y el 31 de diciembre de 2004 en el Hospital Universitario Son Dureta (HUSD).

Resultados: El CDIS representa el 3,5% del total de los cánceres de mama diagnosticados en el HUSD en los últimos 15 años. La edad más frecuente en el diagnóstico es de 50-64 años. El 72% de las lesiones se detectó mamográficamente. Se realizó una mastectomía simple en el 57% de los casos, y una cirugía conservadora en el 37%. La tasa de recidiva es del 4% y la de supervivencia, a día de hoy, del 100%.

Conclusiones: Gracias a la mamografía como método de cribado, diagnosticamos tumores de tamaños muy reducidos. La afección de los

márgenes quirúrgicos es un factor importante para la valoración de la cirugía conservadora y la determinación del riesgo de recidiva. La mastectomía simple consigue una curación de casi el 100%, aunque el tratamiento conservador es de elección en el CDIS.

PALABRAS CLAVE

Carcinoma intraductal de mama. Mamografía de cribado. Márgenes de resección. Mastectomía simple.

ABSTRACT

Objective: To determine the incidence rates and clinical presentation of ductal carcinoma in situ of the breast, as well as its pathologic characteristics, the forms of treatment used, and outcomes.

Subjects and method: We performed a retrospective study with review of 83 consecutive patients with a histopathological diagnosis of ductal carcinoma in situ (DCIS) of the breast from January 1st, 1990 to December 31st, 2004 in the Son Dureta University Hospital in Palma, Majorca.

Results: Breast DCIS accounted for 3.5% of all breast carcinomas identified in our hospital in the previous 15 years. The most frequent age at diagnosis ranged from 50 to 64 years. Seventy-two percent of the lesions were detected by mammography. Total mastectomy was performed in 57% of the patients, and treatment with breast preservation was carried out in 37%. The recurrence rate was 4%, with an overall survival rate of 100%.

Conclusions: Screening mammography identifies very small cancers. Involvement of the surgical margins is a determining factor for local treatment of breast cancer and is an accurate predictor of risk of recurrence. Disease-free survival is almost 100% in patients undergoing mastectomy, although the preferred therapy in cases of DCIS is local treatment with breast conservation.

KEY WORDS

Ductal carcinoma in situ of the breast. Screening mammography. Surgical margins. Simple mastectomy

INTRODUCCIÓN

El interés por el estudio del carcinoma intraductal de mama ha aumentado considerablemente, debido al incremento en su detección como consecuencia del cribado poblacional realizado mediante mamografía.

El carcinoma intraductal se caracteriza por la proliferación de células epiteliales malignas en la unidad terminal ductoalveolar, que permanecen confinadas en su interior sin que haya evidencia de invasión microscópica del estroma por fuera de la membrana basal. Por tanto, al ser lesiones no infiltrantes, no presentan capacidad metastásica. Esta característica plantea que la exéresis quirúrgica de la lesión pueda tener, en teoría, un carácter curativo, lo que abre un amplio debate sobre el manejo y el tratamiento quirúrgico y complementario más adecuado.

En este artículo mostraremos la experiencia clínica y patológica de los carcinomas intraductales re-

cogidos en nuestro hospital durante los últimos 15 años. Analizaremos la incidencia y las formas de presentación clínica, así como el manejo terapéutico y la evolución de la enfermedad.

SUJETOS Y MÉTODO

Se revisaron más de doscientas historias clínicas de pacientes que estaban codificadas con el diagnóstico de carcinoma ductal in situ (CDIS) entre el 1 de enero de 1990 y el 31 de diciembre de 2004 en el Hospital Universitario Son Dureta. Sin embargo, sólo 83 casos fueron finalmente seleccionados. En la mayoría de los casos rechazados, la anatomía patológica reveló la presencia de focos de microinvación estromal. En otros casos, las pacientes no completaron el tratamiento en nuestro servicio, o bien el diagnóstico se había realizado en otro centro y no pudimos acceder al informe histológico.

Se recogieron para su estudio los datos demográficos (edad y antecedentes), clínicos (síntomatología, método diagnóstico y tratamiento) y de seguimiento (recidivas y fecha y estado de la paciente en el último control).

Se realizó un estudio descriptivo retrospectivo mediante la revisión de las historias clínicas, y para el manejo de los datos se introdujo la información en el programa Filemaker Pro 5.5.

Se describieron los casos resumiendo las variables cualitativas con porcentajes, y la variable cuantitativa «meses de seguimiento» con la media y la desviación estándar.

