



28 de mayo | 2004

126

BOLETÍN ELECTRÓNICO GRATUITO

Las opiniones vertidas en *Pescando en internet* son exclusiva responsabilidad del autor y creador de este Boletín Electrónico, Dr. Ricardo Topolanski, salvo expresión de lo contrario. La selección de temas publicados no tiene ningún vínculo de interés con empresas o auspiciantes. Es una publicación apoyada y distribuida a través del padrón de socios de la SGU, pero no es ni representa la opinión oficial de la SGU.

Contenido

Carcinoma ductal in situ de la mama
2

DIRECCIONES

Hospital «Pereira Rossell»
Br. Artigas 1550. Piso 2. CP 11600.
Montevideo, Uruguay
sgubib@chasque.net

¡VISITE EL NUEVO SITIO SGU!

• <http://www.sgdelu.org>

HAGA CLICK EN EL VÍNCULO, POR FAVOR

Pescando en Internet | Montevideo, 2004

Pescando en Internet

DR. RICARDO TOPOLANSKI

APOYA Y DIFUNDE PESCANDO EN INTERNET

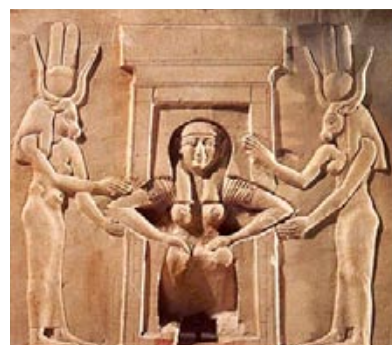


¡Ser o no ser no es la cuestión!
La cuestión es cómo prolongar el ser.

T. ROBBINS (1936).

No siempre se atendió el parto en decúbito dorsal. A través de los tiempos y en las distintas culturas, éste se atendió de diversas formas, casi siempre aprovechando la fuerza de la gravedad, colocándose la parturienta tanto en posición sentada como hincada, sentada sobre los talones o en cuclillas. El cambio hacia la situación horizontal se atribuye al obstetra francés Mauriceau, quien la introdujo para poder trabajar con mayor facilidad en los partos complicados, que por esa época eran los únicos en los que intervenían hombres. (En el siglo XVI un inglés se vistió de mujer para poder ver como era un parto y fue quemado vivo). Mauriceau tuvo la oportunidad de ver trabajar con el fórceps a su (re)inventor Chamberlen, quien manteniéndolo en secreto, lo ofreció en venta a la Academia de Medicina de París. La paciente en que hizo la demostración tenía la pelvis estrecha, por lo que la aplicación falló falleciendo la madre y el niño (no se cumplió con una de las condiciones para la aplicación) y, como consecuencia, el fórceps no se compró. Existe un relieve griego en el que se observa a una parturienta, a su hijo y al médico con el fórceps en la mano, hacia el siglo II de nuestra era. Luego el instrumento cayó increíblemente en el olvido.

En el antiguo Egipto, la mujer paría en cuclillas o sentada sobre una piedra, sobre un escabel o en una silla especial (descubierta en una tumba y que se expone en el museo de El Cairo). La ilustración muestra a una mujer durante el periodo expulsivo, asistida por dos diosas.

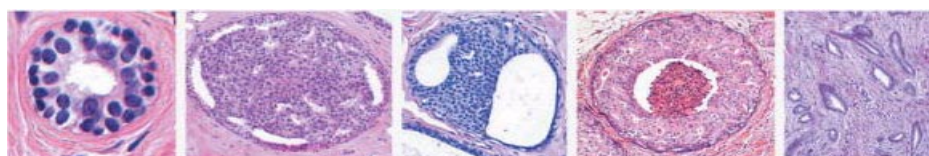


Carcinoma ductal in situ de la mama

Un artículo de revisión sobre este tema se publicó en el *NEW ENGLAND JOURNAL OF MEDICINE*, 2004; 350: 1430-1441, escrito por **H Burstein, K Polyak, JS Wong, SC Lester** y **CM Kaelin**, del Bigham and Women's Hospital, de la Facultad de Medicina de Harvard y del Departamento de Patología de estos institutos, de Boston, EE.UU. Los autores definen al carcinoma ductal in situ o carcinoma intraductal (**cis-ductal**) como una proliferación celular clonal de aspecto maligno, que se acumula en la luz de los ductos mamarios, sin que exista invasión del estroma más allá de la membrana basal. La lesión, a la que se considera precursora del carcinoma ductal invasor, se diagnostica con frecuencia con la mamografía de rastreo. Junto con el aumento de la frecuencia de la mamografía, la incidencia de este cáncer creció en forma dramática en los últimos 20 años y, sobre los datos de estudios de cohorte y de investigación aleatorios se han delineado guías de tratamiento. Además, los avances en la biología molecular han provisto datos sobre la interrelación del carcinoma ductal in situ y el carcinoma invasor. En esta revisión los autores hacen una revisión de los progresos efectuados en la comprensión y en la terapia de esta lesión.

