

HOSPITAL CLÍNICO UNIVERSITARIO. VALENCIA
SERVICIO DE CIRUGÍA.
INSTITUTO VALENCIANO DE ONCOLOGÍA

Carcinoma ductal *in situ*: puesta al día de algunos aspectos controvertidos

MILLET SERRANO, A.; CANET, A.; BOLUMAR, I.; FUSTER, C.; LLOPIS, F.; GIMENEZ, J. y VAZQUEZ, C.

RESUMEN

El carcinoma ductal *in situ* (CDIS) mamario se diagnostica cada vez con mayor frecuencia. Su pronóstico es favorable. Se define como aquella lesión constituida por células neoplásicas procedentes del epitelio ductal mamario que no han atravesado la membrana basal. Abarca un grupo muy heterogéneo de tumores histológicamente distintos. Los factores pronósticos de más valor en la actualidad son la talla tumoral, la afectación de los márgenes de resección y algunos factores de tipo histológico (existencia o no de comedonecrosis, grado nuclear). Las opciones terapéuticas disponibles en la actualidad son la mastectomía simple y la tumorectomía amplia seguida o no esta última de RT. No es necesario realizar vaciamiento axilar. Aunque la tumorectomía con RT presenta tasas de recidiva local (RL) más altas, la mastectomía de rescate es muy efectiva. Los CDIS se benefician de la administración de tamoxifeno. La mastectomía de rescate es el tratamiento de elección de las RL.

Palabras clave: Carcinoma ductal *in situ*, historia natural, factores de riesgo, tratamientos, recidiva local.

SUMMARY

Ductal carcinoma *in situ* of the breast (DCIS) is becoming a very frequent finding. It's prognostic is favorable. It is defined as the proliferation of neoplastic ductal cells that do not cross the basal membrane. DCIS represents a heterogeneous group of cancers that are different pathologic entities. The most valuable prognostic factors at the present moment are tumoral size, adequacy of nonaffected margins and some pathologic factors as comedo histology and nuclear grade III. The therapeutical options available are mastectomy or tumorectomy followed or not this latter by radiotherapy (RT) -. It is not necessary to perform an axillary lymph node dissection. Mastectomy presents a lower risk of local recurrence (LR) than conservative treatments with or without RT. Small tumors with low nuclear grade resected with wide free margins could be treated with excision alone. Tamoxifen has proved to benefit women with DCIS reducing ipsilateral LR and contralateral breast events. The most accepted treatment of salvage of LR is mastectomy.

Key Words: Ductal carcinoma *in situ* of the breast, natural history, prognostic factors, treatment, local recurrence.

Correspondencia:

Antonio Millet Serrano
Servicio de Obstetricia y Ginecología
Hospital Clínico Universitario de Valencia
Av. Blasco Ibañez 17
46010 Valencia.

INTRODUCCION

El carcinoma ductal *in situ* (CDIS) de mama se diagnostica cada vez con mayor frecuencia debido a la difusión de los programas de cribado mamográfico. Su pronóstico es muy favorable.

Su tratamiento tradicional ha sido la mastectomía; sin embargo, el éxito de tratamientos quirúrgicos conservadores de tumores infiltrantes con estadiajes tempranos planteó la posibilidad de realizar cirugías menos agresivas asociando, o no, radioterapia (RT).

Un dato importante en su manejo es que el 50% de los CDIS que recaen tras un primer tratamiento lo hacen en forma infiltrante. Esto explica el gran interés que suscita la determinación de factores pronósticos - tanto histológicos como clínicos - de recidiva local (RL).

Actualmente, el objetivo de numerosos estudios es determinar qué pacientes con CDIS podrían ser tratadas mediante cirugía conservadora sin necesidad de RT sin ver por ello aumentado el riesgo de padecer RL.

DEFINICION, INCIDENCIA Y FORMAS DE PRESENTACION

El CDIS se define histológicamente como aquella lesión constituida por células neoplásicas procedentes del epitelio ductal mamario que no han atravesado la membrana basal y, por tanto, no han penetrado en el estroma que rodea dichos ductos (1). Sin embargo, algunas pacientes con CDIS - no más del 1% según algunos (2), hasta el 13% según otros (3) - presentan pequeños focos de microinvasión estromal (CDImic).

Esta baja frecuencia hace que dispongamos de pocos datos sobre el comportamiento biológico de los CDImic lo que dificulta la toma de decisiones quirúrgicas - en especial en lo que respecta a la axila - (3,4,5).

En general se acepta que si el tamaño del componente invasor no supera 1 mm, la historia natural será similar a la del CDIS debiéndose tratar de forma similar. En caso de que el componente infiltrante supere este tamaño el tumor será tratado como infiltrante.

A lo largo de la década de los 70 el CDIS era una enfermedad poco frecuente no representando más del 2 % de los casos de cáncer mamario (6) y se manifestaba generalmente en forma de nódulo o telorragia.

En la década de los 80 se extienden los programas mamográficos de diagnóstico precoz y

mejoran técnicamente los equipos. Por otra parte, se desarrolla la técnica de biopsia estereotaxia.

Todo esto contribuye al incremento en la detección del CDIS: de 1983 a 1992 aumenta entre 0,3 y 18% según los grupos de edad estudiados (7). En la actualidad representa el 15-30 % del total de cánceres mamarios (8,9,10) y el 40% de los tumores diagnosticados mamográficamente (11).

La forma de presentación más frecuente es la detección de grupos de microcalcificaciones (mcf) en las mamografías de pacientes por otra parte asintomáticas (11).

HISTORIA NATURAL

Tanto el aumento en la incidencia del CDIS como el amplio abanico de posibilidades terapéuticas existentes en la actualidad centran la atención, cada vez más, en torno a la historia natural de estos tumores (12).

