

**UNIVERSIDAD NACIONAL
AUTÓNOMA DE MÉXICO**

**FACULTAD DE MEDICINA
DIVISIÓN DE ESTUDIOS DE POSGRADO**



HOSPITAL GENERAL DE MÉXICO, O.D

***CARCINOMA DUCTAL IN SITU DE MAMA
EN EL MATERIAL DE PATOLOGÍA QUIRÚRGICA DEL HOSPITAL
GENERAL DE MÉXICO
PERÍODO ENERO 2001 A ENERO 2010***

TESIS DE POSGRADO

**QUE PARA OBTENER EL TÍTULO DE
LA ESPECIALIDAD EN:**

ANATOMIA PATOLÓGICA

P R E S E N T A:

DRA. YALIBETH JAQUELINE GONZALEZ ATENCIO

TUTOR DE TESIS:

**DRA. MERCEDEZ HERNANDEZ GONZALEZ
MÉDICO ADSCRITA DEL SERVICIO DE ANATOMÍA PATOLÓGICA
HOSPITAL GENERAL DE MÉXICO**



MEXICO, D.F. 2010

FACULTAD DE MEDICINA





Universidad Nacional
Autónoma de México



UNAM – Dirección General de Bibliotecas
Tesis Digitales
Restricciones de uso

DERECHOS RESERVADOS ©
PROHIBIDA SU REPRODUCCIÓN TOTAL O PARCIAL

Todo el material contenido en esta tesis esta protegido por la Ley Federal del Derecho de Autor (LFDA) de los Estados Unidos Mexicanos (México).

El uso de imágenes, fragmentos de videos, y demás material que sea objeto de protección de los derechos de autor, será exclusivamente para fines educativos e informativos y deberá citar la fuente donde la obtuvo mencionando el autor o autores. Cualquier uso distinto como el lucro, reproducción, edición o modificación, será perseguido y sancionado por el respectivo titular de los Derechos de Autor.

P R E S E N T A



DRA. YALIBETH JAQUELINE GONZALEZ ATENCIO
MEDICA RESIDENTE DE ANATOMIA PATOLOGICA

TUTOR DE TESIS

DRA. MERCEDES HERNANDEZ GONZALEZ
MEDICA ADSCRITA DEL SERVICIO DE ANATOMIA PATOLOGICA
HOSPITAL GENERAL DE MEXICO, O D
FACULTAD DE MEDICINA UNAM

DRA. MONICA BELINDA ROMERO GUADARRAMA
PROFESOR TITULAR DEL CURSO UNIVERSIARIO DE
ESPECIALIZACIÓN EN ANATOMIA PATOLOGICA.
HOSPITAL GENERAL DE MEXICO, O D

DEDICATORIA

“A DIOS POR HABERME PUESTO EN ESTE CAMINO DE AYUDA AL PRÓJIMO”

2

“A ALGIS, MI QUERIDO Y AMADO ESPOSO, POR COMPARTIR CON ENTUSIASMO Y BRINDARME SU APOYO DURANTE TODO ESTE TIEMPO, ¡TE AMO!”. POR ESTAR SIEMPRE A MI LADO EN ESTA Y OTRAS METAS MÁS.

“A MIS QUERIDOS PADRES POR QUIENES ESTOY AQUÍ Y MI HERMANA QUE SIEMPRE ME HAN ALENTADO EN SEGUIR ADELANTE BRINDANDOME SU CARIÑO Y CONSEJOS”

“A MI FAMILIA Y AMIGOS QUE SON EL COMPONENTE AFECTO IMPRESCINDIBLE PARA CONSEGUIR CUALQUIER META Y A LOS QUE ESTOY PROFUNDAMENTE AGRADECIDA “

“A MIS MAESTROS POR LA DEDICACIÓN Y PACIENCIA QUE HAN TENIDO PARA ENSEÑARME ESTA DIFICIL PERO HERMOSA DISCIPLINA”

“A MIS COMPAÑEROS POR SU AMISTAD, RESPONSABILIDAD Y ENTREGA A NUESTRO TRABAJO”

“A ESTE GRAN PAÍS POR ABRIRME UNA VEZ MAS LAS PUERTAS AL CONOCIMIENTO” ¡VIVA MEXICO!

AGRADECIMIENTOS

A DIOS Y LA VIRGENCITA DE GUADALUPE POR HABERME DADO EL TESORO VALIOSO. POR ACOMPAÑARME EN TODO MOMENTO, PROVEERME DE TODO LO NECESARIO, POR NO HABERME DEJADO QUE ME RINDA EN NINGUN MOMENTO Y DARMER FORTALEZA PARA SEGUIR ADELANTE.

3

AL HOSPITAL GENERAL DE MEXICO POR ACEPTARME A EL CURSO UNIVERSITARIO DE ANATOMIA PATOLOGICA Y BRINDARME LA OPORTUNIDAD DE FORMARME EN ESTA INSTITUCION, UNA DE LAS MAS IMPORTANTES DE ESTE PAIS.

A TODOS MIS PROFESORES DEL CURSO DE ANATOMIA PATOLOGICA DEL HOSPITAL GENERAL DE MEXICO, EN ESPECIAL AL DR. AVISSAI ALCANTARA POR HABERME ACEPTADO, A LA DRA. MERCEDES HERNANDEZ POR SER MI ASESORA Y COMPARTIR SUS CONOCIMIENTOS, A LA DRA VIRGILIA SOTO, JUAN SORIANO Y HUMBERTO CRUZ POR COMPARTIR SUS ENSEÑANZAS CONMIGO.

INDICE

I. RESUMEN	5
II. INTRODUCCION	
EVOLUCION HISTORICA	6
HISTORIA NATURAL	9
III. FACTORES EPIDEMIOLOGICOS	
INCIDENCIA	12
EDAD Y SEXO	13
IV. FACTORES DE RIESGO	13
V. FACTORES PROTECTORES	15
VI. SINTOMAS Y SIGNOS	16
VII. ESTUDIOS DE GABINTE	
MAMOGRAFIA	17
RESONANCIA MAGNETICA	18
VIII. PATOLOGIA MACROSCOPICA	19
IX. PATOLOGIA MICROSCOPICA	20
X. MULTICENTRICIDAD	24
XI. BILATERALIDAD	24
XII. ESTUDIO TRASOPERATORIO	25
XIII. RECOMEDACIONES PARA EL REPORTE	26
XIV. TRATAMIENTO	28
XV. DISECCION AXILAR	31
XVI. SEGUIMIENTO	32
XVII. OBJETIVOS GENERALES	33
XVIII. OBJETIVOS ESPECIFICOS	33
XIX. JUSTIFICACION	34
XX. TIPO DE ESTUDIO	35
XXI. CRITERIOS DE INCLUSION	36
XXII. CRITERIOS DE EXCLUSION	36
XXIII. MATERIAL Y METODOS	37
XXIV. RESULTADOS	38
XXV. ILUSTRACIONES	45
XXVI. DISCUSION	47
XXVII. CONCLUSIONES	49
XXVIII. BIBLIOGRAFIA	50
XXIX. ANEXOS	54

I. RESUMEN

Hasta hace poco el carcinoma ductal in situ (CDIS) de la mama se consideraba una lesión poco frecuente. El carcinoma ductal in situ es un grupo heterogéneo de neoplasia, caracterizado por la presencia de células epiteliales malignas que crecen dentro de los conductos mamarios, sin rebasar la membrana basal, apreciadas por microscopia de luz, lo que se refleja en su forma de presentación, características histopatológicas y radiológicas, expresión de marcadores biológicos y comportamiento clínico, adoptan diferentes patrones arquitectónicos de crecimiento intraductal y presentan características citológicas y de necrosis variables.

Durante la última década, a nivel mundial, se observó un aumento progresivo de su incidencia, debido al advenimiento del tamizaje mamográfico. Gracias a los avances científicos, esta mejor caracterizado por lo que han surgido nuevas complicaciones en su diagnóstico y manejo.

El presente es un estudio observacional descriptivo de corte transversal y retrospectivo se analizaron 10 casos de CDIS puros evaluados en el Servicio de Anatomía Patológica Hospital General de México, entre enero de 2001 a enero de 2010. El objetivo es determinar el comportamiento clínico-histológico de 10 pacientes femeninas diagnosticadas con Carcinoma Ductal in Situ. De un universo de 200,423 biopsias realizadas en este periodo, se encontraron 513 casos diagnosticados como CDIS. La edad media en el momento del diagnóstico fue de 48 años. No se encontró bilateralidad en los casos. Tampoco se encontró metástasis ganglionares en ninguno de los casos. Entre los objetivos secundarios se incluye la valoración de otros parámetros histológicos: el tamaño, el grado nuclear, la necrosis, la supervivencia libre de enfermedad y la supervivencia global.