Características biológicas

El cis-ductal se inscribe dentro de un espectro de lesiones preinvasoras que se originan en el tejido mamario normal, en las que se observa una progresión desde la hiperplasia atípica hasta el cáncer invasor.



Ducto normal Cambios proliferativos benignos Hiperplasia atípica Carcinoma ductal in situ Carcinoma invasor

Acumulación de cambios genéticos y epigenéticos

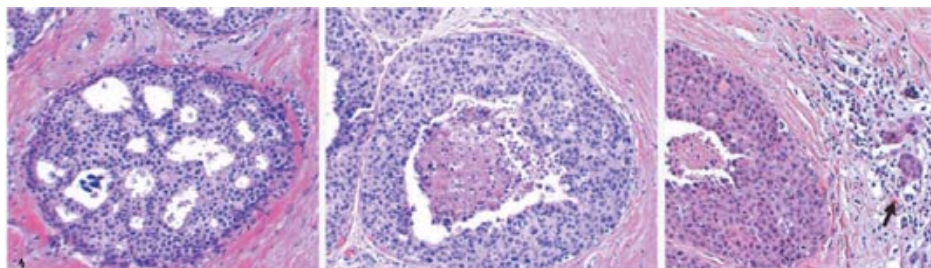
El cis-ductal se distingue por múltiples hechos biológicos y clínico-patológicos del tejido mamario normal y de otras proliferaciones benignas de la mama: se producen desbalances cromosómicos con pérdidas y ganancias en diferentes *loci*¹ a medida que las lesiones hiperplásicas progresan desde cis a carcinoma invasor. Se observa una pérdida de la heterocigocidad en más del 70% de los cis ductales in situ de alto grado, comparada con el 35 o 40% de los casos de hiperplasia atípica y del 0% en las muestras de tejidos normales. Se identificaron los marcadores moleculares que se asocian con la tumorigénesis: el receptor estrogénico que se expresa en forma normal en las células epiteliales mamarias, se expresa en más del 70% de las lesiones de cis in situ; el proto-oncogen *HER/2neu* está sobre-expresado en alrededor de la mitad de los casos, pero no, en la hiperplasia atípica y el gen supresor-tumoral *p53* está mutado en aproximadamente el 25% de todos los casos de cis-ductal y rara vez se encuentra mutado en el tejido normal o en las proliferaciones benignas. La frecuencia con la cual se expresan estos marcadores moleculares se refleja en su expresión en los cánceres invasores.

A través de acercamientos genómicos y proteómicos se identificaron numerosas diferencias en los ritmos de la expresión genética y proteica entre el tejido mamario normal o el hiperplásico y los cis-ductales. Los cambios más dramáticos en los ritmos de expresión genética durante la tumorigénesis mamaria, aparecen durante la transición del tejido normal hacia el cis-ductal mientras que el perfil de la expresión genética del cis-ductal es bastante similar al del carcinoma invasor. No se han identificado genes asociados únicamente con tumores invasores, lo cual sugiere que muchos de los eventos celulares de contraste específicos del proceso de transformación en el cáncer mamario se presentan durante o antes del desarrollo del cis-ductal.

El cis-ductal puede asociarse con cambios en el parénquima mamario que lo ro-

¹ En latín: *locus*=lugar, sitio; plural, *loci*.

dea, especialmente el de alto grado, que se observa asociado a la ruptura de la capa de células mioepiteliales y de la membrana basal que rodean a la luz del ducto, con la proliferación de fibroblastos, la infiltración linfocitaria y la angiogénesis del tejido estromal que lo rodea. No se sabe si estos hechos reflejan pasos de importancia en el proceso de transformación tumoral o son alteraciones secundarias en respuesta a la misma. Se producen cambios cuantitativos en la expresión genética, relacionados con la motilidad celular, con la adhesión y la composición de la matriz extracelular, que pueden relacionarse con la adquisición del poder de invasión, a medida que el cis evoluciona hacia el carcinoma invasor.