La mayoría de los datos de los que se dispone provienen de series antiguas en las que se clasificaron como benignas unas lesiones que, con el tiempo, se revisaron y reclasificaron como CDIS.

En una de estas series, el seguimiento de 10 pacientes durante 10 años mostró que el 39% de los CDIS se transformaron en infiltrantes (13); en otra serie de 28 pacientes seguidas durante 30 años, el riesgo de desarrollar una neoplasia infiltrante en la misma zona de la mama se multiplicó por 9 respecto a la de un grupo control (14).

Se acepta que los CDIS deberán sufrir una serie de alteraciones genéticas para transformarse en tumores invasores (15). En general, los CDIS de bajo grado darán lugar a tumores infiltrantes bien diferenciados. El número de mutaciones necesarias para la génesis de un CDIS o un tumor invasor se desconoce. La hiperplasia ductal y la hiperplasia ductal atípica podrían interpretarse como el resultado de alteraciones genéticas iniciales que, de seguir adelante, darían lugar a CDIS. (15,16).

Aunque los CDIS pueden ser heterogéneos en su estructura, generalmente son biológica y citológicamente homogéneos (17,18,19,20). Es-

Estudios de pérdida de heterocigosidad parecen confirmar esta hipótesis (21,22). Así, las mismas alteraciones genéticas que permiten la proliferación epitelial intraductal definen las características del tumor invasor; estas alteraciones genéticas se mantienen estables a lo largo del proceso de invasión y metastatización condicionando probablemente la evolución clínica de la paciente (16).

ANATOMIA PATOLOGICA

Es importante señalar desde el principio que el término CDIS abarca un grupo muy heterogéneo de tumores histológicamente distintos.

Probablemente, como hemos señalado anteriormente, las características histológicas de cada CDIS condicionarán su evolución posterior y su potencial invasor (16).

Se han utilizado numerosas clasificaciones para intentar caracterizar a los CDIS. Algunas están basadas en las características arquitecturales del tumor y valoran la presencia o ausencia de comedonecrosis - zonas de necrosis en la luz de los ductos con depósitos de microcalcificaciones (MCF) -; otros subtipos diferentes del comedocarcinoma son: papilar, micropapilar, cribriforme y sólido.

Otras clasificaciones están basadas en el grado nuclear y valoran el tamaño del núcleo, la presencia o ausencia de nucleolos, el pleomorfismo, el patrón de distribución de la cromatina y el número de mitosis (23, 24). (tabla 1)

se ha hecho un esfuerzo para llegar a un consenso en este campo.

Se ha propuesto la clasificación de estas pacientes en 3 grupos:

Grupo I: Ausencia de comedonecrosis y grado nuclear bajo.

Grupo II: Presencia de comedonecrosis y grado nuclear bajo.

Grupo III: Grado nuclear alto independientemente de la presencia o ausencia de comedonecrosis.

Esta clasificación permite establecer riesgos distintos de recidiva local tras cuadrantectomía + RT-: grupo I, 4%; grupo II, 11%; grupo III, 26,5% (25). Por otra parte, se ha demostrado que facilita una concordancia razonablemente alta entre distintos grupos de patólogos (26).

Reuniones de consenso recientes (27) han detallado los requisitos que exige el manejo de la pieza:

El cirujano debe orientar la pieza de manera inteligible para el patólogo.

Se deben comparar las radiografías de la pieza con las preoperatorias.

Las superficies de la pieza deberán teñirse para valorar los márgenes correctamente.

En estas reuniones se determinó la información que debe proporcionar el patólogo: grado

| Características nucleares | Alto Grado | Intermedio | Bajo Grado |
|---------------------------|------------|--------------|----------------|
| Diámetro del núcleo | > 2.5 - 3 | 2 - 2.5 | < 2 |
| Pleomorfismo | Prominente | Más uniforme | Ausente |
| Cromatina | Vesicular | Irregular | Difusa |
| Nucleolos | Prominente | Pequeño | Ausente |
| Mitosis | Frecuentes | Infrecuente | Poco frecuente |

Tabla I: Clasificación anatopatológica de los carcinomas ductales in situ. Sistemas de clasificación según grado nuclear. (Lagos et al).

La existencia de varias clasificaciones basadas en criterios anatomopatológicos dificulta el acuerdo en la estrategia terapéutica por lo que

nuclear, presencia o ausencia de comedonecrosis, polarización, talla y arquitectura tumoral, estado de los márgenes, presencia de microcal-

cificaciones que sobrepasen o no los márgenes del tumor.

PATOLOGÍA MOLECULAR

Algunas características moleculares de los CDIS están empezando a ser utilizadas para intentar determinar la evolución tumoral.

Se ha demostrado la presencia de receptores estrogénicos (RE) en el 60% de los CDIS (28).

Extrapolando datos extraídos del estudio de tumores infiltrantes se acepta que algo menos de la mitad de los CDIS son hormonosensibles.

Estudios realizados con modelos animales muestran que los CDIS con RE positivos responden - aumentando sus niveles de proliferación - a la administración de estrógenos. Existe evidencia de que los tumores de tipo comedocarcinoma son estrógeno independientes en mayor medida que el resto (29).

Se ha demostrado que existe cierta correlación entre la actividad proliferativa tumoral - citometría de flujo- y la evolución clínica. Otros marcadores que podrían predecir la evolución de los CDIS son la ploidía tumoral y el análisis de inestabilidad de microsátélites; el primero de ellos informa sobre el número de copias cromosómicas y el segundo sobre la integridad de los sistemas de reparación del DNA.

Algunos estudios dividen los CDIS en dos grupos: los CDIS "puros" y los CDIS asociados a componente infiltrante. En general la citometría de flujo y la ploidía tumoral son similares en los dos grupos. El grado de atipia tumoral se correlaciona con la aneuploidía.

