

A. Tubau
M. Lozano
A. González del Alba^a
I. Matanza^b
M^a I. Galarraga^c
M. Romero
A. Calvo

Servicio de Obstetricia y Ginecología. ^aSección de Oncología Médica. ^bServicio de Anatomía Patológica. ^cServicio de Radiodiagnóstico. Hospital Fundació de Manacor. Mallorca.

Correspondencia:

Dr. A. Tubau.
Hospital de Manacor.
Ctra. Manacor-Alcudia, s/n. 07500 Manacor. Mallorca-Balears.
Correo electrónico: albtunnnav@teleline.es

Fecha de recepción: 11/7/01

Aceptado para su publicación: 7/9/01

Controversias en el tratamiento del carcinoma ductal *in situ* de mama: desenlace desafortunado en una paciente de 32 años

4

Controversies in the treatment of in situ ductal breast carcinoma: unfortunate outcome in a 32-years-old patient

A. Tubau, M. Lozano, A. González del Alba, I. Matanza, M^a I. Galarraga, M. Romero, A. Calvo. Controversias en el tratamiento del carcinoma ductal *in situ* de mama: desenlace desafortunado en una paciente de 32 años. *Prog Obstet Ginecol* 2001;44:443-448.

RESUMEN

El cáncer de mama es el cáncer más frecuente en la mujer, con una mayor incidencia en los países desarrollados. La mejoría de las técnicas de imagen ha permitido aumentar el diagnóstico de las formas preinvasivas y, con ello, aumentar la posibilidad de aplicar un tratamiento cada vez más conservador.

Aunque la detección de formas precoces presupone la obtención de mejores resultados, la evolución de estas pacientes no es siempre según lo esperado, por ello en la bibliografía médica se debaten distintos factores, que puedan ser predictivos, para definir el tratamiento a aplicar. A partir de un caso de evolución desfavorable, repasamos los factores con valor pronóstico que se discuten en la bibliografía actual.

PALABRAS CLAVE

Cáncer de mama. Carcinoma ductal "in situ" (CDIS). Tratamiento.

ABSTRACT

Breast cancer is the most frequent neoplasia in the females, with a much higher incidence in developed countries. Preinvasive lesions are now diagnosed earlier due to the improvement of imaging techniques, and thus the possibility of conservative treatments is increasing.

Early detection of neoplasias usually means better treatment results, but the evolution is often unpredictable, so different prediction factors revise in literature debate in order to define adequate treatments.

From a clinical case with unfavorable evolution, we discuss prognostic factors in the literature.

KEY WORDS

Breast cancer. Ductal carcinoma in situ (DCIS). Treatment.

4 INTRODUCCIÓN

El uso de la mamografía en el estudio de la mama nos ha permitido aumentar la detección de procesos neoplásicos en estadios más precoces, Tis o T₁, según la clasificación TNM de la UICC de 1997¹. Con anterioridad al uso de la mamografía, menos de un 5% de los cánceres correspondía a un carcinoma ductal *in situ* (CDIS), mientras que con su utilización, en 1992 en los EE.UU., se diagnosticó un 200% más de CDIS de los esperados, siendo éstos un 30-40% de los cánceres diagnosticados por mamografía².

A pesar de que en la actualidad existe un mayor conocimiento del comportamiento del CDIS, siguen existiendo controversias en torno a cuál es el tratamiento que se debe aplicar, tratando sobre todo de buscar aquellos factores pronósticos que nos permitan realizar un tratamiento conservador con garantías de buenos resultados finales. Presentamos el caso de una paciente con factores de buen pronóstico que, sin embargo, ha presentado una evolución desfavorable.

CASO CLÍNICO

Paciente de 32 años, PARA (1011) parto eutócico a los 28 años, lactancia artificial. Sin antecedentes personales de interés, con una prima hermana fallecida a los 33 años por cáncer de mama (CM) diseminado a sistema nervioso central. Consulta a nuestro servicio en octubre de 1997 por sensación de nódulo en mama derecha. La exploración clínica fue negativa, solicitándose, no obstante, una mamografía por ansiedad de la paciente. En ella se identificó un área de mayor densidad con contornos irregulares y distorsión de la arquitectura en el intercuadrante superior de la mama izquierda próximo a la región retroareolar. Se indicó estudio histológico mediante biopsia con arpón, con resultado de CDIS tipo sólido de bajo grado nuclear y sin necrosis (fig. 1), foco único de 3 mm, con márgenes libres a 2 mm (se realizó ampliación durante la intervención, que resultó no estar afectada, con lo que el margen libre sería mayor). Según el protocolo del servicio se aplicó la puntuación del Van Nuys Prognostic Index³ con resultado de 4. En el comité de tumores y consensuado con la paciente se decidió no realizar tra-

tamiento complementario y efectuar controles periódicos.