II. INTRODUCCION

EVOLUCIÓN HISTÓRICA

El papiro de Ebers, que data aproximadamente de 1,600 años a. C., describe tumores mamarios duros, infiltrantes o ulcerados, indoloros que no contienen líquido, quizá tumores malignos. Además, recomienda no intentar extirparlos, aunque se mencionan algunos casos tratados con cauterio. No existe información del concepto que le daban al cáncer los egipcios.¹

Los pensadores griegos presocráticos (entre los siglos IV y V a. C.) llegaron a la conclusión de que todo lo que existe en la naturaleza surge “por sí mismo” sin influencias supranaturales; en consecuencia, Hipócrates concluyó que “no hay enfermedades sagradas, todas son de origen natural”. Es la filosofía naturalista –que fundamenta la ulterior ciencia natural y permite la racionalización y tecnificación de la medicina griega– el estudio sistemático del enfermo y de su entorno que supera el mero empirismo y forma una doctrina claramente racional y fisiológica donde la salud y la enfermedad son entendidas como el equilibrio y desequilibrio entre las condiciones intrínsecas de la persona, más los cuatro humores del cuerpo: sangre, flema, bilis amarilla y negra, y las de su ambiente (los elementos de la naturaleza: tierra, aire, fuego y agua). Este cuerpo de conceptos y experiencias forma la teoría humoral de la enfermedad y sustenta el paradigma hipocrático del cáncer de mama:

- a) Es una enfermedad sistémica
- b) Causada por el exceso de bilis negra
- c) Se clasifica en dos grandes grupos: *carcinoma apertus* (úlceras malignas) y *occlusus* (cáncer oculto)
- d) El cáncer oculto no debe tratarse con cirugía porque “el enfermo muere más rápidamente”
- e) En lesiones ulceradas se recomienda aplicar pastas cáusticas.²

Hipócrates describió cánceres de piel, cuello uterino, recto y mama; por el fácil acceso a la exploración directa, es posible que este último se haya podido diagnosticar con más frecuencia.

En el siglo primero de la era cristiana, Aurelio Cornelio Celso, médico romano, describió las características clínicas del cáncer de mama y lo clasificó en cuatro etapas clínicas:

1. Simple o temprano
2. No ulcerado
3. Ulcerado
4. Ulcerado con excrecencias sangrantes.

Alrededor del año 180 d. C., el médico griego Leonidas describió su técnica de mastectomía de manera detallada; recomendó realizar la incisión fuera del tumor y extirparlo totalmente, usando cuchillo y cauterio para cohibir el sangrado.³

Ambrosio Paré trató los cánceres avanzados con leche, vinagre y aceite, según la tradición galénica; en los tumores tempranos realizó extirpación completa aplicando ácido sulfúrico en lugar de cauterio para cohibir la hemorragia. El mismo Ambrosio Paré estableció la relación del crecimiento ganglionar de la axila con el tumor de mama.⁴

En el siglo XIX varios autores documentan en el cáncer de mama un estado intraepitelial aunque, al parecer, sus referencias hacían alusión al carcinoma lobulillar “in situ” (REMARK, 1854; Shield, 1898).

En el año 1907, Warren describe un estado de transición del epitelio ductal entre formas benignas y malignas, que denominó “evolución anormal”. A partir de las primeras descripciones patológicas del CDIS realizadas por este cirujano inglés J.C. Warren, a principios del siglo XX, son múltiples los estudios que se han llevado a cabo con el fin de determinar el comportamiento biológico y la terapia más efectiva para esta patología⁵. Un año después, Bloodgood, cirujano del Hospital John Hopkins, profundiza en el comportamiento clínico y las características patológicas de las formas tempranas del cáncer ductal de mama, a las que denominó “tumores borderline”.

En este mismo año, este autor denomina “comedocarcinoma” a una lesión benigna con necrosis en los conductos lactíferos y que, además, presentaba un epitelio proliferativo. Más tarde, diferenció el comedocarcinoma asociado al cáncer de mama de la forma benigna, pero precancerosa a la que denominó “comedoadenoma”. Observó que estas lesiones no se asociaban a metástasis regionales o sistémicas, y que las mujeres que las presentaban, no fallecían como consecuencia de estos tumores mamarios.

En el año 1932, Broders definió el término “carcinoma in situ”, considerándolo como una entidad patológica diferente, en que las células epiteliales malignas y su progeñe se

encuentran en, o cerca de la posición de las células normales de las que se derivan antes de que éstas desarrollen transformación maligna.⁶

Foote y Steward describieron por vez primera en 1941, el “carcinoma lobulillar in situ” (CLIS), originado en los lobulillos terminales. En 1946, estos mismos autores definen una entidad patológica distinta, a la que denominan “carcinoma ductal no invasivo”.

El término “carcinoma ductal in situ”, fue definido por Oblis y cols en el año 1960 como una lesión de crecimiento lento, comportamiento favorable, pero potencialmente maligna, para la que se requería un tratamiento agresivo, si se querían obtener buenos resultados.

Al final de la década de los años 60, se estableció el concepto de “cáncer de mama mínimo” (Gallaoer, 1969; Hutter, 1971), el cual incluía el CID, CLIS, y el carcinoma mínimamente invasor (menor de 0,5 cm. de tamaño). En este momento, se toma conciencia de la importancia y de la necesidad de la detección de lesiones de la mama en un estado inicial, preinvasivo, si se quieren obtener altos índices de curación que pueden alcanzar el 90% para las tres entidades reseñadas, tras 10 años de seguimiento (Wanebo 1974; Frazier, 1977; Hartmann, 1984).

La definición del CDIS ha variado a lo largo de la historia. Haagensen⁷ consideraba que esta entidad contenía elementos infiltrantes en casi todos los casos y establecía este diagnóstico si menos del 50 % de la lesión contenía elementos histológicamente infiltrantes (esto explica la presencia de ganglios axilares positivos en el 29 % de las pacientes de su serie y tasas de supervivencia a 10 años del 70 % tras mastectomía radical). Más recientemente, varios autores⁸⁻⁹ han redefinido esta entidad: han eliminado la presencia de elementos infiltrantes y han establecido el concepto actual del CDIS como «una proliferación de células epiteliales malignas confinadas a los ductos mamarios sin evidencia en microscopia óptica de infiltración del estroma circundante a través de la membrana basal».¹⁰

El tema de CDIS es todo un clásico dentro de la patología maligna de la mama. Este carcinoma depara siempre motivos de discusión y controversia, tanto en el diagnóstico como en sus variantes histológicas y la cambiante estrategia terapéutica.¹¹

HISTORIA NATURAL

El CDIS se encuentra a lo largo de un espectro de las lesiones preinvasoras que se originan dentro de tejido mamario normal con la progresión histológica de la hiperplasia a un cáncer invasor.

Aunque los pasos para iniciar las vías específicas de cáncer de mama, la tumorigénesis siguen estando mal definidos, parece que casi todos los cánceres de mama invasivo surgen de carcinoma in situ. La presencia de cambios cromosómicos para compartir, tanto en el carcinoma ductal in situ al lado de los cánceres invasivos demuestra su relación clonal, evolutiva.¹²

Convencionalmente se cree que el carcinoma infiltrante de mama es el paso final tras una serie de eventos morfológicamente reconocidos como hiperplasia, hiperplasia atípica y carcinoma in situ.¹³ Aunque existen evidencias objetivas que apoyan esta hipótesis, también se dispone de información que indica que este proceso puede ser discontinuo y que, seguramente, no es inviolable ni universal. Entre los hechos que apoyan el papel del carcinoma in situ como precursor destaca la presencia de un componente de CDIS asociado a muchos carcinomas infiltrantes y el hecho de que la incidencia de positividad para los receptores estrogénicos (RE) sea muy similar en las dos entidades, lo que sugiere que los carcinomas infiltrantes RE positivos (+) y RE negativos (-) se originan de sus lesiones precursoras RE + y RE correspondientes.¹⁴ Page et al¹⁵ comunicaron el desarrollo de carcinoma infiltrante en 7 de 25 pacientes (28 %) tras un intervalo de 3 a 10 años (media de 6,1 años) desde la biopsia inicial. En otro estudio, Rosen et al¹⁶ comunicaron la aparición de carcinoma infiltrante en 8 de 30 pacientes (27 %) tras un seguimiento medio de 9,7 años. En ambos estudios, casi todos los tumores infiltrantes aparecieron en o cerca del lugar de la biopsia original; otra coincidencia entre ambos fue que todos los casos de CDIS correspondían al tipo cribiforme/micropapilar, sin que se encontraran casos de tipo comedocarcinoma. En un estudio más antiguo, Farrow¹⁷ halló que en el 20 % de los casos de CDIS se desarrolla un carcinoma infiltrante, en el interior o en las cercanías de las escisiones locales previas, tras 1-8 años de seguimiento. Más recientemente, se han comunicado los resultados de un seguimiento medio de 16,7 años en 28 casos de CDIS, 21 de los cuales se habían clasificado como del subtipo clinging, tres de ellos (11 %) han