Todos estos datos sugieren que las alteraciones del DNA celular ocurren tempranamente. Como ya habíamos señalado en el apartado de Historia Natural, los CDIS de bajo grado dan, con mayor frecuencia, lugar a tumores invasores menos agresivos y viceversa (30, 31, 32, 33, 34, 35, 36).

Por último, se han estudiado algunos marcadores genéticos intentando correlacionar su presencia o ausencia con el pronóstico de los CDIS.

El oncogen Her-2/neu puede sobreexpresarse en casi la mitad de los CDIS (37). En los CDIS

cribiformes y micropapilares la sobreexpresión de Her-2/neu es menos frecuente. Por el contrario, en el caso de los CDIS tipo comedo asociados a componente infiltrante, la frecuencia de sobreexpresión de Her-2/neu es sensiblemente más alta (38). Esto sugiere que la sobreexpresión del oncogen es un fenómeno genético temprano en la progresión tumoral y se asocia a los subtipos más agresivos de CDIS.

La mutación del gen supresor p53 es muy rara en los CDIS de baja agresividad pero se encuentra con cierta frecuencia en los CDIS de gran tamaño y alto grado. En estos últimos casos, se asocia a sobreexpresión de Her-2/neu. En general, se asocia también a ausencia RE, altos índices proliferativos y escasa diferenciación (39).

Los estudios moleculares se correlacionan con los histológicos; el 75% de los CDIS tipo comedo carecen de RE, sobreexpresan Her-2/neu y p53 y muestran altos índices proliferativos. Estas características sólo las expresan el 3% de los papilares y menos del 1% de los cribiformes. Los subtipos micropapilar y sólido no se correlacionan específicamente con ninguna característica molecular (40,41).

FACTORES PRONÓSTICOS

La elección del tratamiento quirúrgico adecuado depende de la existencia o no de algunos factores pronósticos; estos serán predictivos de la eficacia de las distintas modalidades terapéuticas.

El estudio patológico de la pieza es esencial para determinar algunos de estos factores:

Talla tumoral: se acepta que aquellas lesiones de mayor tamaño (>25 mm) tienen una mayor probabilidad de presentar focos de microinvasión (42,43).

Factores histológicos: la combinación de comedonecrosis y grado nuclear III predice una tasa de RL del 20% a los 8 años tras tratamiento conservador frente al 5% en el resto de tumores (44). Sin embargo, tras 10 años de seguimiento las tasas de RL del grupo con lesiones de alto grado y comedonecrosis por un lado y las del resto de los tumores por otro tienden a converger (45).

Otros trabajos similares sugieren que son los tumores con comedonecrosis y grado nuclear III los que más se benefician de la RT; esta reduce el riesgo de recurrencia local en cerca de un 50%. Dado que aproximadamente la mitad de los CDIS presentan comedonecrosis, la importancia de la RT en el tratamiento de estos tumores es máxima.

Márgenes de resección: su afectación es, según algunos autores, el factor más importante a la hora de decidir sobre el manejo quirúrgico de los CDIS. Márgenes libres mayores de 5 mm se acompañan por tasas de RL a 8 años del 7% mientras que márgenes libres menores de 5 mm se acompañan de tasas de RL del 35% (46,47,48).

Se ha demostrado que cuando el margen es mayor de 10 mm la administración de RT no disminuye las tasas de RL (48).

TRATAMIENTO

Las opciones disponibles en la actualidad para tratar localmente el CDIS son la mastectomía simple y la tumorectomía amplia - con o sin administración de RT-.

Se acepta que no es necesario realizar vaciamiento axilar para tratar el CDIS puesto que las células tumorales no acceden a la diseminación linfática.

MASTECTOMÍA

Los argumentos que apoyan su realización son la posible multicentricidad de estos tumores, la existencia de casos con focos de microinvasión y la aceptación de que la tasa de RL tras mastectomía es menor que tras tratamiento conservador.

La totalidad de las series publicadas hasta la fecha muestran tasas de recidiva local (RL) muy bajas: 0-4%, tras 10 años de seguimiento (49, 50, 51). Estas tasas son más bajas que las halladas en pacientes tratadas de forma conservadora - asociando o no RT-.

Sin embargo, cuando se comparan las tasas de supervivencia en función de los tratamientos realizados, no se encuentran diferencias estadísticamente significativas lo que demuestra que los tratamientos de rescate de las RL son altamente eficaces.

La probabilidad de recidivar en forma de metástasis es muy baja: en general se aceptan riesgos acumulados a 8 años del 0,5% (53).

Pocos estudios han valorado rigurosamente el papel de la mastectomía subcutánea como tratamiento del CDIS. En general, las series de pacientes tratadas con esta técnica muestran incidencias de RL mayores que las series tratadas con mastectomía simple (54,55). Las RL suelen darse en los primeros 30 meses postcirugía y son especialmente frecuentes en la retroareola. Todo lo anterior ha llevado a la mayoría de los grupos a desestimar este tratamiento.

Como conclusión, se puede establecer que la mastectomía es un tratamiento muy efectivo, especialmente indicado en tumores grandes con márgenes de resección afectos. También puede estar indicado si existen mcf difusas en las mamografías ya que esto último suele ser un marcador de CDIS extenso. Por último, está indicada en caso de no poder administrar RT - lo que imposibilita el tratamiento conservador -, a petición de la paciente o si existen dificultades para su correcto seguimiento.

TUMORECTOMIA ASOCIADA A RT

Varios hechos han contribuido a la realización de este tratamiento en detrimento de la mastectomía simple. El primero es su eficacia en el tratamiento de tumores infiltrantes; el segundo, la observación de que la mayoría de las RL se dan próximas al tumor inicial.