A los 11 meses de la cirugía, la paciente acudió a la consulta en la semana 10 de embarazo, a pesar de habersele aconsejado esperar un mínimo de 2 años en buscar un embarazo que ella deseaba. El embarazo transcurrió con normalidad. Durante el mismo, las exploraciones clínicas de la mama fueron normales, así como una ecografía mamaria de control. Se aconsejó alimentación mediante lactancia artificial. La exploración y mamografía realizadas en el posparto (a los 22 meses del diagnóstico) fueron normales.

Tres meses más tarde la paciente acude por una autoexploración mamaria positiva. En la exploración se apreció un nódulo mal delimitado de 15 por 15 mm, en el intercuadrante superior de la mama izquierda a 6 cm de la areola, duro, irregular, sin retracción de piel y no adherido a planos profundos. No se palparon adenopatías axilares ni supraclaviculares. En la mamografía (fig. 2) y la ecografía se confirmó la sospecha neoplásica. Se practicó una biopsia con aguja gruesa de la lesión, que informó de carcinoma ductal infiltrante. El estudio de extensión resultó negativo (analítica, marcadores tumorales, radiografía de tórax, ecografía abdominal y gammagrafía ósea).

En comité de tumores se decidió realizar mastectomía con linfadenectomía al considerar la multicentricidad de los dos procesos presentados. A los 26 meses de la primera intervención se practicó una mastectomía tipo Madden, con resultado de carcinoma ductal invasivo de 20 por 20 mm (pT1c), pobremente diferenciado con grado microscópico de Nottingham 9/9, presencia de invasión vascular y perineural, componente *in situ* tipo cribiforme, componente intraductal extenso < 25%, sin otros focos tumorales multicéntricos y ausencia de infiltración ganglionar (nivel I y II) 0/14. La inmunohistoquímica de receptores hormonales presentó positividad moderada a estrógenos y leve para progesterona. No sobreexpresaba HER-2/neu. Como tratamiento adyuvante se administraron 6 ciclos de quimioterapia, en los días 1-8, cada 28 días: ciclofosfamida, metotrexato y 5-fluoracilo, seguido de hormonoterapia con tamoxifeno 20 mg/día. El seguimiento posterior fue normal hasta los 7 meses de finalizar la quimioterapia, cuando se exploró un nódulo adenopático supraclavicular izquierdo de 4 mm con punción-aspi-

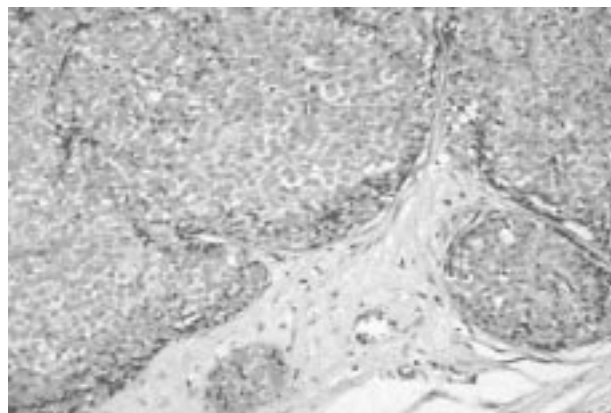
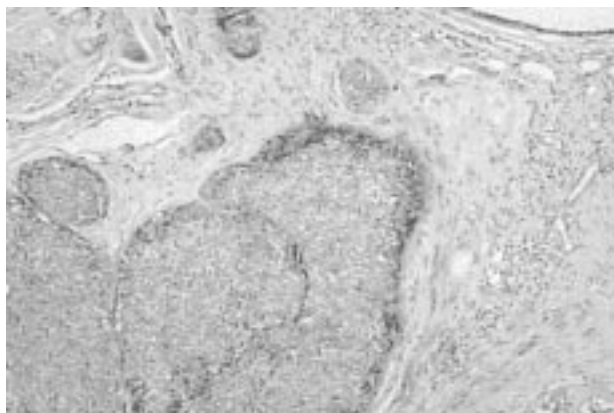


Figura 1. En la figura 1.1 se observa la presencia de proliferación intraductal oclusiva de células relativamente monomorfas, de bajo grado nuclear sin presencia de necrosis (grupo 1 según la clasificación de Van Nuys; hematoxilina-eosina por 5); en la figura 1.2 se observa la misma imagen con mayor aumento (hematoxilina-eosina por 10).

