

ARTICULO

Carcinoma *in situ* de la glándula mamaria. Un reto para el mastólogo.

Nino Ferri¹, Manuel Rodríguez¹, Felice Ferri²

¹ Departamento Clínico Integral del Sur. Cátedra de Cirugía. Escuela de Medicina. FCS. UC, Valencia, Venezuela. ² Médico Rural – Ambulatorio Rural “Las Trincheras”.

Correspondencia: Nino Ferri N.

Email: ninoferri@cantv.net

Tlf: +58-241-835-1587

Recibido: Junio 2005 **Aceptado:** noviembre 2005

RESUMEN

Carcinoma in situ de la glándula mamaria. Un reto para el mastólogo.

El cáncer mamario representa un problema oncológico preocupante, de allí la importancia de efectuar los diagnósticos en etapa inicial, correspondiendo a la imagenología la mayor responsabilidad. La indicación más frecuente de la mamografía ha permitido el incremento de estos casos en los últimos años. **Objetivos.** Determinar la incidencia del carcinoma in situ en una consulta mastológica y el manejo que se les dio a las mismas. **Métodos.** Se trata de una investigación retrospectiva, recolectándose información entre junio de 1990 y octubre de 2004, donde fueron evaluadas 355 pacientes con carcinoma mamario en el Hospital Privado "Dr. Rafael Guerra Méndez" de la Ciudad de Valencia. **Resultados.** Se obtuvieron 34 casos de carcinoma in situ (9,6%). El grupo etáreo más afectado fue entre 41 y 50 años (media 49,71 +/- 10,77 años. Rango: 21 - 72). Las lesiones subclínicas representaron 64,7%, con predominio de las microcalcificaciones; el 55,8% de las neoplasias tenían menos de 10mm de diámetro. La técnica de biopsia más empleada fue la radioquirúrgica, revelando predominio del carcinoma ductal in situ en 94,1% de los casos, la forma no comedo fue la más común con 75%. El receptor de estrógeno se determinó en 31 de los pacientes, siendo positivo en 77,4%. El tratamiento de elección fue la mastectomía parcial con radioterapia en 73,6%. El tamoxifén fue indicado en 94,1% de las pacientes, lográndose una sobrevida durante el periodo de estudio de 33 de las 34 pacientes, con un fallecimiento por otras causas.

Palabras clave: Carcinoma mamario, carcinoma in situ, lesiones subclínicas, carcinoma intraductal.

ABSTRACT

In Situ Breast Cancer. A Challenge for Breast Physicians

Breast cancer represents an important oncology problem, thus the importance of early diagnoses, for which imagenology bears the greatest responsibility. An increased frequency of prescribed mammograms has led to an increment of cases in the last years. Objectives: To determine the incidence of in situ carcinoma in a breast medical visit at a private clinic, and the therapy given. Methods: A retrospective investigation was carried out; data was collected between June 1990 October of 2004. 355 patients with breast cancer from the private hospital "Dr. Rafael Guerra Méndez" located in Valencia, Venezuela were evaluated. Results: 34 cases of in situ carcinoma were found (9.6%). The age group more affected was 41 thru 50 (mean 49.71 + / - 10.77 years. Range: 21 - 72). Non-palpable breast cancer represented 64.7%, with a prevalence of microcalcifications; 55.8% of the tumors were less than 10mm in diameter. The most used biopsy technique was the wire-guided excision, which revealed prevalence of ductal in situ carcinoma in 94.1% of the cases, the non comedo form was the most frequent, in 75% of cases. The estrogen receptor was determined in 31 patients, being positive in 77.4%. The treatment of choice was partial mastectomy with radiotherapy in 73.6%. Tamoxifen was indicated in 94.1% of the patients and survival was achieved in 33 out of the 34 patients; with only one death due to other causes.

Key words: Breast cancer, in situ cancer, subclinical lesions, ductal carcinoma

INTRODUCCIÓN

El cáncer de la glándula mamaria comienza en nuestro medio a ser un problema oncológico preocupante y en Norteamérica y los países de Europa Occidental representa la primera causa de muerte por cáncer en la población femenina. En Venezuela actualmente, según las últimas estadísticas, representa la segunda causa de cáncer en la mujer, después del cáncer de cuello uterino (1). El cáncer mamario presenta un periodo subclínico, donde sólo puede ser detectado por métodos imagenológicos, por lo que en los últimos años ha aumentado la detección de lesiones tempranas.