Cis-ductal cribiforme de bajo grado con calcificaciones en la secreción

Comedo cis-ductal de alto grado con necrosis central y calcificaciones

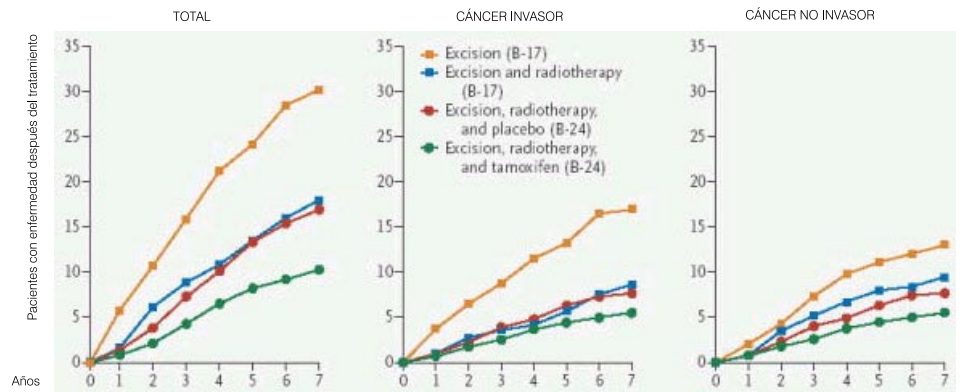
Comedo cis-ductal de alto grado con necrosis central y focos de micro invasión

El cis-ductal es biológicamente heterogéneo con comportamientos patológicos, moleculares y clínicos variables. Así, la expresión genética del de alto grado difiere de la del de bajo grado y muestra mayores cambios genéticos en relación con el tejido normal. Existe una concordancia en la mutación —aunque incompleta— entre el cis-ductal y el carcinoma invasor en relación con el grado tumoral y el estatus de los receptores estrogénicos, HER2/neu y p53, aunque estos marcadores tienen sin embargo una distribución heterogénea de la expresión. Los datos que se poseen, sugieren que el cis-ductal representa un estadio en el desarrollo del cáncer de mama, en el cual la mayoría de los cambios moleculares que caracterizan el cáncer invasor ya están presentes, aunque la lesión no haya asumido aún el fenotipo completo de malignidad. Un grupo final de eventos, que incluyan probablemente una ganancia en la función por las células malignas y su pérdida e integridad por los tejidos normales que lo rodean, se asocia con la transición desde el estado preinvasor hacia la lesión invasora. La mayor parte, si no todos los hechos relevantes del cáncer de mama, tales como el estatus de los receptores hormonales, el nivel de expresión de los oncogenes y el grado histológico, están determinados probablemente por el tiempo de evolución del cis. De modo que las variables de las características clínicas del cáncer de mama, pueden explicarse por la naturaleza heterogénea de las lesiones del cis-ductal que las precedió.

Aspectos clínicos y patológicos

Con la amplia difusión de la mamografía de rastreo, la incidencia del cis-ductal aumentó unas 10 veces en las últimas dos décadas (de 4.800 en 1983 a más de 50.000 casos por año en la actualidad en los EE.UU.) y constituye alrededor del 20% de todos los cánceres de mama diagnosticados en los rastreos. (1 caso cada 1300 mamografías). El incremento del riesgo está asociado con varios factores: la mayor edad, las enfermedades benignas de la mama (OJO: no perder de vista a estas pacientes), una historia familiar de cáncer de mama, factores de reproducción, tales como la nuliparidad o una edad mayor con el primer embarazo de término. Se comprobó que el 5% de las mujeres con cis-ductal tienen una mutación en los genes cancerígenos hereditarios BRCA1 o 2. La terapia hormonal postmenopáusica (por lo menos la combinada) se asocia con un discreto aumento del riesgo y es rarísimo en el sexo masculino. Actualmente, el 90% se diagnostica en la fase preclínica gracias a la mamografía, pero las calcificaciones se relacionan en forma moderada con los distintos tipos de cis-ductal.