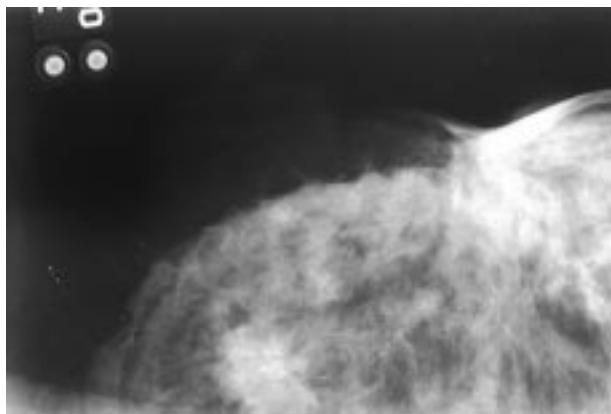
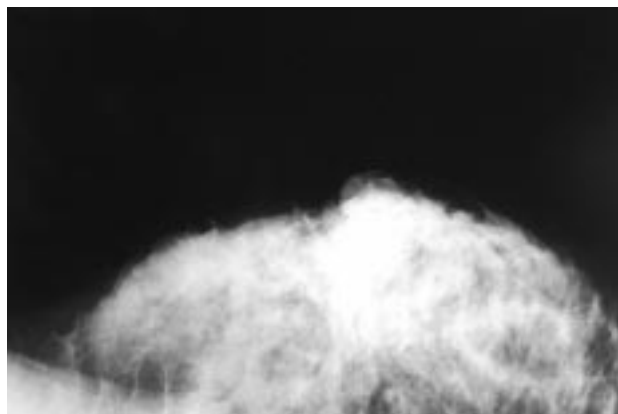


Figura 2. En la figura 2.1 se observa la imagen mamográfica normal de la mama izquierda de la paciente tras el parto. Tres meses después se puede apreciar en la mamografía ampliada de la lesión, en la figura 2.2 una imagen de nódulo espiculado de bordes mal definidos con microcalcificaciones irregulares en su interior altamente sugestiva de carcinoma como posteriormente se comprobó mediante biopsia.

ración con aguja fina (PAAF) positiva para recidiva de CM. En la actualidad, la paciente está en curso de tratamiento con epirrubicina y taxol, posteriormente se realizará castración química con análogos de la hormona liberadora de gonadotropina (GnRH).

DISCUSIÓN

El CM es el cáncer más frecuente en la mujer y presenta una mayor incidencia en los países desarrollados. En los EE.UU. se calcula que una de cada 8 mujeres presentará CM⁶, mientras que en España,

aunque los datos no pertenecen a todas las comunidades, se calcula que afectará a una de cada 14⁵. En nuestro país es la primera causa de muerte entre las mujeres de 35 a 70 años, mientras que en los EE.UU. actualmente es la segunda, por detrás del cáncer de pulmón, y se esperan 40.200 muertes por CM en el año 2001^{6,7}.

El CDIS es una de las posibles formas de presentación del CM. Se trata de un tumor maligno en fase preinvasiva, que no presenta capacidad de diseminación sistémica. Histológicamente, se caracteriza por presentar una proliferación de células epiteliales en el interior de los conductos galactóforos, sin que

Tabla 1 Clasificación de los CDIS según Van Nuys Prognostic Index

Puntuación	1	2	3
Tamaño tumoral	Inferior o igual a 15 mm	Entre 16 y 40 mm	Mayor a 41 mm
Márgenes libres	Mayor o igual a 10 mm	Entre 1 y 9 mm	Menor de 1 mm
Clasificación histológica	Bajo grado sin necrosis	Bajo grado con necrosis	Alto grado

Puntuación 3 o 4: escisión local; puntuación entre 5 y 7: escisión local + radioterapia; puntuación 8 o 9: mastectomía simple.