En 1995 se publicaron los resultados del estudio NSABP-B06 (57); en este estudio, inicialmente diseñado para estudiar la eficacia de la tumorectomía + RT frente a la tumorectomía aislada para tratar tumores infiltrantes con estadios tempranos, se incluyeron erróneamente 78 CDIS.

Este subgrupo de pacientes, tras ser reclasificado como CDIS, fue objeto de un estudio detallado (58); tras seguimiento de 40 meses, la tasa de RL en el grupo tratado con cirugía y RT fue del 7% frente al 23% en el grupo tratado sólo con cirugía.

Otros estudios no randomizados comunican tasas de RL de 5-15% tras 5-10 años de seguimiento (59,60,61,62).

Es importante señalar que este tratamiento conlleva resultados cosméticos excelentes (63).

Un estudio multi-institucional comunicó recientemente algunos datos de interés respecto al tratamiento conservador (tumorectomía y RT) del CDIS (44,45). Entre 1967 y 1985 se trató conservadoramente a 268 pacientes en 10 hospitales de Europa y Estados Unidos. Los CDIS tratados eran de todos los tipos histológicos.

La afectación de los márgenes de resección pudo estudiarse en el 53% de las pacientes; de estas, el 35% presentaba márgenes libres de afectación. Una puesta al día de los resultados tras 15 años de seguimiento mostró una tasa de RL del 16% y una tasa de metástasis de menos del 1%. El tiempo medio hasta la RL era de 5 años y uno de los casos recayó 17 años tras la cirugía.

Cuando se estudió la correlación entre las RL y algunos factores pronósticos - anatomopatológicos y clínicos - no se hallaron resultados significativos aunque las pacientes con tumores de alto grado de tipo comedo recidivaron antes (media: 3 años) que el resto (media: 6 años). El 53% de las recidivas fueron infiltrantes estando el 70% de ellas en proximidad del CDIS. La mastectomía de rescate consiguió que el 85% de las pacientes estuviesen libres de enfermedad tras 4 años de seguimiento.

Otro grupo reclutó entre 1979 y 1994 a 425 pacientes con CDIS "puros" (sin componente invasor asociado) (64). Se realizaron secciones histológicas cada 2-3 mm y se definió como margen libre aquel superior a 1 mm.

En los casos con tumores multicéntricos o mayores de 4 cm o con márgenes afectos se realizó mastectomía. En los casos de tumores menores de 4 cm y márgenes libres se realizó tumorectomía + RT. A partir de 1988, en presencia de márgenes libres, se ofreció la posibilidad de no recibir RT.

La tasa de RL tras mastectomía es del 1%, del 13% tras tumorectomía con RT y también del 13% tras tumorectomía sin RT.

Las RL tras tumorectomía sin RT se dieron como media 18 meses tras el tratamiento. Cuando se asoció RT, el intervalo entre tratamiento

y RL fué de 4,7 años. En general, las RL se dieron en proximidad del tumor primario.

Un gran número de grupos ha adoptado el tratamiento conservador asociado a RT en pacientes seleccionadas y comunican tasas de RL a 5-10 años que oscilan entre un 5 y un 15% (59,62,60,61,65).

Como ya hemos citado, la mastectomía de rescate tras RL es un tratamiento muy eficaz como evidencian supervivencias libres de enfermedad a 5-10 años del 97-100% (53).

Estos resultados muestran que el tratamiento del CDIS mediante tumorectomía y RT es muy eficaz. Aunque la tasa de RL aumenta con el tiempo de seguimiento, la mastectomía de rescate es potencialmente curativa y lleva a tasas de supervivencia global y supervivencia libre de enfermedad similares (diferencias estadísticamente no significativas) a las conseguidas con la mastectomía como tratamiento inicial.

Ningún grupo de pacientes deja de beneficiarse de este tratamiento, ni siquiera aquellas con comedocarcinomas de alto grado. El requisito esencial para que el tratamiento sea eficaz es que la totalidad de la lesión pueda researse dejando márgenes libres lo suficientemente amplios.

TRATAMIENTO CONSERVADOR SIN RT

Numerosos grupos han intentado determinar qué pacientes con CDIS presentan un riesgo de RL lo suficientemente bajo como para no precisar de la administración de RT. La ventaja de este enfoque sería evitar a la paciente los efectos secundarios de la RT así como el gasto económico y la pérdida de tiempo que conlleva el tratamiento.

Las series de pacientes tratadas con cirugía sin RT muestran tasas de RL (curvas actuariales) que oscilan entre el 12-22% a los 5 años (65-66,67,68,69) y llegan al 25% a los 10 años (70).

Estudios recientes (70,71,72) han llevado a proponer un índice pronóstico para facilitar el manejo clínico de estos tumores: el Índice Pronóstico de Van Nuys (VNPI). Los factores pronósticos que contempla este índice son la talla tumoral, la presencia o no de márgenes libres y el tipo histopatológico. A cada uno de estos fac-

tores se le asigna una puntuación que va del 1 (mejor) al 3 (peor). Así, la puntuación total oscila entre 3 y 9.

La aplicación de este índice en 333 pacientes y durante 79 meses produjo los siguientes resultados:

El grupo con puntuación 3 o 4 presentó una supervivencia libre de RL tras 8 años del 100% si se administraba RT y del 97% si no se administraba ($p=0,43$). No parece por tanto que la administración de RT se acompañe de ningún beneficio en cuanto a la incidencia de RL en estas pacientes.

En el grupo de pacientes con puntuaciones entre 5 y 7, ambos inclusive, la administración de RT se acompañó de mejoras estadísticamente significativas en la supervivencia libre de RL.