desarrollado carcinoma infiltrante (dos clinging y un comedocarcinoma).¹⁸ Estos estudios sugieren que en algunos pacientes con CDIS no comedo, tratados sólo con biopsia, se desarrollará un carcinoma infiltrante en la mama homolateral (usualmente en el lugar de la lesión inicial). El carcinoma infiltrante aparece dentro de los 10 primeros años de seguimiento, aunque puede ocurrir después. Otro hecho destacaba en el CDIS es la frecuencia de bilateralidad, que algunos autores¹⁹ cifran en el 25 % de los casos. También es frecuente la detección de focos de CDIS contralaterales en mujeres con carcinomas infiltrantes. Sin embargo, existe una discrepancia entre la incidencia de CDIS contralateral y el riesgo de desarrollar un carcinoma infiltrante contralateral. Alpers y Wellings encontraron CDIS en el 48 % de las mamas contralaterales en pacientes con carcinomas infiltrantes, mientras que el riesgo acumulado a 20 años de desarrollar carcinoma infiltrante contralateral es del 12,5 %.²⁰ Estos datos también sugieren que no todos los CDIS histológicamente detestables progresarán a cánceres clínicamente significativos. Por otro lado y a pesar de esta alta incidencia de bilateralidad, el CDIS se asocia con el desarrollo de carcinoma infiltrante en el lugar de la lesión originalmente biopsiada, a diferencia del CLIS, que parece ser un marcador de riesgo para el desarrollo de carcinoma infiltrante en cualquier lugar de ambas mamas (con la misma tasa de riesgo para las dos). Para valorar correctamente el significado y comportamiento biológico del CDIS sería importante conocer su incidencia en estudios sobre autopsias. Desafortunadamente, hay pocos datos sobre este particular y los disponibles muestran resultados discordantes. Mientras los estudios de necropsias efectuados en los Estados Unidos muestran una frecuencia muy baja (6 y 0,2 %), los llevados a cabo en Dinamarca por Nielsen et al²¹, muestran una frecuencia de hasta el 25 %. Es posible que variaciones en los criterios diagnósticos puedan ser las causantes de estas diferencias. Es muy importante señalar que la mayoría de los datos clínicos que se han mencionado se refieren a estudios efectuados sobre pacientes con CDIS de tipo no comedo, lo cual se comprende porque las series estudiadas son previas al establecimiento del cribaje mamográfico y en ellas se llegó al diagnóstico de forma incidental o clínica, formas de diagnóstico más propias de los CDIS no comedo.²² Por tanto, es lícito preguntarse si la historia natural de los CDIS tipo comedo es similar a la de los otros subtipos o, si bien, nos encontramos ante una entidad con un comportamiento biológico diferente. No existen estudios con seguimiento suficiente para responder a dicha

cuestión. Sin embargo, existen evidencias objetivas que indican que los CDIS tipo comedo tienen un comportamiento más agresivo. Recientemente, Silverstein et al²³ han comunicado una serie de 224 CDIS, de los que aproximadamente el 50 % son comedocarcinomas; la supervivencia libre de enfermedad (SLE) a 7 años para los CDIS no comedo fue del 96 %, mientras que para los comedocarcinomas fue del 80 % (independientemente del tratamiento efectuado). Datos previos, obtenidos de esta misma serie de pacientes, indicaban que 8 de las 9 recidivas (89 %) ocurrieron en CDIS tipo comedo. Además, hay hechos morfológicos y biológicos que parecen justificar la mayor agresividad del comedocarcinoma in situ. Recientemente, Benz et al²⁴ han comunicado la presencia del oncogén Her-2-Neu en el 81 % de los comedocarcinomas, por el 19 % de los CDIS no comedo ($p < 0,01$). El conocimiento actual de la historia natural del CDIS se basa fundamentalmente en el seguimiento de pacientes diagnosticados tras biopsias con márgenes generalmente afectados. La presencia, en estos casos, de un carcinoma infiltrante residual conduce a una mala interpretación de los datos observados. La frecuencia comunicada en la literatura de carcinoma infiltrante residual tras biopsia oscila entre el 6 y el 21 %, mientras que la frecuencia de carcinoma in situ residual es del 60-68%.

III. FACTORES EPIDEMIOLÓGICOS

INCIDENCIA

La incidencia del CDIS ha aumentado en todo el mundo debido principalmente a la mejora de diagnóstico de forma considerable tras instaurarse el uso de la mamografía como método de diagnóstico temprano en pacientes asintomáticas, así como otros procedimientos de imagen que permitan la condición de ser identificados de forma temprana.

Hace unos años su frecuencia era muy baja, era una entidad casi excepcional que se encontraba en menos del 1% de los casos, pero actualmente su frecuencia ha aumentado. Cada día se diagnostican más debido al avance en el diagnóstico precoz que permite detectarlos en fases precoces, antes de que se conviertan en invasores.

Las grandes series americanas estudiadas desde finales de los sesenta hasta la mitad de la década de los setenta comunican una incidencia para las lesiones in situ del 3,2 al 5,3 % de todos los cánceres de mama diagnosticados.^{25.26}

En los EE.UU., el CDIS se contaban con 4% de los cánceres de mama en 1983, mientras que en 1996 la incidencia ha aumentó al 16%.²⁷

Los datos de nueve registros basados en población, incluidos en el programa National Cancer Institutes Surveillance, Epidemiology and End Results (Instituto Nacional de Vigilancia Epidemiológica y resultados finales de cáncer, EUA) (SEER) en 1975, indicaron que 2.9 % de los pacientes tuvieron CDIS. Una revisión de datos del mismo instituto publicados en 1966 demostró un aumento escandaloso de la incidencia del CDIS después en 1983.²⁸

En un estudio epidemiológico Danés la incidencia del CDIS fue del 6 %. En dicho estudio, efectuado en una población en la que no se realizó cribaje mamográfico, se detectó una incidencia de 9 casos por cien mil mujeres al año. La incidencia varió de acuerdo con la edad y fue más alta en el grupo de 40 a 54 años (16,8 casos por cien mil mujeres y año). Estas tasas corresponden a una probabilidad del 0,53 % de que se diagnostique un CDIS durante la vida de estas mujeres.²⁹

La frecuencia de la que se habla hoy día es del 25% puede llegar incluso al 40% en grandes centros de estudio especializados. En Italia a partir del 2000 su incidencia se encuentra entre un 25 – 30 %, Representa un incremento del riesgo relativo de 10 veces el de la

población general, siendo ese riesgo local (por lo que se considera una enfermedad preinvasora) y que no disminuye con el paso del tiempo.

Con la mamografía de tamizaje se ha incrementado notoriamente la detección de CDIS. Se detecta 1 caso por cada 1300 mamografías de tamizaje en los Estados Unidos.³⁰

EDAD Y SEXO

La edad de aparición del CDIS suele encontrarse entre los 50-60 años, no encontrando diferencia significativa con la edad de aparición del carcinoma invasor. Entre las mujeres de 30 y 39 años de edad, el aumento anual promedio en la tasa de incidencia cambio de 0.3 % entre 1973-1993 a 12% entre 1983-1992. Se encontraron aumentos similares en mujeres de 40 a 49 años de edad (de 0.4 % a 17.4 %) y en mujeres de 50 años o más (de 5.2 % a 18.1%). Aproximadamente 4,676 casos de los casos fueron en mujeres entre los 40 – 49 años de edad, representando cerca del 15 % de carcinoma de mama en este grupo etario.³¹

En un estudio del Florida Cancer Data System fueron estudiadas 23,810 mujeres diagnosticadas en el estado de Florida entre 1981 y diciembre de 2001 con CDIS. La media de edad al diagnóstico fue de 64 años (rango entre 18-103 años). Muchas de las pacientes fueron menopáusicas por arriba de los 50 años de edad.³²

El CDIS en hombres es raro, solo se han reportado hasta el año 2008, tres casos en la literatura y solo representan un 5 % de las lesiones en la glándula mamaria masculina.

IV. FACTORES DE RIESGO

Entre los factores de riesgo más conocidos encontramos:

1.- Radiaciones ionizantes. El riesgo es directamente proporcional a la dosis e inversamente proporcional a la edad de la paciente.

2.- Ambientales.

2.a.- *Dietéticos*. Responsables en muchas ocasiones de las patentes diferencias que existen entre distintas culturas y etnias. Se ha relacionado a la obesidad.

2.b.- *Pesticidas, conservantes y colorantes*. Aunque no está totalmente demostrado, se piensa que tienen que ver por el aumento de incidencia registrado en determinadas

poblaciones más expuestas a ellos. Por ejemplo, en un estudio se vio que mujeres trabajadoras de invernaderos en Almería tenían una incidencia mayor que la población habitual de cáncer de mama.

3.- Hábitos de vida. Aunque no está demostrado, el consumo excesivo de alcohol también aumenta el riesgo. El alto consumo de alcohol (más de uno o dos tragos al día), se relaciona con un mayor riesgo de sufrir cáncer de mama.³³

4.- Edad. La mayoría de los cánceres se dan en mayores de 40 años. Además, el riesgo de desarrollo del mismo en mujeres de 80-85 años es el doble del riesgo en las mujeres de 60 a 65 años.

5.- Actividad hormonal. El riesgo es mayor en mujeres con menarquia precoz (menores de 12 años) o menopausia tardía (mayores de 50 años), se cree que por haber estado muchos años con actividad hormonal ovárica, es decir, por la influencia de los estrógenos durante aproximadamente 30 años. También se ha visto que mujeres sometidas a THS (tratamiento hormonal sustitutivo) para paliar los síntomas del climaterio, desarrollan cáncer de mama con mayor frecuencia de la esperada en la población general.³⁴ No se ha demostrado un aumento de la incidencia de la enfermedad por el tratamiento con contraceptivos orales,³⁵ pero se desaconseja su uso en mujeres con antecedentes familiares o en portadoras de las mutaciones relacionadas con el cáncer tipo hereditario.

6.- Aspectos genéticos.

7.a.- *Cáncer de mama familiar*. El riesgo de una mujer con una familiar de primer grado afecta es de 2-3 veces el de la población general. Cuando es una hermana y la madre y se ha presentado a una edad temprana el riesgo es de 5 a 10 veces mayor.