CDIS: carcinoma ductal *in situ*.

haya afectación del estroma, quedando la lesión limitada por la membrana basal. Su presentación es muy heterogénea, en lo referente al tipo histológico (*clinging*, micropapilar, sólido, comedocarcinoma)^{8,9} y puede afectar a cualquier segmento del sistema ductolobulillar, incluido el pezón (enfermedad de Paget)¹⁰. Casi siempre afecta una sola unidad ductal (unicéntrico), pero con frecuencia lo hace a distintos focos de una misma unidad (multifocalidad)¹¹. Holland et al¹² demuestran cómo 118 de 119 pacientes diagnosticadas de CDIS presentaban la lesión circunscrita en un solo segmento, aunque podían presentar una distribución discontinua con zonas alternas de epitelio normal.

El CDIS normalmente se detecta tras realizar una biopsia dirigida de una lesión mamográfica no palpable y de forma más ocasional, en relación con clínica evidente (lesión palpable, telorrea, eccema en el pezón asociado a enfermedad de Paget). El uso de la mamografía ha permitido un aumento en el diagnóstico de CDIS², llegando a corresponder a un 15-20% de todos los CM¹³. La imagen mamográfica más frecuente es la presencia de microcalcificaciones: calcificaciones menores de 1 mm, agrupadas ($n > 5$), de morfología lineal, curvilínea o ramificada y aspecto pleomórfico, aunque también puede asociarse con otras presentaciones radiológicas.

El hecho que el CDIS sea una lesión preinvasiva, que no afecta al estroma (sin diseminación sistémica) y que suela presentar una distribución unicéntrica hace que la exéresis completa permita una curación teóricamente posible¹¹. Pero precisamente la controversia está en saber qué cirugía aplicar en el tratamiento del CDIS.

En la actualidad, los tratamientos aceptados para el CDIS son tres: mastectomía simple, exéresis de la lesión más radioterapia (RT) o bien exéresis sola.

La aplicación de una mastectomía permite conseguir una curación cercana al 100%, pero parece contradictorio que en el tratamiento de un CDIS no se

intente seguir la misma tendencia actual, de realizar un tratamiento cada vez más conservador, como en el carcinoma invasivo. Se sabe que la aplicación de un tratamiento conservador con o sin RT, conlleva el riesgo de dejar enfermedad residual. Así Bijker et al¹⁴ presentan un 16% de recidivas locales a los 5 años en pacientes tratadas con cirugía conservadora, siendo casi el 50% de ellas un carcinoma invasivo, resultados similares a los de Fisher et al¹⁵ con una recidiva alrededor del 40% de carcinoma invasivo. Se ha llevado a cabo distintos estudios en los que se concluye que el uso de la RT tras la exéresis local disminuye la incidencia de recidivas en el CDIS^{15,16}. Silverstein et al¹¹, como otros autores¹⁴, consideran que es primordial la realización de una cirugía con un amplio margen de seguridad ya que cuando los márgenes son cercanos (< 1 mm) el uso de la RT mejora la aparición de recidivas, pero incluso así, ésta aparece en un 30% de las pacientes. Sin embargo, si el margen obtenido es suficientemente amplio (> 10 mm), no sería preciso el uso de RT y reseñan que los márgenes son un buen factor pronóstico para determinar el riesgo de recidiva, y que incluso podría considerarse como factor único en la valoración de la administración de RT, a falta de más estudios.

En nuestro caso, hemos aplicado la clasificación de Van Nuys³, en la que se relaciona un posible tratamiento en función de la valoración de: el tipo histológico, los márgenes libres de enfermedad y el tamaño de la lesión (tabla 1), con la que hemos obtenido una puntuación de cuatro, que nos ha permitido aplicar un tratamiento conservador, considerado insuficiente por algunos autores^{9,15}. Este tratamiento, a la postre, podría parecer insuficiente en nuestra paciente, si bien existe la duda de que se trate de un proceso independiente del anterior, ya que se produce en un punto distante de la lesión inicial, con un componente de CDIS con histología distinta.