El grupo con puntuaciones 8 o 9 presentó unas tasas de RL tras 8 años de seguimiento que se aproximaron al 60% si se administraba RT y del 100% si no se administraba. Los autores concluyeron que el tratamiento electivo en estos casos es la mastectomía.

Todos estos datos sugieren que las pacientes con tumores pequeños, de bajo grado y reseca-dos con márgenes libres lo suficientemente amplios pueden tratarse sin RT sin que por ello aumente el riesgo de RL.

TRATAMIENTO ADYUVANTE SISTEMICO

Un estudio ha valorado la eficacia del Tamoxifeno (TAM) - asociado a cirugía y RT - en el tratamiento de los DCIS (73).

Este estudio sometió a 1804 pacientes a dos tipos de tratamiento de forma randomizada: un grupo fue tratado mediante cirugía + RT + TAM y el otro se trató mediante cirugía + RT + placebo.

Tras un seguimiento medio de 74 meses, 130 pacientes del "grupo placebo" presentaron RL - invasivas o no - frente a 84 pacientes en el grupo tratado con TAM.

En ambos grupos, aproximadamente el 70% de las RL fueron ipsilaterales.

La incidencia acumulada de RL a los 74 meses disminuyó de 13% a 8% con la asociación del TAM. También se redujo el riesgo de desarrollar tumores contralaterales en aproximadamente un 50%.

Las características de las pacientes que presentaron RL homolaterales fueron: edad menor de 49 años, afectación de márgenes quirúrgicos y tumor inicialmente palpable.

Las pacientes con tumores de tipo comedo mostraron una frecuencia doble de RL - en especial RL de tipo in situ -. La administración de TAM redujo la tasa de recurrencias entre el 23% - en caso de comedonecrosis - y el 31% - en caso de ausencia de comedonecrosis -.

La toxicidad secundaria a la administración de TAM fue mínima y la supervivencia a 5 años en ambos grupos fue del 97%.

La conclusión que parece derivarse de este estudio es que el CDIS se beneficia de la administración de Tamoxifeno, en especial en lo que respecta a la reducción de las RL invasoras y en la aparición de tumores contralaterales.

TRATAMIENTO DE LAS RECIDIVAS LOCALES

Aunque en la mayoría de las series la mastectomía de rescate es el tratamiento de elección de la RL, algunos grupos realizan tumorectomías de rescate - especialmente si la RL es intraductal - (ver tabla 2).

En general, la cirugía de rescate de las RL es muy efectiva y las muertes por cáncer mamario suelen darse en pacientes que han presentado una RL invasora con aparición de metástasis a distancia.

El grupo que más ha estudiado este punto (53) ha comunicado los siguientes resultados:

En el grupo de pacientes mastectomizadas tras el diagnóstico de CDIS, el 0,8% presentó una RL frente al 7,4% en el grupo tratado conservadoramente.

La mitad de las recidivas fueron infiltrantes de las cuales el 51% fueron estadio I - mostrando el 49% restante extensión local o a distancia-

| Referencia | Numero de RL/ total | Tratamiento de rescate | | Nº de rescates | Supervivencia global específica para cáncer de mama (%) |
|------------|---------------------|------------------------|--------------|----------------|---|
| | | Mastectomía | Tumorectomía | | |
| 85 | 13/139 | 13 | 0 | 13/13 | 100 |
| 98 | 3/110 | 3 | 0 | 3/3 | 100 |
| 49 | 3/49 | 3 | 0 | 2/3 | 97 |
| 50 | 5/49 | 5 | 0 | 4/5 | 98 |
| 93 | 4/60 | 3 | 1 | 5/5 | 100 |
| 115 | 4/40 | 4 | 0 | 4/4 | 100 |
| 48 | 45/270 | 43 | 2 | 38/45 | 96 |

Tabla II: Tratamientos de rescate de recurrencias locales tras tratamiento quirúrgico y radioterápico por carcinoma ductal in situ.

El grupo de pacientes con recidivas invasoras mostró una mortalidad específica por cáncer mamario tras 8 años de seguimiento del 14%. Sin embargo, cuando se analizan los resultados de toda la serie de pacientes tratadas conservadoramente, la mortalidad atribuible específicamente al cáncer mamario asciende al 2%.

Estos resultados parecen indicar que aunque las recidivas invasoras son de gran importancia dado su potencial metastatizante, su frecuencia es baja.

Un estudio multiinstitucional (74) comunicó 43 recidivas tras tratamiento conservador por CDIS. La mitad de ellas fueron tumores infiltrantes y la gran mayoría se trató mediante mastectomía de rescate.

Tras un seguimiento de 39 meses la curva de supervivencia a 5 años mostró una tasa de supervivencia global del 78% y una supervivencia libre de metástasis del 86%. La tasa de control local tras mastectomía ascendió al 92%.

Estos datos corroboran los comunicados por otros grupos (53) y apoyan la idea de que, en la mayoría de los casos, las RL tras tratamiento conservador pueden rescatarse quirúrgicamente. Sin embargo persiste un pequeño porcentaje de recidivas que se presentan en forma de metástasis.

En general, la mayoría de los grupos coinciden en que la mastectomía de rescate es el tratamiento de elección en los casos de recidivas locales invasoras.