RESULTADOS

La incidencia del carcinoma intraductal corresponde en nuestra serie al 3,5% (83 de 2.365) del total de los cánceres de mama diagnosticados en nuestro hospital. En la figura 1 se representa la distribución de los casos según los años en el momento del diagnóstico.

La edad mínima al diagnóstico fue de 30 años y la máxima de 77. El 57% (47 de 83) de las pacientes tenían edades comprendidas entre 50 y 64 años, que coincide con la franja de edad en la que se realiza el cribado poblacional (Programa de Detección Precoz de Cáncer de Mama [PDPCM]).

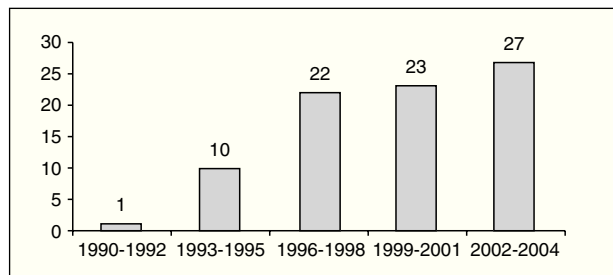


Figura 1. Distribución de casos según los años del diagnóstico.

Tabla 1 Características de las pacientes

	n	Porcentaje
Antecedentes personales	20	24
Antecedentes familiares	11	13
Antecedentes ginecológicos		
Menarquia precoz	10	12
Menopausia tardía	10	12
Lactancia		
Materna	32	38,5
Artificial	19	23
Nulípara	12	14
No sabe/no contesta	20	24
Cáncer previo		
Cáncer de cérvix	3	4
Cáncer de mama	3	4
Cáncer de colon	1	1
Cáncer de vejiga	1	1
Osteosarcoma	1	1

En este estudio consideramos como antecedentes personales relevantes la cirugía mamaria previa, y como antecedentes familiares de interés la existencia de un familiar de primer grado (madre, hermana o hija) con carcinoma de mama o de ovario. Recogimos, además, el diagnóstico previo de cualquier tipo de cáncer en la paciente, y si dieron o no lactancia materna al menos durante 4 meses. En cuanto a los antecedentes ginecológicos, consideramos que una menarquia es precoz cuando aparece a los 10 años o antes, y menopausia tardía a partir de los 53 años. Los resultados se presentan en la tabla 1.

En cuanto a la forma de presentación clínica, en 62 casos (72%) las pacientes estaban asintomáticas y presentaron alguna imagen sospechosa en la mamografía, más frecuentemente microcalcificaciones. El resto (23 de 83) presentó lesiones sintomáticas (fig. 2).

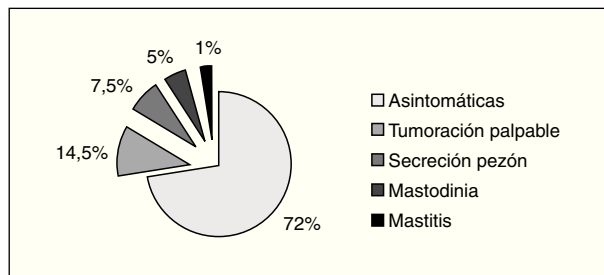


Figura 2. Formas de presentación clínica del carcinoma ductal in situ.

Se realizaron para el diagnóstico un total de 62 biopsias con arpón (75%), aunque en muchos casos estas intervenciones fueron también terapéuticas, ya que en la mayoría de los casos, al estar las pacientes asintomáticas, las lesiones no eran palpables. En las lesiones palpables se realizaron 16 tumorectomías (19%) y 5 biopsias (6%), de las que 4 fueron intraoperatorias y en un caso biopsia Trucut®.

El tratamiento quirúrgico definitivo se realizó en una sola intervención en el 22% (18 de 83) de los casos. En el resto, el 78% (65 de 83) de los casos, se realizaron al menos 2 intervenciones quirúrgicas. En muchos de estos casos la afección de los márgenes obligó a realizar la nueva cirugía, pero en muchos otros, a pesar de tener márgenes libres, fue la paciente quien decidió someterse a una cirugía más radical, por miedo o por evitar la radioterapia. En definitiva, se realizó cirugía conservadora en 31 casos (37%), y de éstos, 21 pacientes recibieron radioterapia adicional. En el 57% de los casos (n = 47) se hicieron mastectomías simples, y en 5 casos (6%) se realizó un vaciamiento axilar, sin evidencia de metástasis en ninguno de ellos (fig. 3).