El carcinoma *in situ* es un espectro de lesiones pre-invasivas que se originan del epitelio ductal normal y que en forma progresiva van desde la hiperplasia atípica al cáncer microinvasivo de la glándula mamaria (2). El carcinoma mamario, se origina como una proliferación atípica del epitelio de los ductos o de los lobulillos mamarios, cuyos cambios neoplásicos van a permanecer por un tiempo confinados al espacio de los conductos mamarios, luego se produce ruptura de la membrana basal del epitelio con infiltración inicial del estroma, o bien carcinoma microinvasivo, para luego avanzar hacia la infiltración propiamente dicha, es decir con capacidad de ingresar a vasos linfáticos y

hemáticos logrando difundirse a los grupos ganglionares regionales y a los diferentes órganos (3).

El cáncer de mama ataca principalmente a la mujer entre los cuarenta y los sesenta años de edad, es decir en una etapa altamente productiva de la vida. El carcinoma infiltrante representa una patología que va a requerir de tratamiento múltiple, generando altos costos en cirugía, quimioterapia y radioterapia, aunado a una tasa de mortalidad importante. De allí la importancia en diagnosticar esta enfermedad en una etapa incipiente y hay que destacar que la casuística del carcinoma *in situ* de mama en nuestro país es escasa y desordenada (3).

El presente trabajo pretende determinar cifras de incidencias locales, y corroborar el excelente pronóstico de esta compleja enfermedad, cuando es detectada en etapa inicial.

MATERIALES Y METODOS

Se trata de una investigación retrospectiva del tipo descriptiva, cuyo propósito es el de describir un fenómeno cada vez mas frecuente, producto de la indicación de la mamografía de pesquisa, así como también de la mejor calidad e interpretación de las imágenes. La población está constituida por 355 pacientes con diagnóstico de carcinoma mamario entre junio 1990 y octubre 2004 en la consulta de Mastología del Hospital Privado Centro Médico “Dr. Rafael Guerra Méndez “ de la Ciudad de Valencia, Venezuela.

Los datos fueron recolectados por medio del sistema MediOffice para la automatización de consultorios médicos (www.FerriSoft.com), el cual se fundamenta en el manejo de de la información clínica mediante el uso de una base de datos, en la cual se fueron incorporando cada una de las pacientes desde junio 1990 hasta octubre 2004, y por medio de un módulo estadístico se delimitó el universo analizado.

Los datos obtenidos fueron procesados estadísticamente haciendo uso del manejador de base de datos “Microsoft Access”, determinándose frecuencias absolutas y relativas. Para el análisis descriptivo se utilizaron medidas de tendencia central, la media aritmética para identificar las características de las variables a estudiar y medidas de variabilidad.

RESULTADOS

En 355 pacientes evaluados en 15 años, con carcinoma de la glándula mamaria, 34 correspondieron a carcinoma *in situ* (9.6%). El grupo etéreo más afectado fue entre 41 y 50 años (41,3%), seguido del grupo de 51 a 60 años (32,3%), indicándose que el 73,6% de las pacientes con diagnóstico de carcinoma *in situ* se encontraban comprendidas entre los 41 y los 60 años de edad, el 11,8 % de las pacientes tenían menos de 40 años y 14,6% más de 60 años. El promedio fue de 49,7 años, con un rango de 21–72 y una desviación estándar de 10,77. En cuanto a la aparición de los casos en el tiempo, se observa claramente un incremento en los últimos años, cuando a partir del año 2000 se diagnosticaron y se trataron 17 pacientes, es decir el 50% (Figura 1).

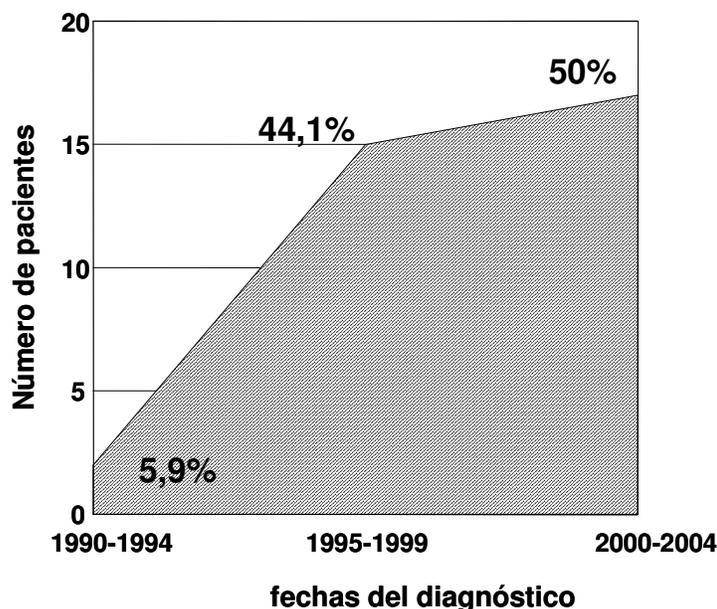


Figura 1. Distribución en base a la fecha de diagnóstico.