7.b.- *Cáncer de mama hereditario*. El riesgo de cáncer de mama vinculado con mutaciones *BRCA1* o *BRCA2* es más de 200 veces mayor en personas menores de 40 años, pero disminuye a 15 veces en la séptima década de la vida.³⁶ La posibilidad de que a las portadoras de genes mutados se les diagnostique cáncer de mama se calcula en 50 a 85%, y cáncer de ovario en 45% a los 70 años de edad. El DCIS de alto grado es más común en las portadoras de la mutación *BRCA1* que en las pacientes sin mutación, lo que sugiere que el DCIS es un criterio para el riesgo de *BRCA* en los modelos de predicción clínica.³⁷ Este tipo se relaciona mucho con el cáncer de ovario y de próstata, ya que se asocia con algunos síndromes genéticos como el síndrome de Lynch o el de Li Fraumeni. Las personas con

estas mutaciones se conocen como portadoras. Se transmite de forma autosómica dominante, suele presentarse a tempranas edades y es frecuentemente bilateral y multifocal. Actualmente se están investigando otros genes, entre ellos el BCRA-3.

7.c.- *Cáncer de mama esporádico*. Es el más frecuente (65-70%) y se da en mujeres sin antecedentes en dos o más generaciones.

8.- Densidad mamográfica: La densidad mamaria en la exploración mamográfica es un factor de riesgo de cáncer de mama. Se refiere al tejido mamario radiológicamente denso. Refleja las variaciones en las células de colágeno, epiteliales y no epiteliales, y disminuye con un mayor contenido de grasa. La herencia representa aproximadamente 60% de la variación mamaria.⁴⁶

8.- Antecedentes personales de enfermedad mamaria.

8.a.- *Cáncer unilateral de mama*. Multiplica por 5 el riesgo de cáncer en la contralateral, si ha sido invasivo se mantiene un riesgo del 0,5-1% anual durante los 20 años siguientes.

8.b.- *Cáncer de ovario, endometrio, próstata o colon*. También suponen un aumento del riesgo.

8.c.- *Hiperplasia atípica*. El riesgo es escaso.

V. FACTORES PROTECTORES

También existen factores protectores:

1.- La lactancia natural. Es el más importante. Algunos autores sostienen que la lactancia ejerce una acción protectora contra el cáncer mamario, mientras que para otros esta acción no se ha demostrado. Los primeros basan su afirmación en el efecto inhibitorio que la lactancia ejerce sobre la función ovárica simulando una ooforectomía durante el tiempo que la lactancia se prolongue.

2.- El embarazo. Ofrece más protección cuanto más temprano sea el primero (siempre que se produzca antes de los 35 años, luego ya no tiene tanta validez, incluso aumenta el riesgo de padecerlo) y cuantas más gestaciones tenga una mujer a lo largo de su vida (al menos 4 o 5 hijos).

3.- Hábitos de vida. No se ha demostrado pero se cree que puede existir protección derivada del consumo de frutas y verduras, grasas insaturadas y micronutrientes, así como de la realización de ejercicio físico habitual.

VI. SINTOMAS Y SIGNOS

La literatura más antigua reportaba que la mayoría de los casos de CDIS se presentaban con una masa palpable, además debido a que puede estar dilatado el conducto puede existir descarga por el pezón (fundamentalmente serohemática y hemática).

La manera de presentarse ha sufrido una inversión en su frecuencia en los últimos años. En efecto, hoy día es más frecuente su detección en fase asintomática (microcalcificaciones, distorsiones del parénquima mamario, etc), en comparación con las formas sintomáticas que era el modo de presentación habitual hace algo más de una década.

Las formas sintomáticas de presentación del CDIS más frecuentes son:

- Masa
- tumoración palpable.
- Secreción por el pezón.
- Enfermedad de Paget del pezón.

El CDIS puede detectarse como un tumor, con características clínicas indistinguibles de las de los cánceres infiltrantes, con excepción de aquellas directamente relacionadas con un tumor invasor (infiltración cutánea, retracción de piel, etc.).

Hasta la última década, el porcentaje de CDIS palpables alcanzaba el 60-70% de los casos; mientras que en la actualidad, oscila entre un 20-30% (FISHER, 1993). Sin duda, este hecho se justifica en parte, al menos, por el menor tamaño medio de los CDIS diagnosticados en la actualidad, que entre el 65-85% no superan los 2 cm. de diámetro y, sin embargo, no hace muchos años, un porcentaje similar alcanzaba los 3-3,5 cm. De diámetro.

La secreción patológica por el pezón, generalmente como telorragia, está presente en el 10-20% de los casos (FENTIMAN 1990). Se relaciona la telorragia con el tamaño tumoral, siendo aquella más frecuente cuanto mayor sea la lesión, aunque algunos consideran que la telorragia, bien sea macro o microscópica, está presente hasta en el 75% de los casos de CDIS.

La enfermedad de Paget se presenta con frecuencia como manifestación de un CDIS subyacente que puede estar limitado a los conductos galactóforos del pezón, o puede ser

más extenso en su distribución en el tejido mamario. La enfermedad de Paget asociada al CDIS, normalmente no presenta un tumor palpable en la mama, sino los cambios característicos de la enfermedad a nivel del pezón (eritema, induración, eccema, erosión, etc.).

Las formas asintomáticas del CDIS antes de la década del ochenta representaban el 0,6% de todos los cánceres de mama vistos en la clínica, mientras que en la última década suponen el 12,3%. Llama la atención, sin embargo, que el diagnóstico de las formas sintomáticas ha permanecido prácticamente estable, siendo del 2% antes de 1985, y del 2,9% en la etapa posterior.

VII. ESTUDIOS DE GABINETE

MAMOGRAFIA

El incremento en el uso de la mamografía desde los inicios de 1980 ha resultado en un aumento dramático del número de casos de CDIS. En la actualidad, la forma de presentación más frecuente es la detectada por mamografía. En la evaluación general inicial, del 8% al 43 % de los carcinomas detectados mediante mamografía fueron intraductales. Del 25 % al 30 % de los carcinomas impalpables detectados mediante mamografías fueron lesiones intraductales. La mayoría de los CDIS tienen de 5 a más calcificaciones. A pesar de la relación bien documentada entre las calcificaciones detectadas por mamografías y el CDIS, debe enfatizarse que puede no haber presentes calcificaciones en cada segmento del conducto comprometido por el CDIS y que en una minoría de tienen pocas o ausencia de calcificaciones detectables cuando se examinan histológicamente. Sin embargo, el 30 - 40% del cáncer de mama es detectado por mamografía. En un reciente estudio nacional en los Estados Unidos con pacientes sometidas a mamografías de cribaje, el 59 % de los CDIS se diagnosticaron exclusivamente por la mamografía.³⁸ La anomalía mamográfica más comúnmente asociada con el CDIS es la presencia de racimos de microcalcificaciones, seguida por el hallazgo de una masa con o sin microcalcificaciones asociadas. Más del 30% de las lesiones de CDIS pueden presentarse con otros hallazgos mamográficos tal como alteración de la densidad con o sin microcalcificaciones, o áreas de distorsión de la arquitectura. Por ejemplo cuando las microcalcificaciones son lineales, el 75 % son de la variedad comedo carcinoma, lo cual

tiene peor pronóstico, diferente cuando las microcalcificaciones son grandes, el 53% son de la variedad no comedo carcinoma.³⁹

Otras anomalías menos comunes pueden ser la presencia de asimetrías, dilatación de los ductos retroareolares, densidades redondeadas mal definidas y distorsiones focales de la arquitectura.⁴⁰ Las microcalcificaciones asociadas con el CDIS pueden ser granulares (groseras e irregulares o finas y regulares), lineales o ramificadas, o mostrar una combinación de estos patrones.

Varios autores han estudiado la relación entre el tamaño mamográfico y el patológico. Para Lagios et al , en el 66 % de los casos el tamaño mamográfico fue superior al patológico y en el 22 % inferior; las diferencias eran menores cuando el CDIS se presentaba como microcalcificaciones lineales o ramificadas. En cambio, el estudio de Holland et al⁴¹ demostró que, en la mayoría de los casos, el tamaño mamográfico era menor que el histológico y que las diferencias eran menores para los comedocarcinomas que para los cribiforme/micropapilares.

Ocurren presentaciones mamográficas inusuales de carcinomas intraductal cuando la lesión tiene una configuración que sugiere que se trata de un tumor benigno o un carcinoma invasor. Estos patrones, los cuales son el reflejo de masas de tejido suave asociado al carcinoma, se encuentran en menos del 10% de los CDIS detectados con mamografía.⁴²

RESONANCIA MAGNETICA

Aunque los primeros estudios obtuvieron una sensibilidad menor para los CDIS que para los carcinomas infiltrantes, varias publicaciones recientes han mostrado una mejoría en la sensibilidad y especificidad de la RM para los CDIS.⁴³

La RM mamaria tiene la capacidad de detectar multifocalidad y multicentricidad, que en este estudio también fue superior a la de los exámenes convencionales. Esto permitió cambiar la conducta en forma correcta en las pacientes.

La RM puede ser un medio efectivo para detectar CDIS que carezcan de calcificaciones. La detección se basa en el hallazgo de realzamiento de contraste en el parénquima mamario después de la inyección de gadoleno, un medio de contraste que se compara con la imagen preinyección. El tamaño promedio de los carcinomas CDIS detectados por RM es de 10 mm.