Las microcalcificaciones suelen evaluarse por medio de biopsias por aspiración estereotáxica y pueden ser tanto benignas como malignas. En pacientes en las que se diagnostica una hiperplasia atípica debe completarse el estudio con una biopsia quirúrgica,



Comparación del riesgo de tumores mamarios contralaterales o de recidivas ipsilaterales en ensayos aleatorizados de tratamientos del carcinoma in situ ductal.

debido a que, entre el 10 y el 50%, estas lesiones pueden incluir un cis-ductal o un cáncer invasor. Lo mismo debe hacerse si en la biopsia con aguja se detecta ya el cis-ductal, para descartar un cáncer invasor que se encuentra entre el 10 y el 15% de los casos, una posibilidad que se incrementa con el grado de la lesión in situ.

La tarea más difícil para el patólogo es diferenciar el cis del cáncer invasor. La clasificación del cis-ductal se basa en el grado nuclear de las células tumorales (bajo, intermedio o alto), la arquitectura del crecimiento tumoral (sólido, papilar, micropapilar o cribiforme) y la presencia o ausencia de comedonecrosis. (2ª ilustración), aunque la clasificación sigue siendo un desafío, debido a los distintos criterios patológicos, la variabilidad entre los observadores y la heterogeneidad del crecimiento tumoral. Las lesiones de alto grado y aquellas con comedonecrosis son las que se asocian con el mayor riesgo de recurrencia después de la cirugía conservadora.

Es difícil determinar la extensión de un cis-ductal debido al crecimiento discontinuo dentro del sistema ductal y la naturaleza irregular de las calcificaciones. Aunque se origina en una sola estructura glandular, puede extenderse al resto de la mama a través del sistema ductal: 2/3 de las pacientes con cis de grado bajo a intermedio tienen una enfermedad multifocal, que se caracteriza por un crecimiento ductal discontinuo, con áreas negativas de hasta 1cm entre focos. Por el contrario, las lesiones de alto grado tienden a ser continuas, son áreas negativas no mayores a los 5mm. Debido a esta particularidad, el empleo de mamografías corrientes puede subestimar la extensión de la lesión, especialmente en los casos de grado bajo o medio, por lo que se impone la visión magnificada. Es raro el cis-ductal multicéntrico originado en dos focos distintos.

El cis-ductal puede asociarse con focos de tumor microinvasor —menores a 1 mm Ø—, que se clasifican como cáncer microinvasor y se tratan por lo general de acuerdo a las guías para el tratamiento del cáncer invasor. Son frecuentes en pacientes con lesiones de cis mayores de 2,5 cm Ø, palpables al examen o con corrimiento por el pezón y en aquellos casos de alto grado o con comedonecrosis.

Después de 10 años de seguimiento, entre 14 y 60% de las mujeres con diagnóstico de cis-ductal tratadas sólo con la biopsia se les diagnosticó un cáncer invasor de la mama afectada, lo que justifica ampliamente los tipos de tratamiento actuales para el cis.

Tratamiento

Para los autores de esta revisión, el objetivo del tratamiento del cis-ductal es la prevención de la recidiva local, especialmente el cáncer invasor. Las opciones incluyen, la mastectomía simple o la cirugía conservadora, sólo con extirpación del área afectada. No existen estudios comparativos entre mastectomía y cirugía conservadora para el tratamiento del cis-ductal, aunque datos de algunos estudios de observación y de series grandes de tratamientos sugieren que la tasa de recidiva local es significativamente menor con la mastectomía. Esta recidiva puede presentarse como recidiva de un tumor invasor o como el desarrollo de un tumor en la mama contralateral, aunque la muerte relacionada con el cáncer a los 10 años no pasa del 1 a 2%, tanto si se efectuó una mastectomía como si se hizo cirugía conservadora.

Históricamente el cáncer in situ se trató con mastectomía y la tasa de curación es del orden del 98%. La recidiva se debe a la presencia de focos ocultos invasores, recidiva en tejido mamario residual o en la mama contralateral. Este último riesgo es similar al de las mujeres con cáncer de mama primario invasor, aproximadamente 0.5 a 1% por año. Actualmente en los EE.UU. la mayor parte de las mujeres es tratada con cirugía conservadora, lo que refleja la detección de lesiones ocultas más pequeñas con la mamografía y el cambio hacia la cirugía conservadora en los casos de cáncer invasor, después de demostrarse que tanto la mastectomía radical modificada como la cirugía conservadora tienen tasas de supervivencia similares.