Analizando la localización de las lesiones, hubo un leve predominio de las lesiones en la mama derecha con un 55,9%, siendo el cuadrante supero externo el más afectado en ambas mamas con un 47,7%, la unión de los cuadrantes superiores con un 26,5%, y los cuadrantes externos con un 8,8%; es decir que los cuadrantes supero-externos y los superiores significaron la ubicación del 74,2% de las neoplasias. En cuanto a la forma de presentación, esta fue clínica es decir por nódulo palpable, por telorragia o enfermedad de Paget en 12 pacientes (35,3%), y fue subclínica, es decir por hallazgo imagenológico en forma de microcalcificaciones agrupadas y pleomórficas con o sin nódulo, como área densa nodular no palpable o como zona de densidad asimétrica en 22 pacientes es decir el 64,7% de los casos.

El tamaño tumoral mas frecuentemente encontrado fue de menos de 10 milímetros en 55,8% de las pacientes, seguido por lesiones de 11 a 20 milímetros (26.5%), en correspondencia con un mayor grupo de lesiones no palpables por diagnóstico en forma subclínicas (Figura 2).

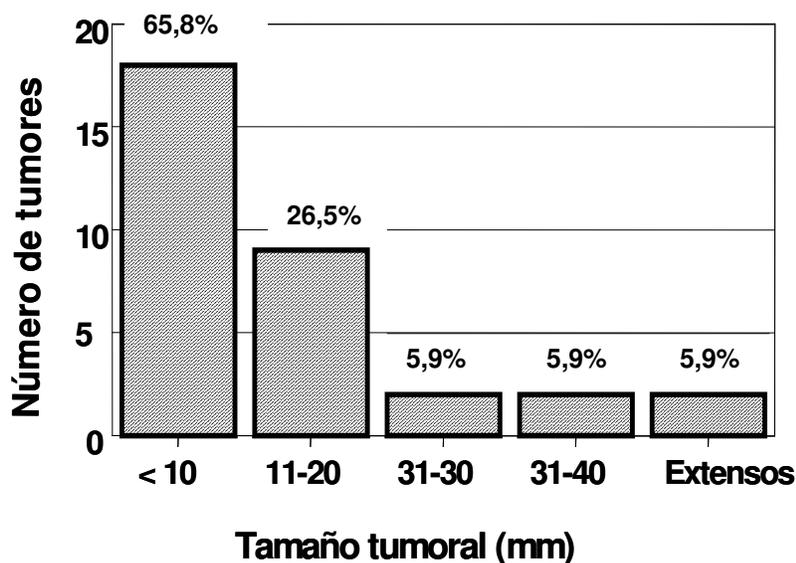


Fig. 2. Distribución de acuerdo al tamaño tumoral

La biopsia de las lesiones fue realizada por diferentes procedimientos, siendo el más común el correspondiente a la biopsia radioquirúrgica con colocación de localizador metálico tipo arpón, en 19 (56%) de las pacientes, seguida de la punción en 12 (35%), y por último la estereotaxia en 3 (9%).

Los resultados histopatológicos de los carcinomas reveló un franco predominio del carcinoma ductal *in situ* con 32 pacientes, es decir 94,1% de los casos, y solo 2 pacientes con carcinoma lobular *in situ* con un 5,9%. Analizando los carcinomas ductales *in situ*, 24 pacientes (75%) eran tipo no comedo y 8 (25%) eran tipo comedo, en relación a los subtipos de la variante no comedo, la forma mixta es decir sólido-criboso fue la mas frecuente, seguida de el patrón sólido, papilar, cribiforme y micropapilar respectivamente (Tabla 1).

Tabla 1. Distribución del carcinoma ductal *in situ* en base a su tipo histopatológico.