La RM mamaria es el mejor método para evaluar el tamaño de los CDIS y descartar la presencia de multifocalidad y multicentricidad. Se recomienda considerarla antes del tratamiento quirúrgico definitivo, en especial en las mamas con un patrón denso o heterogéneamente denso.⁴⁴

VIII. PATOLOGIA MACROSCOPICA

El CDIS no papilar por lo general no es evidente macroscópicamente. El comedocarcinoma que compromete a múltiples conductos en ocasiones produce una masa firme. Estas lesiones tienden a ser bien definidas, tumores color canela con manchas de blancas a amarillo pálido, compuestas de carcinoma intraductal necrótico (comedones) que sobresalen de la superficie de corte cuando la lesión es comprimida. Las calcificaciones abundantes en la lesión dan una sensación arenosa sobre el corte en el interior del tumor. Aunque estos hallazgos son sugerentes de comedocarcinoma, en algunos casos de estasis y mastitis se encuentra una apariencia idéntica. Además de establecer el diagnóstico, la mamografía puede ofrecer información acerca del tipo histológico de CDIS y sobre la extensión y distribución del mismo. El comedocarcinoma suele acompañarse de microcalcificaciones lineales o ramificadas y de microcalcificaciones granulares groseras con formas irregulares. El CDIS de tipo cribiforme/micropapilar se asocia con microcalcificaciones granulares muy finas con formas más o menos regulares.

Gump y col. Estudiaron 70 pacientes consecutivos tratados en una institución por lesiones clasificadas como carcinoma intraductal en una biopsia inicial. Cincuenta y cuatro (77%) tuvieron lesiones clasificadas como “macroscópicas” porque las pacientes se presentaron con un tumor palpable, secreción del pezón o enfermedad de Paget. La mayoría de estas pacientes (48 de 54 o sea 89%) tuvieron una masa.^{45 46}

IX. PATOLOGIA MICROSCOPICA

El término carcinoma intraductal puro se refiere a la ausencia de invasión detectable en la membrana basal, ilustrado por tinciones especiales. Cuando se estudian por inmunohistoquímica, las membranas basales de los CDIS aparecen intactas o focalmente discontinuas. Las células mioepiteliales pueden quedar retenidas en el CDIS y ocasionalmente, son hiperplásicas en la periferia del conducto. Evidencia experimental sugiere que las células mioepiteliales pueden tener un efecto paracrino supresor de tumor sobre el CDIS, actuando para inhibir la invasión.⁴⁷ El CDIS puede tener más de un fenotipo estructural microscópico, citológico o inmunohistoquímico. Se encuentran patrones histológicos mixtos en un 30 a 40 % de los casos.⁴⁸ Mientras que algunas combinaciones estructurales tales como papilar- o micropapilar-cribriforme y sólido, comedón, ocurren relativamente más a menudo que otro, hay considerable heterogeneidad con respecto a los patrones de crecimiento. La probabilidad de variabilidad estructural aumenta con el tamaño de la lesión.

Micropapilar: Se compone de conductos delimitados por una capa de células neoplásicas que dan lugar a frondas papilares en intervalos o formaciones arqueadas que sobresalen hacia la luz. Cuando las micropapilas son poco evidentes o ausentes, este tipo de CDIS ha sido descrito como plano o colgante, ya que el epitelio neoplásico parece abrazar la membrana basal. Las papilas son de apariencia variable y oscilan desde protuberancias cortas o montículos hasta procesos delgados alargados. Las papilas carecen de núcleo fibrovascular y están compuestas de células carcinomatosas citológicamente homogéneas. En una minoría de casos, se ven calcificaciones que son granulares, cristalinas o laminadas, particularmente cuando el carcinoma se origina en un fondo de hiperplasia de células cilíndricas, en esta variante micropapilar, la capa normal de epitelio en el conducto es reemplazada por una población de células neoplásicas. Rara vez se presentan mitosis, son de alto grado y presentan necrosis. Tiende a ser multifocal y multicéntrico. El CDIS micropapilar de células claras es extremadamente poco común.

Cribiforme: es una proliferación epitelial fenestrada en la cual se forman microluces con epitelio neoplásico que forma puentes en la mayor parte o en toda la luz del conducto. Los

conductos marcadamente dilatados con patrón cribiforme pueden ser confundidos con carcinoma adenoideo quístico o con un papiloma complejo.

Las microluces secundarias en el patrón cribiforme tienden a ser redondas u ovals con bordes luminales lisos bordeados por células cúbicas. La distribución de las microluces es variable. En algunos casos, los espacios están distribuidos a través del conducto completo o pueden estar concentrados hacia el centro. Es una marca característica que las microluces estén rodeadas por una población de células homogéneas que están distribuidas uniformemente a lo largo del conducto. Las microluces pueden contener secreción, un pequeño número de células degeneradas o necróticas y calcificadas punteadas. Bandas de células neoplásicas entre y alrededor de las microluces en el carcinoma cribiforme son descritas como rígidas un término que se refiere a la distribución uniforme, no superpuesta, de células poligonales, en contraste con el patrón en torrente de células superpuestas. El tipo más ordenado de CDIS cribiforme está compuesto de células de cúbicas a cilíndricas bajas, monomórficas, con bajo grado nuclear. Los nucléolos están atenuados o ausentes y rara vez se encuentran mitosis. Las células usualmente tienen escaso citoplasma. Pueden contener secreciones y microcalcificaciones. El patrón cribiforme con necrosis, actividad mitótica y grado nuclear mal diferenciado es raro, y estas lesiones tienden a tener microluces mal definidas. El diagnóstico diferencial incluye el carcinoma adenoideo quístico, el carcinoma cribiforme invasor y la esferulosis colagenosa.

Solido: Como su nombre indica, se trata de una proliferación compacta que casi llena el conducto entero. Las células suelen tener bajo o intermedio grado nuclear. El citoplasma puede ser claro, granular, anfófilo, eosinófilo, o apocrino. Pequeños focos de necrosis y calcificaciones en ocasiones pueden estar presentes, y este patrón de CDIS pueden coexistir con CDIS tipo comedo. Están ausentes las microluces y las estructuras papilares. Las células mioepiteliales se encuentran presentes de manera variable en la periferia de los conductos con CDIS sólido.⁴⁹

Comedo: Se describe clásicamente como un crecimiento sólido de células carcinomatosas grandes con núcleos mal definidos, necrosis central con calcificaciones, y en algunos, pero no en todos alta tasa mitótica, que puede estar en la mama y extenderse al pezón; es el más comúnmente asociado con microinvasión. La capa de células mioepiteliales se encuentra afectada en forma variable y algunas veces está eliminada completamente por la

proliferación carcinomatosa. En algunos casos, la células mioepiteliales son hiperplásicas con nucléolos hipercromáticos, produciendo un borde diferente entre las células epiteliales neoplásicas y la membrana basal. Ocurre elastosis alrededor de algunos conductos con esta reacción periductal. Se presenta un infiltrado variable en el estroma periductal. En algunos casos consiste de linfocitos e histiocitos en cantidades que oscilan desde escasos hasta abundantes. Es importante distinguir entre la comedonecrosis y la acumulación de secreción acompañada por una reacción inflamatoria que ocurre en la ectasia ductal. Los contenidos del conducto en el comedocarcinoma generalmente consisten en células carcinomatosas necróticas representados por células fantasmas y restos cariorréticos, típicamente con poca o ausencia de inflamación intraductal. Hay una clara demarcación entre las células viables del carcinoma en la periferia y en el núcleo necrótico. Hay también necrosis de dos tipos la apoptosis y oncocítica (Malmusi y Ackerman, 1998). La necrosis apoptótica afecta individual producto del azar las células y se caracteriza por picnosis, cariorrexis, condensación citoplasmática y cuerpos apoptóticos. La oncocítica afecta a los grupos de células y se caracterizan por cariólisis y hinchazón del citoplasma. Calcificaciones distróficas se desarrollan en las zonas de necrosis y puede ser ya sea finamente granular o están compuestos por fragmentos sólidos irregulares.⁴⁹ En el núcleo necrotico se desarrolla calcificación distrofica, tiende a ser finamente granular y en algunos casos se mezcla con restos celulares, mientras que en otros, forma fragmentos irregulares más sólidos. Las calcificaciones en el comedocarcinoma casi siempre constan de sales de calcio, principalmente fosfato de calcio, más que oxalato de calcio cristalino.

También se pueden encontrar cristaloides son depósitos de proteínas eosinofilas, no calcificados, que se ven en varios tipos de CDIS. El análisis morfométrico ha demostrado una correlación entre el diámetro del conducto y la presencia de necrosis en el carcinoma. En un estudio el diámetro promedio de los conductos con necrosis fue de 470 um comparado con un diámetro promedio de 192 um. Un radio de 180 um demostró ser importante para distinguir entre los conductos con necrosis o sin ella, estas observaciones sugieren que ocurre necrosis central porque las células del centro de los conductos, con un radio excesivo son privadas de uno o más metabolitos esenciales tales como oxígeno, como resultado de una difusión limitada

Papilar: Se distingue por la presencia de una arquitectura de estroma fibrovascular con papilas arborescentes, y suele estar presente en los conductos de gran tamaño que ocasiona dilatación secundaria. Puede ser visto sólo al microscopio o más comúnmente presentan como una gran masa palpable. Tiene una población de células dismórficas morfológicamente. La primera población se compone de células cúbicas de células columnares epiteliales que contienen núcleos hipercromáticos y citoplasma eosinófilo. La segunda población se compone de células poligonales con abundante citoplasma eosinófilo claro o ligeramente y núcleos hipercromáticos. En algunas de las áreas sólidas del CDIS papilar, las células podrán adquirir los modelos de crecimiento organoide o neuroendocrinos, caracterizada por cualquiera de las masas sólidas de células con zonas periféricas de las células en empalizada, rosetas, cordones o trabéculas.

Apocrino: Al igual que el tipo comedo, CDIS apocrino se caracteriza por células con núcleos intermedios de alto grado y necrosis intraluminal. La característica distintiva, sin embargo, es el citoplasma, que puede ser granular y eosinófilo o vacuolado y claro. Hay pleomorfismo nuclear variable algunos veces manifiesto por nucléolos prominentes.