Luego de una cirugía conservadora, las pacientes están en riesgo de recidiva en la mama y la mitad de las ipsilaterales son tumores invasores en la cercanía de la lesión original con caracteres patológicos similares, inclusive el grado de expresión de receptores estrogénicos y HER2, lo mismo que caracteres genéticos clonales. Aunque pueden aparecer cánceres nuevos, la mayor parte se origina en restos microscópicos de la lesión o de la vecindad. La radioterapia reduce en forma consistente el riesgo de recidiva en la mama ipsilateral entre un 30 y un 60%, beneficio que persiste por lo menos durante 12 años, aunque el riesgo continúa aumentando a través de los años, llegando a 16 a 19% a los 15 años.

El tamoxifeno también se estudió para los casos de cis-ductal tratados con cirugía y radiación habiéndose observado que produce una reducción de las recidivas ipsilaterales a 5 años de 9% a 6%, es decir, una reducción del riesgo absoluto del 3% y con una reducción de la aparición de tumor en la mama contralateral. El tamoxifeno se mostró especialmente valioso para la prevención de tumores ipsilaterales en las pacientes que recibieron también radioterapia, también en los casos de tumores invasores pequeños. No hay indicación para la quimioterapia en el tratamiento del cis-ductal. Sin embargo, el rol del tamoxifeno se limita, igual que con los tumores invasores, a los tumores con receptores estrogénicos positivos, pues en los negativos su rol no tiene significación estadística.

Los predictores de recidiva tumoral después de la cirugía conservadora se estudiaron en forma extensa. Los márgenes quirúrgicos menores de 1mm o los positivos, los de alto grado y las lesiones de comedonecrosis se asocian con un riesgo aumentado de recidiva, según informan los autores que citan amplia bibliografía. En estos casos, los beneficios de la radioterapia son mayores para evitar la recidiva, donde hay que agregar la juventud de la paciente, aunque esta terapia baja la incidencia de recidiva en todos los subgrupos. La juventud es un marcador de riesgo significativo de recidiva después de la cirugía conservadora, que se asocia también con otros factores clínicos adversos, incluyendo grado tumoral más elevado o necrosis y mayor extensión de las lesiones.

Las recidivas locales se detectan por lo general con la mamografía de control, aunque en un 25% pueden detectarse sobre la base de hallazgos clínicos en la pared torácica, razón por lo que debe indicarse la mamografía cada 6 a 12 meses después del tratamiento inicial y anualmente después del primer año. Son poco frecuentes las metástasis a distancia en ausencia de metástasis regional y éstas se tratan por lo general con mastectomía y con radioterapia en los casos en los que no se aplicó previamente. La evolución clínica depende de la naturaleza de la metástasis: en los casos de cis-ductal, el pronóstico es excelente, con menos del 1% de riesgo de una nueva recurrencia, luego de haberse efectuado una mastectomía salvadora. En los casos de metástasis con cáncer invasor después de cirugía conservadora por cis-ductal, el pronóstico es similar a los casos de cáncer invasor precoz, con un riesgo de metástasis a 8 años.

Manejo clínico

La conducta estándar consiste en el tratamiento por un equipo formado por radiólogos, cirujanos, patólogos y oncólogos. Lo primero es determinar si las pacientes son candidatas para cirugía conservadora. Las pacientes con cis-ductal multicéntrico y aquellas con lesiones difusas extensas o con microcalcificaciones sospechosas, son candidatas para una mastectomía, lo mismo que aquellas en las que no puedan descartarse márgenes negativos o resultados cosméticos aceptables. Las mujeres con enfermedades vasculares del colágeno -esclerodermia o lupus sistémico eritematoso o con tratamien-



El Pescador recomienda:



→ <http://www.sgdelu.org>

Entérese de las últimas resoluciones de la SGU y de las sociedades asociadas, de los cursos, conferencias, asambleas que se realizan semanalmente. **Puede bajar Pescando en Internet desde la página web que figura al comienzo**, sobre todo cuando contienen muchos elementos que pueden dificultar su apertura, lo mismo que los artículos de la revista AGO a texto completo.

Apoye la página web de la sociedad: es un medio de comunicación rápido y efectivo. Puede escribir sus opiniones al correo de la SGU: sgubib@chasque.net las que serán incorporadas a la página.



tos radiantes previos- no son candidatas para la radioterapia. En el caso de estar embarazadas se aconseja la mastectomía. Algunas mujeres prefieren esta cirugía para prevenir el riesgo de recurrencia ipsilateral de la lesión. Hasta ahora no se ha demostrado la conveniencia del empleo de la resonancia magnética para el rastreo de cis-ductal o para determinar la opción de una cirugía conservadora.