Tipo	Frecuencia absoluta	Frecuencia relativa	Subtipo		
				F.A	F.R
Comedo	8	25%	-		
No Comedo	24	75%	Mixto	8	33,3%
			Sólido	5	20,8%
			Papilar	4	16,7%
			Cribiforme	4	16,7%
			Micropapilar	3	12,5%
TOTAL	32	100%		24	100%

Los receptores de estrógeno no se pudieron determinar en 3 (8,9%) de los pacientes, en los restantes 31 pacientes 77,4% tuvieron receptores positivos y 22,9% presentaron receptores estrogénicos negativos.

El oncogén HER-2/neu como factor pronóstico y predictivo, solo se determinó en los últimos 15 casos, a partir del año 2000, siendo negativo en 11 pacientes (73,3%), débilmente positivo en 3 casos (20%) y fuertemente positivo en 1 paciente (6,7%).

En cuanto al tratamiento realizado a estas pacientes, predominó la mastectomía parcial acompañada de radioterapia en 25 pacientes (73,6%), seguido de mastectomía simple en 6 pacientes (17,6%) y la mastectomía parcial sola, en 3 casos (8,8%). Se le indicó un modulador selectivo de los receptores estrogénicos conocido como tamoxifén, a 32 de las pacientes (94,1%) como tratamiento adyuvante por 5 años a una dosis de 20 mg diarios (Figura 3).

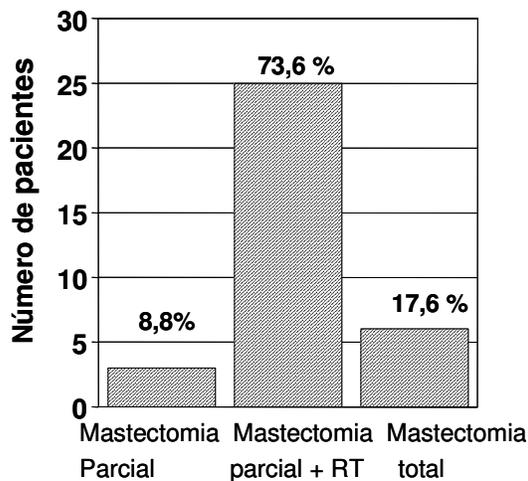


Fig 3. Distribución de acuerdo al tratamiento efectuado (El grupo mastectomía parcial + RT incluye 2 ganglios centinelas).

En cuanto a la sobrevida de las 34 pacientes, 33 de ellas (97%), están libres de enfermedad y en control periódico, una de ellas falleció por causas diferentes como lo fue la presencia de un carcinoma gástrico metastático, a los 6 años del tratamiento del carcinoma *in situ* de la mama. Una de las pacientes a los dos años presentó enfermedad en la mama contraria, siendo el nuevo tumor ductal infiltrante.

DISCUSIÓN

El mejor conocimiento de la historia natural de la enfermedad, y el desarrollo de modernos equipos de diagnóstico imagenológico, han permitido la introducción de la pesquisa mamográfica, por lo que la incidencia del carcinoma *in situ* se ha incrementado por un factor de 10, como se demuestra por la cifras manejadas en los Estados Unidos de America donde para 1983 se diagnosticaban 4.800 casos de carcinoma *in situ*, actualmente diagnosticándose aproximadamente 50.000 casos por años, correspondiendo al 25% del total de carcinomas mamarios para dicho país (4,5).

El grupo etéreo mas afectado correspondió al ubicado entre 41 y 50 años, con una incidencia de 41,2% coincidiendo con la experiencia de 882 casos estudiados por Cutuli (6). Esto nos confirma la necesidad de efectuar una mamografía anual después de los 40 años, eliminando algunos paradigmas como el de indicar la mamografía cada 2 años o bien indicarla anualmente después de los 50 años, ya que como se sabe el cáncer de mama tiene una etapa no palpable de varios años antes de hacerse clínicamente evidente (7). Como se ve, el diagnóstico del carcinoma *in situ* se ha incrementado motivado a una mayor indicación de los estudios de pesquisa, de esta forma según Stomper (8) existe un predominio de lesiones no palpables como forma de presentación, ya sea en forma de microcalcificaciones en un 76%, lesiones nodulares en un 13% y asimetrías de densidad en un 11%, tal como ocurrió con las pacientes estudiadas, donde las microcalcificaciones predominaron en los casos subclínicos con un 81,8%.