Los márgenes de resección estaban afectados en 42 casos de 80 (52,5%) en la primera intervención quirúrgica, lo que obligó a realizar una nueva intervención. En 31 de los 42 casos se realizó como segunda intervención una mastectomía, y el resto optó por la ampliación de la tumorectomía previa. Para la valoración de los márgenes excluimos a 3 pacientes, en las que se realizó como primera intervención una mastectomía tras el diagnóstico por biopsia intraoperatoria o Trucut®, por lo que no pudo realizarse dicha valoración.

El grado histológico más frecuente fue el G3, con ausencia de diferenciación celular o presencia de fo-

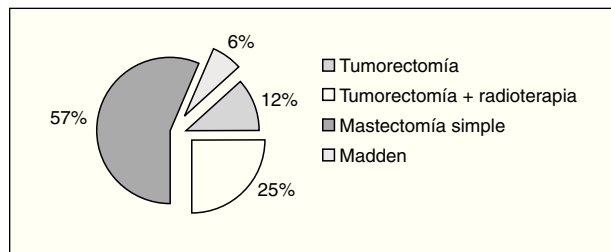


Figura 3. Distribución de casos según el tratamiento realizado.

cos de necrosis, hallado en 48 de los 83 casos (58%). Dieciséis casos presentaron grado nuclear 2 (19%) y 19 casos un grado nuclear 1 (23%). En cuanto al tamaño tumoral, 64 tumores medían 2,5 cm o menos, y 19 más de 2,5 cm.

El seguimiento medio de las pacientes (media \pm desviación estándar) fue de 85 ± 48 meses.

Se detectó un total de 3 recidivas en los 83 casos (4%): una recidiva local, una regional y una a distancia.

La paciente con recidiva local presentó una imagen estrellada en una mamografía de control 4 años después de la cirugía conservadora sin radioterapia, correspondiente a un carcinoma intraductal de gran tamaño tumoral, aunque de bajo grado nuclear, y con márgenes de resección libres. La reextirpación evidenció un carcinoma intraductal, y la paciente ha presentado normalidad mamográfica 2 años después.

La recidiva regional apareció en una paciente mastectomizada 3 años antes por un carcinoma intraductal de alto grado nuclear. Tras la autoexploración de una adenopatía axilar en el mismo lado, la biopsia confirmó la infiltración por carcinoma de alto grado nuclear. Se realizó un vaciamiento axilar y se obtuvieron 3 ganglios afectados de los 5 aislados. El estudio de extensión fue negativo y la paciente está libre de enfermedad 2 años después.

El último caso es el de una paciente con cáncer de cérvix, diagnosticada de carcinoma intraductal de alto grado nuclear 5 años después del primer diagnóstico. Se realizó una tumorectomía, cuyos márgenes de resección estaban parcialmente afectados, y recibió radioterapia adicional. Tres años después, aparecieron metástasis en el hilio pulmonar, y el análisis con citoqueratinas reveló que eran positivas para mama. La paciente inició tratamiento quimioterápico, que redujo las adenopatías hiliares, y sigue los controles de su enfermedad desde hace 4 años.

Consideramos una supervivencia a día de hoy del 100%, puesto que hemos registrado solamente una muerte por una enfermedad intercurrente.

DISCUSIÓN

La incidencia del carcinoma intraductal de mama ha ido en progresivo aumento como consecuencia del cribado poblacional realizado mediante mamografía¹. En nuestra serie, la aparición de casos aumenta a partir del año 1999, coincidiendo con la puesta en marcha en Mallorca del PDPCM.

La mamografía de cribado diagnostica tumores con tamaños muy reducidos², que pasan inadvertidos a la palpación mamaria, y el diagnóstico de estas lesiones no palpables es el que plantea una mayor complejidad. En estos casos, la localización de la lesión requiere un marcado preoperatorio mediante control mamográfico, y la confirmación de la extirpación de la lesión mediante radiografía de la pieza quirúrgica³. Aun así, será sólo el estudio final de todos los márgenes de la pieza en el material fijado y parafinado el que nos establecerá el diagnóstico definitivo del estado de los márgenes de resección. En nuestro estudio, para el diagnóstico de dichas lesiones, hemos realizado en todos los casos una biopsia guiada con arpón. Conseguir que la biopsia sea a la vez diagnóstica y terapéutica depende fundamentalmente de realizar una amplia resección de la zona para obtener márgenes libres y, a ser posible, en una sola pieza, puesto que la valoración de los márgenes es muy dificultosa cuando la pieza quirúrgica está fragmentada.