BIBLIOGRAFÍA

1. Documentos de consenso en oncología. Cáncer de mama. Tratamiento del cáncer de mama no invasivo. Pag. 5-10, Ed. Rhone Poulenc.1998.
2. SILVER, SA., Tavassoli FA. Mammary ductal carcinoma in situ with microinvasion. *CANCER* 1998; 82: 2382-2390.
3. SILVERSTEIN, MJ., WAISMAN, JR., GAMAGAMI, P., GIERSON, ED., COLBURN, WJ., ROSSER, RJ., et al. Intraductal carcinoma of the breast (208 cases): clinical factors influencing treatment choice. *CANCER* 1990; 66: 102-8.
4. SILVERSTEIN, MJ., LAGIOS, MD., CRAIG, PH., WAISMAN, JR., LEWINSKI, BS., COLBURN, WJ., POLLER, DN.: A prognostic index for ductal carcinoma in situ of the breast. *Cancer* 1996; 77(11): 2267-2274.
5. SOLIN, LJ., FOURQUET, A., MCCORMICK, B., et al. Ductal carcinoma in situ (intraductal carcinoma) of the breast treated with breast-conserving surgery and definitive irradiation. *Cancer* 1993; 71(8): 2532-42.
6. ROSNER, D., BEDWANI, RN., VANA, J., BAKER, HW., MURPHY, GP.: Noninvasive breast carcinoma: Results of a national survey by the American College of Surgeons. *Ann Surg* 1980;192: 139-147.
7. ERNSTER, VL., BARCLAY, J., KERLIKOWSKA, K., GRADY, D, HENDERSON, C.: Incidence of and treatment for ductal carcinoma in situ of the breast. *JAMA* 1996; 275: 913-918.
8. SILVERSTEIN, MJ., BARTH, A., POLLER, DN., GIERSON, ED., COLBURN, WJ, WAISMAN, JR., GAMAGAMI, P.: Ten-years results comparing mastectomy to excision and radiation therapy for ductal carcinoma in situ of the breast. *European Journal of cancer* 1995; 31: 1425-1427.
9. SILVERSTEIN, MJ., GIERSON, ED., COLBURN, WJ., COPE, LM., FURMANSKY, GM., SENOFSKY, GM., GAMAGAMI, P., WAISMAN, JR.: Can intraductal breast carcinoma be excised completely by local excision? *CANCER* 1994; 73: 2985-2989.