Otro punto que cabe destacar en nuestra paciente es la presencia de un embarazo a los 11 meses de la cirugía inicial. La mayoría de médicos aconsejan a las pacientes con CM en edad fértil que eviten un embarazo hasta pasados 2 años del diagnóstico, período en el que existe mayor riesgo de presentar una recidiva. A pesar de ello, no parece existir ninguna base biológica que lo demuestre, pues el riesgo de recidiva, aunque menor, sigue existiendo tras los 2 años¹⁷. Sin embargo, sí es cierto que la valoración clínica y mamográfica de la mama durante el embarazo se ve dificultada y puede favorecer la demora del diagnóstico. Destacar que durante el embarazo puede realizarse con seguridad una mamografía con o sin protección, y que la ecografía es de gran ayuda en el estudio durante el mismo¹⁷.

La relación entre CM y embarazo sigue siendo controvertida. Albrektsen et al¹⁸ consideran que el embarazo presenta un efecto protector a largo plazo del CM, pero que inicialmente el embarazo se sigue de un período de mayor riesgo para CM duradero de unos 3 a 15 años, y posteriormente disminuye de forma progresiva.

A pesar de que, en nuestro caso, el embarazo haya o no podido modificar el curso de la enfermedad, el tratamiento radical o conservador a realizar en las pacientes con diagnóstico de CDIS, debería tener en cuenta que la mastectomía presenta una curación cercana al 100% y que la decisión de realizar un tratamiento conservador con o sin RT debe buscar valores cercanos al mismo porcentaje.

Por ello, se siguen buscando nuevos factores predictivos que permitan realizar una valoración adecuada en cada paciente. Bijker et al¹⁴ consideran que, además de los márgenes, que sería uno de los factores más importantes, el tipo histológico presenta relación directa con el riesgo de recidiva para

CDIS y no en cambio para la recidiva del carcinoma invasivo. Así, las formas pobremente diferenciadas presentan peor pronóstico, mientras que el tipo *clin-ging* estaría justificado que fuese considerado una entidad distinta que sólo precisaría escisión local sin RT. A su vez, encuentran dos factores con valor pronóstico adicional: el diagnóstico por presencia de clínica y la edad de las pacientes por debajo de 40 años. También Goldstein et al¹⁹ plantean la posibilidad de realizar una cirugía más agresiva en las pacientes jóvenes, ya que observan que éstas presentan un mayor riesgo de recidiva, apuntando como factores el intentar una cirugía más estética, que conlleva realizar una exéresis menor, y el hecho de que estas pacientes presentan con mayor frecuencia lesiones con necrosis y alto grado histológico.

Si bien es cierto que una cirugía radical hubiera evitado la recidiva local de un carcinoma invasor, también es factible pensar que hubiera detectado la presencia de un carcinoma ya presente pero no detectable clínica ni radiológicamente, detectado en un 2-3% por algunos autores^{14,20}. Hemos realizado un tratamiento conservador en un CDIS, con el soporte de una puntuación de Van Nuys baja; sin embargo, la evolución del proceso ha sido desfavorable. Incluso la recidiva en forma de un carcinoma invasivo pobremente diferenciado, a pesar de tener receptores hormonales positivos y no sobreexpresar HER-2/neu, ha evolucionado hacia la diseminación de forma precoz. Quizá el factor de riesgo más determinante en nuestro caso haya sido la edad¹⁴ y, por ello, quizás la paciente se hubiese beneficiado de una mastectomía¹⁹, pero lo cierto es que la evolución de los procesos es a veces inesperada. Una esperanza en el control de estas pacientes podría ser el uso del tamoxifeno²¹⁻²³, a pesar de que también aquí existen datos contradictorios que no corroboran el beneficio de su uso²⁴.

BIBLIOGRAFÍA

1. Union Internationale Contre le Cancer, 1997. Atlas TNM de los tumores, 1998; 123-130.
2. Emster VL, Barclay J, Kerlikowske K, Grady D, Henderson IC. Incidence of and treatment for ductal carcinoma in situ of the breast. JAMA 1996; 275: 913-918.
3. Silverstein MJ, Poller DN, Waisman JR, Colburn WJ, Barth A, Gierson ED et al. Prognostic classification of breast ductal carcinoma in situ. Lancet 1995; 345: 1154-1157.
4. Feuer EJ, Wun LM, Boring CC. The lifetime risk of developing breast cancer. J Nat Cancer Ins 1993; 85: 892-897.