Células claras: Este patrón se caracteriza por una proliferación de células con citoplasma ópticamente claro y muy bien definidos bordes. Algunos se componen de células con un ordenamiento descrito como mosaico por la apariencia creada por los bordes celulares agudamente definidos. Por lo general se encuentra mezclado con otros tipos de CDIS, tales como sólido, comedo, o tipo apocrino. Algunas formas se cree que representan el componente in situ de carcinomas rico en lípidos o ricos en glicógeno.

Anillo de sello: Son más comúnmente asociados con carcinoma lobulillar, también se ven en los CDIS más a menudo en los tipo papilar y cribiforme. Las células en anillo de sello tienen núcleos excéntricos que a menudo son mellados a lo largo del borde nuclear y que se adosan sobre la vacuola de mucina citoplasmática. Una diminuta gotita de secreción puede evidenciarse en la vacuola. En la clasificación de este tipo de carcinoma ductal in situ es controvertida, y algunas de los autores creen que son lesiones de alto grado (Tavassoli, 1999) debido a su asociación conformas invasoras. Los carcinomas de células en anillo, que se sabe que se comportan de manera agresiva

Hipersecretor quístico: Este tipo de carcinoma ductal in situ generalmente se presenta como una gran palpable masa y se considera una variante del CDIS micropapilar. Cuenta con

características morfológicas similares a éste con la excepción que se asocia con secreción luminal viscosa eosinofila, que puede parecerse al coloide tiroideo. El revestimiento puede variar de ser plano.

Células fusiformes: Esta forma rara se ha descrito en asociación con carcinoma de células fusiformes invasor. Son variantes del carcinoma papilar, sin embargo puede encontrarse crecimiento de células fusiformes en el CDIS no papilar.

Otras variantes no usuales son: carcinoma de células pequeñas, CDIS endocrino, CDIS que se origina de adenosis esclerosante.⁵⁰

X. MULTICENTRICIDAD

Otro hecho a destacar en estos tumores es la multicentricidad definida por Mc Divita como la presencia de 2 ó más focos separados de carcinoma dentro de la mama, los cuales se originan independientemente en respuesta al mismo estímulo carcinogénico.⁵¹ Lagios definió la multicentricidad como una lesión a 5 cm de distancia del tumor primario.⁵¹ La multicentricidad ha llegado a tener una incidencia del 30% en el C.D.I.S mucho menor que en el Carcinoma Lobular In Situ (C.L.I.S) (50-80%).

XI. BILATERALIDAD

La bilateralidad es otra cuestión no menos importante a señalar en el C.D.I.S y se ha reportado entre un 0 y un 30%, si no se diagnostica con mayor frecuencia es porque no se realiza sistemáticamente la biopsia contralateral.

Existen datos limitados que describen la frecuencia de bilateralidad asociada con el carcinoma intraductal. Entre 112 pacientes con carcinoma intraductal reportadas por Ashikari y col., 16 (14 %) tuvieron carcinoma concurrente contralateral y 17 (15%) se habían practicado mastectomía con anterioridad debido a carcinoma.⁵²

Brown y col. Encontraron que 10 % de las pacientes con carcinoma intraductal en una mama tuvieron carcinoma invasor contralateral, incluyendo tres mujeres tratadas previamente por la lesión contralateral y una que desarrollo posteriormente el carcinoma contralateral.⁵³

Un estudio basado en población de casos identificados en el Registro de tumor de Connecticut, encontró que vieron carcinoma intraductal o invasor en la mama opuesta.⁵⁴

Urban reportó una evaluación sistemática de la mama contralateral practicando biopsia en la mama opuesta en el 70 % de sus casos. Entre 16 mujeres con carcinoma intraductal, tratadas entre 1966 y 1968 encontró que tres (19 %) se habían practicado una mastectomía contralateral previa. Ninguna de las pacientes presento bilateralidad simultánea.⁵⁵

XII. ESTUDIO TRANSOPERATORIO

El CDIS puede ser reconocido en cortes congelados, pero si se encuentra alguna dificultad, debe diferirse inmediatamente la decisión y esperar los cortes permanentes, porque existe riesgo significativo del perder el área lesionada a medida que se hacen más cortes.⁵⁶ En un estudio de CDIS 50 % de las lesiones fueron diagnosticadas en corte por congelación, 36 % fueron reportadas como benignas, 8% fueron diferidas, 5 % fueron diagnosticadas como hiperplasia atípica y un caso fue diagnosticado como invasor.⁵⁷ Como la toma de muestra para la biopsia es limitada durante la cirugía, aproximadamente un 20 % de los pacientes con diagnóstico de CDIS por corte de congelación, posteriormente se les demuestra invasión en cortes múltiples en parafina del mismo espécimen de biopsia que ha sido examinado.⁵⁸

XIII. RECOMENDACIONES PARA EL REPORTE

HISTOPATOLÓGICO DEL CDIS

Tercera revisión del Consenso sobre Diagnóstico y Tratamiento de Cáncer Mamario 2008

Mastografía del espécimen (microcalcificaciones, alteración en la densidad).

I. TAMAÑO DEL TUMOR

- Multiplicar el número de laminillas con tumor por 2 ó 3mm.
- Si se está presente en una sola laminilla, medir el diámetro mayor.

II. GRADO CITO-NUCLEAR

-Grado nuclear.

-Necrosis.

-Polarización.

-- *Grado nuclear bajo (GN I):*

Núcleos monótonos.

De 1.5 a 2 veces el tamaño de un eritrocito o el núcleo de una célula epitelial.

Cromatina difusa.

Nucleolos y mitosis ocasionales.

Polarización celular.

-- *Grado nuclear alto (GN III):*

Marcado pleomorfismo.

Más de dos veces el tamaño de un eritrocito.

Distribución irregular de cromatina.

Nucléolos prominentes.

Abundantes mitosis.

Pérdida de la polaridad.

-- Grado nuclear intermedio (GN II)

Comparte características de ambos grupos.

Nota: Cuando se encuentre presente más de un grado, el porcentaje de cada uno de ellos debe ser consignado.

Necrosis

Comedonecrosis: Necrosis de la zona central del conducto. Habitualmente presenta un patrón lineal en las secciones longitudinales.

III. PRESENCIA Y CARACTERÍSTICAS DE LA MULTICENTRICIDAD EN CASO DE EXISTIR

La multicentricidad tiene varias definiciones, por lo general focos separados en una distancia de 4 a 5cm. Actualmente se considera que es parte del crecimiento tumoral a través de los conductos.

IV. PATRONES ARQUITECTURALES: Comedo, Cribiforme, Papilar, Micropapilar, Sólido

Variantes poco frecuentes: Células apócrinas, Quístico hipersecretor, Tipo mucocel, Células en anillo de sello, Células pequeñas y Tipo escamoso.

Lesiones papilares

 Papiloma complicado con carcinoma

 Carcinoma papilar

 Carcinoma papilar encapsulado

V. MÁRGENES QUIRÚRGICOS

Especificar la distancia entre el foco más próximo de CDIS y el margen entintado. En caso de ser positivos reportar si son focales o difusos.

VI. MICROCALCIFICACIONES

Asociadas a carcinoma situ.

Adyacentes al área de carcinoma in situ.

VII. FACTORES PRONÓSTICOS

- Tamaño.
- Márgenes.
- Grado histológico. (7) (8) (9) (11)

VIII. ÓTROS PARÁMETROS

Determinación de receptores hormonales y Her 2neu.⁵⁹

XIV. TRATAMIENTO:

El abordaje diagnóstico de tratamiento y seguimiento del CDIS de mama es multidisciplinar, al igual que el resto de patología mamaria, lo que demanda una gran integración y coordinación de los distintos profesionales que intervienen en los distintos procesos, lo que lleva paulatinamente a la creación de Unidades de Patología Mamaria que ofrezcan una mejor y más rápida atención a la paciente.

El tratamiento clásico de las pacientes con CDIS ha sido la mastectomía. Los argumentos que han apoyado esta decisión terapéutica han sido la supuesta alta incidencia de multicentricidad, la posible existencia de un carcinoma infiltrante oculto y la posibilidad de recidiva local tras un tratamiento conservador.

La cirugía conservadora con o sin radioterapia asociada a quimiopprofilaxis con tamoxifeno 20 mg/día por 5 años, sería la terapia de elección siempre que los casos que sean tributarios de ella.⁶⁰. La principal contraindicación para este tipo de cirugía son los CDIS extensos, puesto que los resultados cosméticos son inaceptables. Indicaciones de tratamiento conservador:

1. Área pequeña de microcalcificaciones medidas en el examen histopatológico o en la mamografía, preferentemente no mayor a 2 a 3 cm.
2. Patrón irregular de microcalcificaciones con área menor de 6 cm².
3. Que se pueda obtener con la cirugía un margen libre de CDIS de al menos 10 mm.
4. Grado nuclear bajo o intermedio.
5. Mama estéticamente aceptable post cirugía.

Tres hechos fundamentales justifican la valoración del tratamiento conservador como una opción adecuada en ciertos casos de CDIS: 1) el aumento de su incidencia junto con el diagnóstico de lesiones muy pequeñas (no palpables) gracias a la mamografía; 2) el éxito conseguido por el tratamiento conservador en el carcinoma infiltrante de mama, lo cual nos hace dudar de si es adecuado tratar una lesión inicial más agresivamente que lesiones avanzadas, y 3) los datos de la literatura parecen indicar que no todos los casos de CDIS progresarán a carcinoma infiltrante. Por todo ello, se puede considerar que al mastectomizar a estas enfermas se están sobre tratando algunos casos, sin olvidar el impacto psicológico que supone una intervención como esta.