En cuanto al tratamiento, podemos decir que en nuestra serie fue a partir del año 1995 cuando se comenzaron a protocolizar los tratamientos quirúrgicos, tras las recomendaciones dadas en la 2.^a Reunión de Consenso de la European Organisation for Research and Treatment of Cancer (EORTC), celebrada en septiembre de 1991⁴.

El vaciamiento axilar sistemático no está indicado en el tratamiento del carcinoma intraductal, ya que la incidencia de metástasis axilares publicada en distintas series es prácticamente nula^{5,6}. En 5 de nuestros casos se realizó un vaciamiento axilar. Cuatro de ellos se realizaron antes de 1995. En el único caso registrado después de ese año la indicación fue la correcta, pero en la hoja operatoria consta que en la exploración

142 axilar se palparon varias adenopatías y se decidió realizarlo. En todos estos casos, la anatomía patológica confirmó la ausencia de metástasis en los ganglios.

La radioterapia es imprescindible como tratamiento complementario a la cirugía conservadora, ya que disminuye el riesgo de recidiva en un 50% o más⁷. Diversos ensayos clínicos aleatorizados han demostrado que la irradiación de la mama tras la escisión con márgenes libres de un CDIS disminuye los índices de recurrencia sin afectar la supervivencia global⁸. En nuestra serie, sólo en 21 casos de los 31 a los que se les realizó tratamiento conservador, se aplicó radioterapia adyuvante. En los 10 casos restantes, la paciente optó por el seguimiento clínico, a pesar de contar en varios casos con márgenes libres pero inadecuados.

Un ensayo publicado por el Nacional Surgical Adjuvant Breast Project B-24 (NSABP B-24), demostró además los beneficios del tamoxifeno en mujeres con CDIS tras cirugía conservadora y radioterapia⁹. El análisis retrospectivo de la expresión de receptores estrogénicos demostró que el tamoxifeno es beneficioso, en términos de reducción de riesgo tanto de cáncer de mama ipsilateral como contralateral, en las pacientes con receptores hormonales positivos¹⁰.

En la actualidad, el índice pronóstico más aceptado en relación con las recidivas es el denominado «índice de Van Nuys», diseñado por Silverstein et al^{11,12}, el cual conlleva también la toma de decisiones terapéuticas. Este índice se obtiene valorando el tamaño tumoral, el grado histológico de la lesión y el estado de los márgenes de resección. En los casos de buen pronóstico se propone la tumorectomía, en los de pronóstico intermedio se añade a la exéresis la radioterapia, y en los casos de mal pronóstico se propone la mastectomía simple.

La mayoría de las recidivas del carcinoma intraductal de mama se produce después de la cirugía conservadora, y los márgenes de resección escasos son la principal causa de recidiva en la mayoría de los estudios publicados¹³. Aproximadamente, el 50% de las recidivas ocurre durante los primeros 5 años, la mayoría de ellas como carcinomas intraductales de alto grado, y las restantes entre los 5 y los 10 años de seguimiento¹⁴. En las lesiones tratadas con cirugía y radioterapia, el índice de recidiva a los 10 años oscila entre el 4 y el 7% si los márgenes son negativos, mientras que alcanza el 29% cuando los márgenes son positivos¹⁵. Sin embargo, la definición

de un margen negativo no está claramente establecida en estos casos. Hay un consenso global de que los márgenes superiores a 10 mm son claramente negativos, y que los menores de 1 mm son inadecuados, pero no así para los márgenes intermedios. Como ya se ha descrito en el apartado de resultados, en 2 casos de nuestra serie observamos recidiva del CDIS tras cirugía conservadora. Uno de los casos era un tumor de bajo grado nuclear con márgenes libres tras la tumorectomía, que no recibió radioterapia adicional. En el otro caso, el tumor era de alto grado nuclear con márgenes de resección focalmente afectados, que recibió radioterapia adicional. En ambos casos la recidiva apareció en los primeros 5 años.

La incidencia de recidivas del carcinoma intraductal después de la mastectomía oscila en la literatura médica entre el 3 y el 7% a los 5 años¹³. Estas recidivas pueden ser locales, regionales o a distancia, y deberse a la presencia de tejido mamario residual posmastectomía, a partir del cual puede originarse un carcinoma, o a la presencia de focos de microinvasión que no han sido detectados en el momento del diagnóstico en carcinomas intraductales de gran tamaño¹⁶. En nuestra serie, tal como hemos descrito en el apartado de resultados, sólo en un caso se observó una infiltración por carcinoma en una adenopatía axilar 3 años después de la mastectomía. El tumor primario medía más de 2,5 cm.