- 8 5. Cáncer en España. Ministerio de Sanidad y Consumo, 1993; 141-143.
6. Ries LA, Eisner MP, Kosary CL. SEER Cancer Statistics Review, 1973-1997. Bethesda: National Cancer Institute, 2000.
7. Yancik R, Wesley M, Ries LA, Havlik R, Edwards B, Yates J. Effect of Age and Comorbidity in Postmenopausal Breast Cancer Patients Aged 55 Years and Older. JAMA 2001; 285: 885-892.
8. Palacios J, Alameda F, Conangla M, González-Palacios F, Suárez A. Anatomía patológica y citología en ginecología oncológica. Granada: SEGO, 1999; 131-162.
9. Grases PJ, Tresserra F, Fabregas R. Carcinoma ductal in situ de la mama. Prog Obstet Ginecol 1999; 42: 201-215.
10. Shingleton HM, Fowler WC Jr, Jordan JA, Lawrence WD. Oncología ginecológica. México: Mc Graw-Hill Interamericana, 1998; 285-297.
11. Silverstein MJ, Lagios M, Groshen S, Waisman J, Lewinsky B, Martino S et al. The Influence of Margin Width on Local Control of Ductal Carcinoma in Situ of the Breast. N Engl J Med 1999; 340: 1455-1461.
12. Holland R, Hendriks J, Verbeek A, Mravunac M, Schuurmans Stekhoven JH. Extent, distribution, and mammographic/histological correlations of breast ductal carcinoma in situ. Lancet 1990; 335: 519-522.
13. Schnitt SJ, Silen W, Sadowsky NL, Connolly JL, Harris JR. Ductal carcinoma in situ (intraductal carcinoma) of the breast. N Engl J Med 1988; 318: 898-903.
14. Bijker N, Peterse J, Duchateau L, Julien JP, Fentiman I, Duval Ch et al. Risk factors for recurrence and metastasis after breast conserving therapy for CDIS: analysis of European Organization for Research and Treatment of Cancer Trials 10853. J Clin Oncol 2001; 19: 2263-2271.
15. Fisher B, Dignam J, Wolmark N. Lumpectomy and radiation therapy for the treatment of intraductal breast cancer: findings from National Surgical Adjuvant Breast and Bowel Project B-17. J Clin Oncol 1998; 16: 441-452.
16. Julien JP, Bijker N, Fentiman I, Peterse J, Delledonne V, Rouanet P et al. Radiotherapy in breast-conserving treatment for ductal carcinoma in situ: first results of the EORTC randomised phase III trial 10853. Lancet 2000; 355: 528-533.
17. Moore H, Foster R. Breast cancer and pregnancy. Semin Oncol 2000; 27: 646-653.
18. Albrektsen G, Heuch I, Kvale G. The short-term and long-term effect of a pregnancy on breast cancer risk: a prospective study of 802457 parous norwegian women. Br J Cancer 1995; 72: 480-484.
19. Goldstein NS, Vicini FA, Kestin LL, Thomas M. Differences in the pathologic features of ductal carcinoma in situ of the breast based on patient age. Cancer 2000; 88: 2553-2560.
20. Fisher ER, Constantino J, Fisher B, Palekar AS, Redmond C, Mamounas E. Pathologic findings from the National Surgical Adjuvant Breast Project (NSABP) protocol B-17: intraductal carcinoma (ductal carcinoma in situ). The National Surgical Adjuvant Breast and Bowel Project Collaborating Investigators. Cancer 1995; 75: 1310-1319.
21. Fisher B, Constantino J, Wickerham DL, Redmond CK, Kavanah M, Cronin WN et al. Tamoxifen for prevention of breast cancer: report of the National Surgical adjuvant breast and bowel project P-1. J Natl Cancer Inst 1998; 90: 1371-1388.
22. 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. Lancet 1999; 353: 1993-2000.
23. Documento de consenso de quimioprevención del cáncer de mama. Sección de prevención del Cáncer Ginecológico de la SEGO, 28 de febrero de 2000.
24. Veronesi U, Maisonneuve P, Costa A, Sacchini V, Maltoni C et al. Prevention of breast cancer with tamoxifen: preliminary findings from the Italian randomised trial among hysterectomised women. Lancet 1998; 352: 93-97.