10. BENNINGTON, JL., LAGIOS, MD., MARGOLIN, FR.: Impact of mammographic screening on the size and the relative frequency of invasion in breast cancers seen in a community hospital from 1875 to 1988. *Pathology* 1992; 1: 11-21.
11. ERNSTER, VL., BARCLAY J.: Increases in ductal carcinoma in situ (DCIS) of the breast in relation to mammography: a dilemma. *J Natl Cancer Inst Monogr* 1997; 22: 151-156.
12. ELEANOR, ER., HARRIS, MD., LAWRENCE, J., SOLIN, MD.: The diagnosis and treatment of ductal carcinoma in situ of the breast. *The breast journal* 2000; 6(2): 78-95.
13. BETSILL, WL., ROSEN, PP., LIEBERMAN, PH., ROBINS, GF.: Intraductal carcinoma. Long-term follow up after treatment by biopsy alone. *JAMA* 1978; 239: 1863-1867.
14. PAGE, DL., DUPONT, WD., ROGERS, LW., JENSEN, RA, SCHUYLER, PA.: Continued local recurrence of carcinoma 15-25 years after a diagnosis of low grade ductal carcinoma in situ of the breast treated with biopsy alone. *CANCER* 1995; 76: 1197-200.
15. KUUKASJARVI, T., TANNER, M., PENNANEN, S., et al. Genetic changes in intraductal breast cancer detected by comparative genomic hybridization. *Am J Pathol* 1997;150: 1465-1471.
16. GUPTA, SK., DOUGLAS-JONES, AG, FENN, N., MORGAN, JM., MANSEL, RE: The clinical behavior of breast carcinoma is probably determined at the preinvasive stage (ductal carcinoma in situ). *CANCER* 1997; 80(9): 1740-1745.
17. BOBROW, LG., HPPERFIELD, LC., GREGORY, WM., SPRINGALL, RD., MILLIS, RR.: The classification of ductal carcinoma in situ and its association with biological markers. *Semin Diag Pathol* 1994; 11: 199-207.
18. ZAFRANI, B., LEROYER, A., FOURQUET, A., LAURENT, M., TROPHILME, D., VALIDIRE, P., et al. Mammographically detected ductal carcinoma in situ carcinoma of the breast analysed with a new classification. A study with estrogen and progesterone receptors, p53 and c-erb B2 and proliferative activity. *Semin Diag Pathol* 1994; 11: 208-14.
19. PALLIS, L., WILKING, N., CEDEMARK, B., RETQUIST LE, SKOOG, L.: Receptors for estrogen and progesterone in breast carcinoma in situ. *Anticancer Res* 1992;12: 2113-5.
20. POLLER, DN., SNEAD, DRJ., ROBERTS, EC, GALEA, M,BELL, JA., GILMOUR, A., et al. Estrogen receptor expression in ductal carcinoma in situ of the breast: relationship to flow cytometric analysis of DNA and expression of the c-erb B2 oncoprotein. *Br J Cancer* 1993; 68: 156-61.
21. STRATTON, MR., COLLINS, N., LAKHANI, SR., SLOANE, JP.: Loss of heterozygosity in ductal carcinoma in situ of the breast. *J Pathol* 1995; 175:195-201.
22. LAKHANI, SR., COLLINS, N., STRATTON, MR., SLOANE, JP.: Atypical ductal hyperplasia of the breast: clonal proliferation with loss heterozygosity on chromosomes 16q and 17p. *J Clin Pathol* 1995; 48: 611-5.
23. LAGIOS, MD.: Duct carcinoma in situ. *Pathol Treat Surg Clin N AM* 1990; 70: 853-71.
24. HOLLAND, R., PETERSE, JL., MILLIS, RR., et al. Ductal carcinoma in situ: a proposal for a new classification. *Semin Diagnostic Pathol* 1994; 11: 167-180.
25. SILVERSTEIN, MJ., POLLER, DN., WAISMAN JR., et al. Prognostic classification of breast ductal carcinoma in situ. *Lancet* 1995; 345(8958): 1154-57.
26. Sloane JP, Amendoeira I, Apostolikas N, et al. Consistency achieved by 23 European pathologists in categorizing ductal carcinoma in situ of the breast using five classifications. *Human Pathol* 1998; 29:1056-62.
27. Consensus conference committee. Consensus conference on the classification of ductal carcinoma in situ. *Cancer* 1997; 80: 1798-802.
28. CHAUDHURI, B., CRIST, KA., MUCCI, S., MALAFA, M., CHAUDHURI PK.: Distribution of estrogen receptor in ductal carcinoma in situ of the breast. *Surgery* 1993; 113: 134-37.
29. HOLLAND, PA., KNOX, WF., POTTEN, CS., et al. Assessment of hormone dependence of comedo ductal carcinoma in situ of the breast. *J Natl Cancer Inst* 1997; 89: 1059-65.
30. KILLEEN, JL, NAMIKI, H.: DNA analysis of ductal carcinoma in situ of the breast. A comparison with histologic features. *Cancer* 1991; 68: 2602-7.
31. OTTESON, GL., CHRISTENSEN, IJ., LARSEN, JK., HANSEN, B., ANDERSEN, AJ.: Flow cytometric DNA analysis of breast cancers with predominance of carcinoma in situ: a comparison of the premalignant and malignant components. *Clin Cancer Res* 1995; 1: 881-88.
32. ROSENBERG, CL., LARSON, PS., ROMO, JD., DE LAS MORENAS, A., FALLER, DV.: Microsatellite alterations indicating monoclonality in atypical hyperplasias associated with breast cancer. *Human Pathol* 1997; 28: 214-9.
33. FISHER, ER., SIDERITIS, R.: Value of cytometric analysis for distinction of intraductal carcinoma of the breast. *Br Cancer Res Treat* 1992; 21: 165-72.
34. WALSH, T., et al. Microsatellite instability in ductal carcinoma in situ of the breast. *J Pathol* 1998; 185: 18-24.
35. LOCKER, AP., HORROCKS, C., GILMOUR, AS., et al. Flow cytometric and histologic analysis of ductal carcinoma in situ of the breast. *Br J Surg* 1990; 77: 564-67.
36. MEYER, JS.: Cell kinetics of histologic variants of in situ breast cancer. *Br Cancer Treat Res* 1986; 7: 171-80.
37. LIU, E., THOR, A., HE, M., et al. The Her2 (c-erbB2) oncogene is frequently amplified in in situ carcinomas of the breast. *Oncogene* 1992; 7: 1027-32.
38. EVANS, AJ., PINDER, SE., ELLIS, IO., et al. Correlations between the mammographic features of ductal carcinoma in situ (DCIS) and C-erbB-2 oncogene expression. *Clin Radiol* 1994; 49: 559-62.
39. O'MALLEY, FP., VNENCAK- JONES, CL., DUPONT, WD., et al. p53 mutations are confined to the comedo type ductal carcinoma in situ of the breast. Immunohistochemical and sequencing data. *Lab Invest* 1994;71: 67-72.
40. BOSE, S., LESSER, ML., NORTON, L., ROSEN, PP.: Immunophenotype of intraductal carcinoma. *Arch Pathol Lab Med* 1996;120: 81-85.
41. ALBONICO, G., QUERZOLI, P., FERRETI, S, RINALDI, R., NENCI, I. Biologic heterogeneity of breast carcinoma in situ. *Ann N Y Acad Sci* 1996; 784: 458-61.
42. LAGIOS, MD., WESTDAHL, PR., MARGOLIN, FR., ROSE, MR.: Duct carcinoma in situ. Relationship of extent of noninvasive disease to the frequency of occult invasion, multicentricity, lymph node metastases and short-term treatment failures. *Cancer* 1982; 50: 1309-14.
43. HETELIKIDIS, S., COLLINS, L., SILVER, B., et al. Predictors of local recurrence following excision alone for ductal carcinoma in situ. *Cancer* 1999; 85(2):427-431.
44. SOLIN, LJ., YEH, IT., KURTZ, J., et al. Ductal carcinoma in situ (intraductal carcinoma) of the breast treated with breast conserving surgery and definitive radiation .Correlation of pathologic parameters with outcome of treatment. *Cancer* 1993; 71: 2532-42.