RECOMENDACIÓN DE TRATAMIENTO DE ACUERDO A LA CLASIFICACIÓN DE VAN NUYS. (2003)

ÍNDICE PRONÓSTICO DE VAN NUYS.

Hasta hace unos años, todo lo que conocíamos de este tipo de neoplasia estaba envuelto en una nebulosa y confusión que hacía que no existiera unanimidad entre los patólogos y era dificultaba la tarea de distinguir entre lesiones benignas, malignas o premalignas. Por todo esto, Malvin Silverstein (cirujano) y Lagins (patólogo) decidieron trabajar juntos en un hospital específico de cáncer en Van Nuys (California) sobre este tema y han conseguido con su trabajo esclarecer un poco la situación. Para el profesor, el trabajo de estos autores representa la mayor luz que se ha arrojado sobre el tema hasta el momento, aunque en la actualidad aún no está admitido de forma universal.

Las conclusiones de Silverstein y Lagins determinan que el pronóstico del CDIS se puede medir mediante tres parámetros: el grado nuclear, el estado de los márgenes y el tamaño de la lesión. Muy recientemente se ha añadido un cuarto parámetro que es la edad

PUNTUACIÓN	1	2	3
TAMAÑO (mm)	<15	16-40	>41
MÁRGENES LIBRES (mm)	>10 mm	1-9 mm	<1 mm
HISTOLOGÍA	No alto grado No necrosis Grado nuclear 1 y 2	No alto grado Sí necrosis Grado nuclear 1 y 2	Alto grado Con o sin necrosis Grado nuclear 3*
EDAD	>50	40-50	<40

Estas nuevas aportaciones han conseguido modificar algo los resultados clásicos representándose en la siguiente tabla los parámetros e índices que resultan de la investigación de estos dos autores.

La suma de las 4 variables dará una calificación numérica de 4 a 12.

Calificación de 4-5 y 6 Escisión local amplia.

Calificación de 7-8-9 Escisión local amplia más radioterapia.

Calificación de 10-11 y 12 Mastectomía total.

Mediante esta puntuación obtenida, clasificaremos a las pacientes en tres grupos pronósticos, cuyas características se recogen en la siguiente tabla:

GRUPOS PRONÓSTICOS DE VAN NUYS	I (4-5 puntos)	II (6-8 puntos)	III (9-12 puntos)
TRATAMIENTO	EXTIRPACIÓN DEL ÁREA	EXTIRPACIÓN + RT	MASTECTOMÍA
RECIDIVAS	3,8%	11,1%	26,5%
SUPERVIVENCIA A 8 AÑOS LIBRE DE ENFERMEDAD	93%	84%	61%

Márgenes menores a 10 mm son inadecuados y las pacientes deben ser reintervenidas para ampliar el margen. En caso de no lograr un margen de 10 mm. se realizará mastectomía.

Los casos tratados con cirugía conservadora y que requieran radioterapia, esta será administrada a la mama solamente y a dosis de 50Gy.⁶¹ Las pacientes tratadas con cirugía conservadora y que se considere no requieren radioterapia complementaria, deben ser informados de riesgos y beneficio. No está indicada la radioterapia a las zonas ganglionares.

La cirugía conservadora con o sin radioterapia asociada a quimioprolifaxis con tamoxifeno 20 mg/día por 5 años, sería la terapia de elección siempre que los casos que sean tributarios de ella.⁶² La principal contraindicación para este tipo de cirugía son los CDIS extensos, puesto que los resultados cosméticos son inaceptables. Indicaciones de tratamiento conservador:

1. Área pequeña de microcalcificaciones medidas en el examen histopatológico o en la mamografía, preferentemente no mayor a 2 a 3 cm.
2. Patrón irregular de microcalcificaciones con área menor de 6 cm².
3. Que se pueda obtener con la cirugía un margen libre de CDIS de al menos 10 mm.
4. Grado nuclear bajo o intermedio.

Mama estéticamente aceptable post cirugía

La mastectomía total (simple) se asocia con un porcentaje de la cura de 98 a 99% para todos los tipos de DCIS. Es importante destacar que el tratamiento de la axila en esta

patología es innecesario, ya que al no estar las células neoplásicas en contacto con vasos linfáticos no dan metástasis nodales.⁶³

INDICACIONES PARA MASTECTOMIA TOTAL

La mastectomía total tiene indicaciones específicas en esta patología y en la actualidad se realiza en alrededor del 25% de las pacientes con CDIS.

- _ Enfermedad multicéntrica.
- _ Tumores mayores de 4 cm.
- _ Relación mama-tumor desfavorable.
- _ Imposibilidad de dar márgenes de 10 mm.
- _ Microcalcificaciones difusas, radiológicamente vistas en mastografía.
- _ Calificación de 10-11-12 Van Nuys.
- _ Deseo de la paciente.
- _ Imposibilidad para dar radioterapia en el caso que la requiera.

TRATAMIENTO CON TAMOXIFENO. La utilización adicional de tratamiento sistémico con hormonoterapia en el CDIS es controversial. Sin embargo, se acepta que en aquellos casos con receptores positivos la utilización de Tamoxifeno a dosis de 20 mg. por 5 años es una opción razonable, ya que reduce el índice de recurrencias locales después de tratamiento conservador así como la aparición de un segundo primario. Existen estudios con hormonoterapia utilizando inhibidores de aromataasa del tipo de Anastrozol y Letrozol que requieren mayor tiempo de seguimiento para llegar a evaluar sus beneficios.

XV. DISECCION AXILAR

En general, no se requiere disección axilar o procedimiento de mapeo linfático con búsqueda de ganglio centinela; sin embargo, en aquellos tumores con calificación de 10-11 y 12 por el índice pronóstico de Van Nuys, así como en tumores de 4 cm. o mayores, de tipo comedocarcinoma, deberá realizarse el procedimiento de mapeo linfático, localización y estudio histológico del ganglio centinela y actuar en consecuencia al resultado del mismo. También en los casos en los que se identifique en el estudio histológico definitivo microinvasión o invasión, se tratarán acorde a lineamientos de etapa I.

La disección axilar no se considera parte del tratamiento del CDIS por las bajas tasas de ganglios positivos (< 5 %). Los paneles de expertos no recomiendan el uso de la biopsia de ganglio centinela para todos los pacientes con un diagnóstico de CDIS, pero es cierto que hay un subgrupo de estas pacientes que sí se beneficiarían de la biopsia del ganglio centinela.

Al hacer la biopsia del ganglio centinela en pacientes con CDIS, la proporción de metástasis en los ganglios empieza a incrementarse cuando el diagnóstico se hace mediante técnicas de inmunohistoquímica. En las series publicadas de biopsia del ganglio centinela en pacientes con CDIS, se encontraron metástasis en el ganglio centinela en un 3–12%.⁶⁴ Se realizó un estudio de ganglio centinela de 47 pacientes de CDIS de los cuales un 20 % tenían tumor de tipo invasivo, de los cuales se obtuvieron 2 (4%) pacientes tuvieron un ganglio centinela positivo, que se detectó por hematoxilina-eosina. Por lo tanto un grupo seleccionado de pacientes con CDIS la biopsia del ganglio centinela reduce la necesidad de una segunda operación y la morbilidad y, por lo tanto, mejora el tratamiento de las pacientes con cáncer de mama.⁶⁵

XVI. SEGUIMIENTO

La evaluación de la glándula mamaria de casos de CDIS tratados con cirugía conservadora deberá incluir una mastografía posterior al tratamiento quirúrgico y previo al tratamiento con radioterapia para verificar la escisión completa de la lesión. En los casos que no requieran radioterapia postoperatoria, se realizará tan pronto se considere que el estudio es tolerado por la paciente. Posteriormente se realizará una mastografía anual.

XVII. OBJETIVO GENERAL

- Analizar los reportes histopatológicos con diagnóstico de CDIS que se les haya realizado también disección axilar en la unidad Patología, del Hospital General de México en el período comprendido entre enero 2001 a enero 2010
- .Describir los criterios histológicos del CDIS.

XVIII. OBJETIVOS ESPECIFICOS.

- Identificar las pacientes con Carcinoma ductal in situ diagnosticadas en el Servicio de Anatomía Patológica del Hospital General de México.
- Determinar el número de casos con CDIS puros, sin otro tipo de neoplasia.
- Captar las características generales de las pacientes y del tumor (edad, sexo, histología, tamaño tumoral).
- Analizar el número de ganglios resecados en cada disección axilar y cuantos de estos resultan positivos.
- Detectar los casos en los que se presentaron recurrencias y el tiempo en que aparecieron las mismas.

XIX. JUSTIFICACION

El Carcinoma ductal in Situ (DCIS) de la mama es una lesión heterogénea no invasiva de comportamiento distinto, según su histología, que se origina en la unidad ducto-lobulillar. Su diagnóstico se ha incrementado con el uso de la mamografía hasta llegar a ser un 30-40% de todas las lesiones malignas de la mama en Estados Unidos, en México no se cuenta con informes en la literatura, debido a que muchos de los casos se encuentran con carcinoma invasor.