La ubicación más común correspondió a los cuadrantes supero-externos y unión de cuadrantes superiores con una incidencia de 74,2%, tal como sucede en esta patología (3). El diagnóstico usualmente varia desde la punción biopsia en las lesiones palpables a la diferentes formas de procedimiento en las lesiones no palpables, como lo son la biopsia radioquirúrgica, la biopsia ecoguiada, la biopsia radioquiada, y la biopsia estereotáxica (9,10). En esta investigación el método más empleado en las lesiones no palpables fue la biopsia radioquirúrgica con un 56%, el mismo se efectuó colocando como marcaje un localizador metálico conocido como aguja de Kopans, con la respectiva orientación mamográfica y posterior confirmación de la exéresis de la lesión con nuevas proyecciones sobre el espécimen quirúrgico.

La clasificación patológica está basada en el grado nuclear (bajo, intermedio y alto) y a los cambios de tipo arquitectural, clasificándose en dos grandes grupos las la forma tipo comedo y la tipo no comedo (de la cual derivan los subtipos sólido, papilar, micropapilar y cribiforme y mixtos). Siendo las formas de tipo no comedo las más agresivas. Algunas lesiones están asociadas a comedonecrosis, por lo que están relacionadas a un pronóstico peor y a una mayor tasa de recidiva por su agresividad (11). En este trabajo se obtuvo un 75% de pacientes con variedad no comedo, predominando la forma mixta tipo sólido-criboso, la forma comedo se encontró en el 25% restante. El receptor de estrógenos, normalmente expresado en las células epiteliales del ducto mamario, suele encontrarse en el carcinoma *in situ* en más del 70% de los casos, tal como ocurrió en las pacientes estudiadas. El proto-oncogén HER-2/neu es sobre expresado en la mitad de los casos de carcinoma *in situ*, pero no en la hiperplasia ductal atípica. Mas del 90% de los carcinomas de bajo grado tipo no comedo presentan receptores de estrógenos positivos y menos del 20% presentan sobre expresión del proto-oncogén HER-2/neu y del gen supresor p53, en contraste el HER-2/neu y el gen p53 puede alcanzar hasta un 60% de sobre-expresión en los casos de carcinoma *in situ* de alto grado tipo comedo (12). El Carcinoma ductal *in situ* puede estar asociado con microinvasión oculta, la cual no debe exceder de 1 mm y cuando es detectada, debe el caso ser tratado con los criterios de un carcinoma infiltrante. El carcinoma ductal *in situ* con microinvasión suele estar relacionado con lesiones iniciales mayores de 2,5 cms, en lesiones palpables o evidentes clínicamente, o bien en carcinomas tipo comedo con grado nuclear alto (13).

En relación al tratamiento el objetivo va dirigido a prevenir o evitar la recurrencia local, las opciones de tratamiento incluyen desde la mastectomía simple, a la mastectomía parcial con o sin radioterapia adicional (14). En este estudio el procedimiento terapéutico mas utilizado fue la mastectomía parcial con radioterapia, la cual se efectuó en 73,6% de las mismas. El Tamoxifen ha sido estudiado como un tratamiento adyuvante, en el estudio B-24 del NSABP redujo la recurrencia local en 5 años de 9% a 6%, y redujo el riesgo de bilateralidad (15), en esta experiencia el tamoxifen se indico en 32 pacientes (94,1%). La quimioterapia y la linfadenectomía axilar no están planteadas en el manejo del carcinoma *in situ*, sin embargo tomando en cuenta la posibilidad de microinvasión entre 3 y 13% de las pacientes, se plantea la determinación del ganglio centinela en algunos casos particulares (16).

La recurrencia local después de la cirugía preservadora usualmente es tratada con mastectomía, cuando la recurrencia sigue siendo *in situ*, el pronóstico es bueno, en cambio cuando la recurrencia es infiltrante, estas pacientes deben ser manejadas siguiendo las pautas del carcinoma invasor, y en estos casos el riesgo de enfermedad metastásica se ubicará entre 15 y 20% en los siguientes diez años de seguimiento (17).

Los resultados obtenidos muestran la poca frecuencia de esta forma inicial de carcinoma mamario en nuestro medio, siendo las imágenes la herramienta mas importante para el diagnostico de esta entidad. Las microcalcificaciones agrupadas representaron la forma mas común de las lesiones subclínicas, con un predominio de la biopsia radioquirúrgica como técnica diagnóstica. Se comprobó una mayoría de pacientes con receptores estrogénicos positivos, prevaleciendo los tratamientos conservadores adicionados con radioterapia. La sobrevida se logra en casi un 100% de las pacientes.