La incidencia de carcinoma contralateral en pacientes con CDIS oscila entre el 0,6 y el 6%¹⁷. Un estudio indica un riesgo relativo de cáncer contralateral 3 veces mayor en pacientes con carcinoma intraductal, que es del 60% durante el primer año de seguimiento¹⁷. Nosotros hemos registrado la aparición de carcinoma contralateral en 5 casos (6%), 2 de los cuales fueron carcinomas intraductales, y 3 carcinomas ductales infiltrantes. Sólo un caso se diagnosticó durante el primer año de seguimiento, el resto fue diagnosticado más de 3 años después del primer diagnóstico.

Por último, cabe concluir que el manejo de esta enfermedad hace recomendable un trabajo multidisciplinario bien coordinado, que pasará idealmente por la creación de unidades de patología mamaria. Además, puesto que las opciones de tratamiento disponibles son complejas y variadas, la elección final debe ser el resultado de un consenso entre el médico y su paciente.

BIBLIOGRAFÍA

1. Silverstein MJ. Ductal carcinoma in situ of breast: a surgeon's disease. *Ann Surg Oncol*. 1999;6:802-10.
2. Rodríguez-Escudero FJ, Herruzo AJ. Controversias en ginecología oncológica. Madrid: Proyecto Sur de Ediciones; 1998. p. 157-68.
3. Lagios MD. Pathologic procedures for mammographically detected ductal carcinoma in situ. En: Silverstein MJ, editor. Ductal carcinoma in situ of the breast. Baltimore: Williams & Wilkins Co.; 1997. p. 189-93.
4. Van Dongen JA, Holland R, Meterse JL. Ductal carcinoma in situ of the breast; second EORTC Consensus meeting. *Eur J Cancer*. 1992;28:626-9.
5. Silverstein MJ, Gierson ED, Waisman JR. Axillary lymph node dissection for t1a breast carcinoma. Is it indicated? *Cancer*. 1994;73:664-7.
6. Morrow M. Surgical overview of the treatment of ductal carcinoma in situ. En: Silverstein MJ, editor. Ductal carcinoma in situ of the breast. Baltimore: Williams & Wilkins Co.; 1997. p. 473.
7. Schnitt SJ, Hayman J, Gelman R. A prospective study of conservative surgery alone in the treatment of selected patients with stage I breast cancer. *Cancer*. 1996;77:1094-100.
8. Julián JP, Bjiker N, Fentiman IS. 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.
9. Fisher B, Dignam J, Wolmark N. Tamoxifen in treatment of intraductal breast cancer: National Surgical Breast and Bowel Project B-24, randomized controlled trial. *Lancet*. 1999;353:1993-2000.
10. Allred D, Bryant J, Land S. Estrogen receptor expression as a predictive marker of the effectiveness of tamoxifen in the treatment of DCIS: findings from NSABP Protocol B-24 [abstract 30]. 25th Annual San Antonio Breast Cancer Symposium 2002.
11. Silverstein MJ, Lagios MD, Craig PH. A prognostic index for ductal carcinoma in situ of the breast. *Cancer*. 1996;77:2267-74.
12. Boland GP, Chan KC, Knox WF, Roberts SA, Bundred NJ. Value of the Van Nuys prognostic index in prediction of recurrence of ductal carcinoma in situ after breast-conserving surgery. *Br J Surg*. 2003;90:426-32.
13. Lagios MD. Duct carcinoma in situ: biological implications for clinical practice. *Semin Oncol*. 1996;23:6-11.
14. Lagios MD, Margolin FR, Westdahl PR, Rose MR. Mammographically detected duct carcinoma in situ. Frequency of local recurrences following tylectomy and prognostic effect of nuclear grade on local recurrence. *Cancer*. 1989;63:619-24.
15. Fowble B. The results of conservative surgery and radiation for mammographically detected ductal carcinoma in situ. *Breast J*. 1997;3:238-41.
16. Silverstein MJ. Van Nuys experience by treatment. En: Silverstein MJ, editor. Ductal carcinoma in situ of the breast. Baltimore: Williams & Wilkins Co.; 1997. p. 443-7.
17. Habel LA, Moe RE, Daling JR, Holte S. Risk of contralateral breast cancer among women with carcinoma in situ of the breast. *Ann Surg*. 1997;225:69-75.