En los casos en que se determine la conveniencia de conservación de la mama, se requiere que la escisión sea completa, debiéndose marcar adecuadamente la orientación de la pieza para una eventual re-escisión de ser esto necesario. La extensión de la lesión y los márgenes determinan la posibilidad de la reintervención, aunque no se conoce cuál es el margen óptimo: como mínimo, los márgenes deben estar libres y una distancia de 1mm es un objetivo razonable para un riesgo reducido de recidiva.

Ni la disección de la axila ni la detección del ganglio centinela rutinarios son necesarios en pacientes con cis-ductal, debido a la muy baja incidencia de metástasis ganglionares. De 3 a 13% de las pacientes con cis-ductal y algo más en los casos de microinvasión presentan un ganglio sentinela aislado, pero su valor pronóstico no se conoce, aunque por la experiencia clínica tienen mejores resultados de lo predecible, teniendo en cuenta esas tasas de afectación ganglionar y en la gran mayoría de los casos presentan micrometástasis de potencial metastásico poco claro. En casos de posible cáncer microinvasor oculto y en aquellas mujeres que se someterán a mastectomía, la búsqueda del ganglio centinela no puede hacerse después de efectuado el procedimiento, si se detecta un tumor invasor.

Después de la cirugía conservadora, se administra la radioterapia en campos tangenciales a toda la mama, sobre una base diaria, con lo cual se logra el control del tumor y un resultado cosmético entre bueno y excelente. Sobre la base de una extrapolación de los datos del tratamiento del cáncer invasor, un refuerzo hacia el lecho tumoral puede agregarse a la radiación completa de la mama, particularmente para aquellas mujeres con lesiones muy cercanas a los márgenes del corte, aunque los beneficios para los casos de cis-ductal no están bien delineados. No se ha informado de radiación parcializada y no hay datos probados para un rol de la radiación después de la mastectomía y la extirpación de ganglios axilares para el tratamiento del cis-ductal. Se están investigando métodos para individualizar pacientes que no requieran radioterapia luego de la extirpación del tumor, como casos de tumores pequeños de bajo grado o lesiones con márgenes mayores de 1cm con pronóstico favorable. En casos de mujeres con tumores de pequeñas áreas de grado intermedio con re-extirpaciones o con márgenes mayores de 1cm, la tasa de recidivas a los 5 años fue del 12%, que es substancialmente más alta que la predecible sobre la base de estudios retrospectivos. No es posible por el momento identificar prospectivamente a mujeres que tengan un riesgo lo suficientemente bajo, como para pensar que la radioterapia no tenga alguna ventaja clínica en la prevención de recidivas. Luego de discutir con la paciente las distintas opciones, ésta podrá elegir o no el recibir el tratamiento radiante, pero deberá comprender y aceptar la posibilidad de un riesgo aumentado de recidiva que su decisión pueda tener.

Se comprobó que las mujeres con cis-ductal tienen un déficit importante en el conocimiento de la enfermedad y sus trastornos psicológicos y miedos de recidiva y de muerte son similares a los de las mujeres con un cáncer invasor. Debido a que este tipo de lesión es precursora del cáncer invasor y muestra muchos aspectos biológicos del cáncer invasor, cada vez más se las incluye como blanco de medidas preventivas.

En resumen, el cis-ductal es un tumor de la mama preinvasor, que se descubre por lo común en una mamografía de rutina. Es un tumor heterogéneo con un espectro de acontecimientos biológicos y clínicos que afectan la posibilidad de transformación en un cáncer invasor y de recidiva dentro de la mama afectada. El objetivo del tratamiento es reducir el riesgo de recidiva en la mama, especialmente el cáncer invasor. Existe una variedad de opciones de tratamiento, pero no existen datos acerca de la superioridad de alguna de ellas. Varían de acuerdo con el riesgo de recurrencia en la mama ipsilateral y con los efectos colaterales. La elección del tratamiento se complica por la variedad de la evolución clínica del cis-ductal. Tanto las pacientes como los clínicos, puede usar los datos obtenibles sobre beneficios similares y los efectos colaterales potenciales de las terapias, para tomar decisiones de tratamiento bien informadas.