Se recomienda el desarrollo de campañas de información a nivel de la población femenina y en el mismo gremio médico, con la finalidad de masificar los estudios de imágenes, como lo son la mamografía y el ultrasonido de alta resolución en las mujeres mayores de 35 años, ya que el carcinoma mamario puede permanecer en una etapa subclínica durante varios años, y de esta manera diagnosticarse y tratarse con todo éxito, evitándose miles de decesos por esta penosa enfermedad.

BIBLIOGRAFIA

1. Capote L. (2001) Registro Central de Cáncer. División de Oncología. División de Sistemas Estadísticos MSDS, Caracas Venezuela.
2. Allred DC, Mohsin SK, Fuqua SA. Histological and Biological evolution of human premalignant breast disease. *Endocr Relat Cancer* 2001; 8:47-61.
3. Hernandez G, Bernardello E, Pinotti J. (1998). Cáncer de mama. Mac Graw-Hill interamericana de Venezuela, Caracas, 77-118.

4. Leonard GD, Swam SM. Ductal carcinoma *in situ*, complexities and Challenges. J Natl Cancer Inst 2004; 96:906-20.
5. Olsen AH, Jensen A, Njor SH, Villadsen E, Schwartz W, Vejborg I, Lynge E. Breast cancer incidence after the start of mammography screening in Denmark. Br J Cancer 2003; 88:362-5.
6. Cutuli B, Fay R, Cohen-Solal-Le Nir C, De Lafontan B, Mignotte H, Servent V, Giard S, Auvray H, Charra-Brunaud C, Gonzague-Casabianca L, Quetin P. Ductal carcinoma *in situ* of the breast analysis of 882 cases. Presse Med 2004; 33:83-9.
7. Claus EB, Stowe M, Carter D. Breast Carcinoma *in situ*: risk Factors and screening patterns. J Natl Cancer Inst 2001; 93:1811-7.
8. Stomper PC, Connolly JL, Meyer JE. Clinically occult ductal carcinoma *in situ* detected with mammography : analysis of 100 cases with radiologic-pathologic correlation. Radiology 1989; 172:235-41.
9. Saarela AO, Rissanen TJ, Lahteenmaki KM, Soini Y, Haukipuro K, Kaarela O, Kiviniemi HO. Wire-guided excision of non-palpable breast cancer: determinants and correlations between radiologic and histologic margins and residual disease in re-excision. Breast. 2001; 10:28-34.
10. Bonnett M, Wallis T, Rossmann M, Pernick NL, Carolin KA, Segel M, Bouwman D, Visscher D. Histologic and radiographic analysis of ductal carcinoma *in situ* diagnosed using stereotactic incisional core breast biopsy. Mod Pathol 2002; 15:95-10.
11. Page DL. Breast lesions pathology and cancer risk. Breast J. 2004; 10 Suppl. 1: S3-4.
12. Burstein H, Polyak K, Wong J, Lester S, Kaelin C. Ductal carcinoma *in situ* of the breast. N Engl J Med 2004; 350:1430-1441.
13. De Mascarel I, MacGrogan G, Mathoulin-Pelissier S, Soubeyran I, Picot V, Coindre JM. Breast ductal carcinoma *in situ* with microinvasion: a definition supported by a long term study of 1248 serially sectioned ductal carcinomas. Cancer 2002; 94:2134-42.
14. Rodriguez N, Sanz X, Algara M, Foro P, Aunon C, Morilla I, Reig A, Ferrer F. Conservative treatment in noninvasive breast cancer. Tumori 2004; 90:17-21.
15. Fisher B, Bryant J, Dignam J. Tamoxifen. Radiation therapy or both for prevention of ipsilateral breast tumor recurrence after lumpectomy in women with invasive breast cancers of one centimeter or less. J Clin Oncol 2002; 20:4141-9.
16. Intra M, Veronesi P, Mazzarol G. Axillary sentinel lymph node biopsy in patients with pure ductal carcinoma *in situ* of the breast. Arch Surg 2003; 138:309-13.

17. Solin LJ, Fourquet A, Vicini FA, Haffty B, Taylor M, McCormick B, McNeese M, Pierce LJ, Landmann C, Olivotto IA, Borger J, de La Rochefordiere A, Schultz DJ. Salvage treatment for local Recurrence after breast conserving surgery and radiation as initial treatment for mammographically detected ductal carcinoma *in situ* of the breast. *Cancer* 2001; 91:1090-7.