45. SOLIN, LJ., et al. Fifteen years results of breast conserving surgery and definitive irradiation for the treatment of ductal carcinoma in situ of the breast. *J Clin Oncol* 1996; 14: 754-63.
46. BOYAGES, J., DELANEY, G., TAYLOR, R.: Predictors of local recurrence after treatment of ductal carcinoma in situ. *Cancer* 1999; 85(3): 616-628.
47. SILVERSTEIN, MJ.: Predicting residual disease and local recurrence in patients with ductal carcinoma in situ. *J Natl Cancer Inst* 1997;89(18): 1330-1.
48. SILVERSTEIN, MJ., LAGIOSMD, GROSHEN, S., WAISMAN, JR., LEWINSKI, BS., MARTINO, S., GAMAGAMI, P., COLBURN, WJ.: The influence of margin width on local control of ductal carcinoma in situ of the breast. *N Engl J Med* 1999; 340(19): 1455-1461.
49. FISHER, ER., LEEMING, R., ANDERSON, S., REDMON, C., FISHER, B.: Conservative management of intraductal carcinoma (DCIS) of the breast. *J Surg Oncol* 1991; 47: 139-47.
50. ASHIKARI, R., HADJU, SI., ROBBINS, GF.: Intraductal carcinoma of the breast (1960-1969). *Cancer* 1971; 28: 1182-87.
51. ROSNER, D., BEDWANI, RN., VANA, J., BAKER, HW., MURPHY, GP.: Non invasive breast carcinoma: results of a national survey by the American College of Surgeons. *Ann Surg* 1980; 192: 139-47.
52. Farrow JH. The James Ewing Lecture: current concepts in the detection and treatment of the earliest of the breast cancers. *Cancer* 1970;25: 468-77.
53. SILVERSTEIN, MJ., LAGIOS, MD., MARTINO, S., LEWINSKI, BS., CRAIG, PH., BERON, PJ., GAMAGAMI, P., WAISMAN, JR.: Outcome after invasive local recurrence in patients with ductal carcinoma in situ of the breast. *J Clin Oncol* 1998; 16(4): 1367-1373.
54. PRICE, P., SINNET, HD., GUSTERSON, B., et al. Duct carcinoma in situ: predictors of local recurrence and progression in patients treated by surgery alone. *Br J Cancer* 1990; 61: 869-72.
55. CHEUNG, KL., BLANEY, RW, ROBERTSON, JF., ELSTON, CW., ELLIS, IO.: Subcutaneous mastectomy for primary breast cancer and ductal carcinoma in situ. *Eur J Surg Oncol* 1997; 23: 343-347.
56. Anonymous. The management of ductal carcinoma in situ (DCIS). The Steering Committee of Clinical Practice Guidelines for the Care and Treatment of Breast Cancer. Canadian Association of Radiation Oncologists. *CMAJ* 1998; 158 (suppl 3): S27-S34.
57. FISHER, B., ANDERSON, S., REDMON, CK., et al. Reanalysis and results after 12 years of follow-up in a randomized trial comparing total mastectomy with lumpectomy with or without radiation in the treatment of breast cancer. *N Engl J Med* 1995; 333: 1456-61.
58. FISHER, ER., SASS, B., FISHER, B., et al. Pathologic findings from the National Surgical Adjuvant Breast Project (protocol 6). I. Intraductal carcinoma (DCIS). *Cancer* 1986; 57: 197-208.
59. BERON, P., LEWINSKI, BS., SILVERSTEIN, MJ.: Van Nuys experience with excision plus radiotherapy. In: Silverstein MJ, Lagios MD, Poller DN, Recht A, eds. *Ductal carcinoma in situ of the breast*. Philadelphia: Williams & Wilkins 1997: 405-9.
60. FOURQUET, A., et al. Institut Curie Experience. In: Silverstein MJ, Lagios MD, Poller DN, Recht A, eds. *Ductal carcinoma in situ of the breast*. Philadelphia: Williams & Wilkins 1997:391-397.
61. Vicini FA, Lacerna MD, Goldstein NS, et al. Mammographically detected DCIS treated with breast conserving therapy: an analysis of clinical, pathologic and treatment related factors affecting outcome. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 1996; 36 (suppl 1): 214.
62. FOWBLE, B., HANLON, AL., FEIN, DA., et al. Results of conservative surgery and radiation for mammographically detected ductal carcinoma in situ (DCIS). *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 1997; 38: 949-57.
63. MILLS, JM., SCHULTZ, DJ., SOLIN, LJ.: Preservation of cosmesis with low complication risk after conservative surgery and radiotherapy for ductal carcinoma in situ of the breast. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 1997; 39: 637-41.
64. SILVERSTEIN, MJ., POLLER, DN., BARTH, A., et al. Intraductal breast carcinomas: experiences from the Breast Center in Van Nuys, California. *Cancer Res* 1996;140:139-53.
65. KUSKE, RR., BEAN, JM., GARCIA, DM., et al. Breast conservation therapy for intraductal carcinoma of the breast. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 1993;26: 391-396.
66. ARNESSON, L-G., OLSEN, K.: Linköping experience. In: Silverstein MJ, Lagios MD, Poller DN, Recht A, eds. *Ductal carcinoma in situ of the breast*. Philadelphia: Williams & Wilkins 1997:373-377.
67. FISHER, B., DIGNAM, J., WOLMARK, N., et al. Lumpectomy and radiation therapy for the treatment of intraductal breast cancer: findings from National Surgical Adjuvant Breast and Bowel Project B-17. *J Clin Oncol* 1998; 16: 441-52.
68. GALLAGHER, WJ., KOERNER, FC., WOOD, WC.: Treatment of intraductal carcinoma with limited surgery: long-term follow up. *J Clin Oncol* 1989; 7: 376-80.
69. LAGIOS, MD.: Lagios experience. In: Silverstein MJ, Lagios MD, Poller DN, Recht A, eds. *Ductal carcinoma in situ of the breast*. Philadelphia: Williams & Wilkins 1997:361-365.
70. SILVERSTEIN, MJ.: Van Nuys experience by treatment. In: Silverstein MJ, Lagios MD, Poller DN, Recht A, eds. *Ductal carcinoma in situ of the breast*. Philadelphia: Williams & Wilkins 1997: 443-47.
71. SCHWARTZ, GF., Treatment of subclinical ductal carcinoma in situ by local and surveillance: a personal experience. In: Silverstein MJ, Lagios MD, Poller DN, Recht A, eds. *Ductal carcinoma in situ of the breast*. Philadelphia: Williams & Wilkins 1997: 353-60.
72. SILVERSTEIN, MJ., LAGIOS, M., CRAIG, P., et al. A prognostic index for ductal carcinoma in situ of the breast. *Cancer* 1996;77:2267-2264.
73. FISHER, B., DIGNAM, J., WOLMARK, N., 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.
74. SOLIN, LJ., FOURQUET, A., MCCORMICK, B., et al. Salvage treatment for local recurrence following breast-conserving surgery and definitive irradiation for ductal carcinoma in situ (intraductal carcinoma) of the breast. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 1994; 30: 3-9.