El uso incrementado de la mamográfico desde los inicios de 1980 ha resultado en un aumento dramático del número de casos de DCIS. Sin embargo, el 30 - 40% del cáncer de mama es detectado por mamografía. El patrón mamográfico más frecuente de presentación son las microcalcificaciones. Más del 30% de las lesiones de DCIS pueden presentarse con otros hallazgos mamográficos tal como alteración de la densidad con o sin microcalcificaciones, o áreas de distorsión de la arquitectura.

El presente estudio amplía el conocimiento en relación al comportamiento del cáncer ductal in situ en nuestra población; teniendo en cuenta que la mayoría de estudios se basan en la población americana y europea, con diferencias raciales y de factores ambientales que influyen en su desarrollo. Debido a que el cáncer de mama es uno de los más frecuentes en nuestro medio, es importante el adecuado estudio de los principales factores de riesgo para una detección temprana, así como determinar la conducta terapéutica más eficaz que permita reducir la tasa de recurrencia y aumentar el tiempo de vida libre de enfermedad; lo que es posible con el desarrollo de estudios que evalúen los diferentes esquemas terapéuticos a largo plazo y determinen según los factores de riesgo qué pacientes presentan una mayor probabilidad de recurrencia. El aporte de nuestro estudio servirá no sólo para tener un conocimiento real de las características de nuestra población con carcinoma ductal in situ, sino también para evaluar la forma de tratamiento instaurado según las características de presentación y su relación con la frecuencia de recurrencia

XX. TIPO DE ESTUDIO

- OBSERVACIONAL
- RETROSPECTIVO
- DESCRIPTIVO
- TRANSVERSAL

XXI. CRITERIOS DE INCLUSION

- Paciente con diagnóstico histológico de Carcinoma ductal in situ, sin microinvasión y sin carcinoma invasor previamente diagnosticado.
- Paciente sometida cirugía conservadora o radical más disección axilar.
- Expedientes completos del servicio de oncología a los cuales se le diagnóstico CDIS.
- Paciente que cuente con estudio histológico completo y expediente completo.
- Pacientes de cualquier edad.

XXII. CRITERIOS DE EXCLUSION

- Pacientes con estudio histológico incompleto.
- Expedientes incompletos.
- Biopsias previas con diagnóstico de carcinoma invasor u otro tipo de carcinoma de la mama.

XIII. MATERIAL Y METODOS

Se realizo un estudio descriptivo, observacional, de corte transversal y retrospectivo.

Se revisaron los archivos del Departamento de Patología Quirúrgica del Hospital General de México en el periodo de tiempo comprendido del 1 de enero del 2001 al 1 de enero del 2010; de un total de 210 000 reportes de patología se revisaron 517 con diagnóstico de Carcinoma ductal in situ, en este periodo se realizaron 45 mastectomías y escisiones local amplia con axila con diagnóstico histopatológico de Carcinoma ductal in situ, de las cuales se excluyeron aquellas que tenían reportes previos de carcinoma invasor u otro tipo de carcinoma de la mama, se obtuvieron las laminillas teñidas con hematoxilina y eosina, así como estudios de inmunohistoquímica, se evaluó microscópicamente la totalidad del material y se verifica que presentaran áreas exclusivamente de carcinoma ductal in situ puro, sin otra neoplasia o microinvasión. Nuestro universo de estudio estuvo comprendido por 45 mujeres operadas de cáncer mamario ductal in situ con disección axilar en el Servicio de Cirugía Oncológica del centro referido, tomándose como muestra de nuestro estudio 10 casos que cumplieron los criterios de inclusión, cuyo reporte histopatológico resulto ser Carcinoma ductal in situ puro.

De los 10 casos estudiamos las siguientes variables: variantes y el porcentaje de cada una de estas en cada caso, el grado nuclear, margen quirúrgico, disección axilar y si se encontraron ganglios positivos, presencia de permeación linfática, microcalcificaciones, tamaño de la lesión, fibrosis, bordes y lecho quirúrgico. Otras variables se tomaron de los expediente obtenidos del Servicio de Oncología como: edad al momento del diagnóstico, tipo de técnica quirúrgica, antecedentes familiares de carcinoma de mama, menarca, edad del primer embarazo, tabaquismo, síntomas, crecimiento axilar y estudio mamografico, localización y cuadrante afectado, tratamiento con radioterapia y quimioterapia.

El procesamiento de la información se realizó mediante una computadora, utilizando los programas de Microsoft Access y Microsoft Word del paquete Microsoft office 2010, en un ambiente de Windows XP. Se empleó el método estadístico porcentual y los resultados se presentan en tablas y gráficas para su mejor comprensión.

XIV.RESULTADOS

En el periodo comprendido de enero del 2001 a enero del 2010. Se analizaron todos los reportes histopatológicos de las pacientes operadas con Carcinoma ductal in situ puro, de estos se eliminaron aquellos que tenían reportes previos de carcinoma invasor o microinvasión solo quedaron aquellos casos que cumplieron los criterios de inclusión y exclusión obteniéndose 10 casos.

La edad de presentación del carcinoma ductal in situ en nuestros casos tiene una mediana de 48 años con un rango de edad entre 36 y 64 años. (Tabla 1)

Tabla N° 1
EDAD DE PRESENTACIÓN

Edad media	48 años
Mediana	46 años
Edad mínima	36 años
Edad máxima	64 años

EDAD PROMEDIO EN EL MOMENTO DEL DIAGNOSTICO Y COMPARACION CON AUTORES

AUTOR	No. PACIENTES	EDAD PROMEDIO (AÑOS)
A.SHIKARY	87	53
PAGE	23	52
ROSNER	202	54
CARTER-SMITH	38	54
VON RUEDEN-WILSON	53	51
BROWN	40	59
GALLAGER	64	55
GILLIS	36	63
CERTULLI	882	53
FOWBLE	110	56
HIRAMATSU	76	48
GLEZ ORTEGA	18	51
GONZALEZ/HERNANDEZ	10	48

Las características epidemiológicas más importantes en nuestra población son: Inicio de la menarquía > 12 años en 7 casos, menopausia > 45 años en dos casos, en las cuales se encontraron que 8 casos reportaron aun no tener datos de menopausia, y con un primer embarazo generalmente antes de los 30 años en todos los casos. (Tabla 2).

Tabla N° 2
FACTORES EPIDEMIOLÓGICOS

Característica		Número	% Válido
Menarquía	< 12 años	3	30
	> 12 años	7	70
Menopausia	< 45 años	0	0
	> 45 años	2	20
Sin menopausia		8	80
Primer embarazo	< 30 años	10	100
	> 30 años	0	0

La mayor parte de la población (6 casos) no tiene antecedentes familiares de cáncer mamario, en 4 casos hay antecedente de cáncer en: hijas, hermanas y abuela materna, la mitad de los casos no usó método anticonceptivos 5 casos. La enfermedad fibroquística estuvo presente en 4 casos y el tabaquismo en ninguno de los casos. No se cuenta con historia de exposición a radiaciones en ninguno de los casos. (Tabla 3).

Tabla N° 3
FACTORES EPIDEMIOLÓGICOS: ANTECEDENTES

Antecedentes	Sí		No	
	Número	%	Número	%
A. familiares	4	40	6	60
Exposic. radiaciones	00	00	10	100
Anticonceptivos	05	50	5	50
Mastopatía fibroquística	4	40	6	60
Tabaquismo	00	100	10	100

La mayoría de pacientes acudieron a la consulta por presentar tumor en la mama (5 casos), una de ellas por descarga en el pezón, otra por Enfermedad de Paget la cual fue corroborada por reporte patológico, 2 casos fueron asintomáticos (Tabla 4).

Tabla N° 4
TIPO DE PRESENTACIÓN

Tipo presentación	Número	%
Descarga por pezón	01	10
Enfermedad de Paget	01	10
Mastodinea	01	10
Masa	05	50
Asintomática	02	20

A todas las pacientes se les realizó estudio mamografía encontrándose que la mitad de las pacientes tenían reporte de BIRADS 5, BIRADS 4 en cuatro de ellas y una paciente BIRADS 3 (Tabla 6)

Tabla N° 5
MAMOGRAFIA

PUNTUACION	Número	%
BIRADS 0	00	00
BIRADS 1	00	00
BIRADS 2	00	00
BIRADS 3	01	10
BIRADS 4	04	40
BIRADS 5	05	50
BIRADS 6	00	00

La mamografía demostró que la mayoría de las pacientes estudiadas presentaban microcalcificaciones 8 de los casos estudiados, demostrando que las mismas son un factor predisponente para esta neoplasia. (Tabla 6)

Tabla N° 6
MAMOGRAFIA

	Número	%
MICROCALCIFICACIONES	08	80
SIN MICROCALCIFICACIONES	02	20

Tres de los casos presentaron clínicamente compromiso axilar con crecimiento de la misma, ninguna de ellas en este estudio mostró metástasis en los reportes histopatológicos, los cuales fueron confirmados al ser observados nuevamente para este estudio. (Tabla 7). Se muestra la comparación con otros autores.

Tabla N° 7
COMPROMISO AXILAR

Axila	Negativo	Positivo
Clínico	7	3
Patológico	10	00

COMPROMISO AXILAR Y COMPARACION CON OTROS AUTORES

AUTOR	GANGLIOS METASTASICOS/TOTAL DE GANGLIOS DISECADOS	PORCIENTO (METASTASICOS)
ASHIKARI	1/112	0.9
BCDDP	2/212	1.0
LAGIOS	1/53	1.9
ROSNER	8/210	3.8
SUNSHINE	0/70	0
KOUCHEUKOS	1/24	4.2
SILVERSTEIN	0/100	0
REDUT	0/40	0
CARTER-SMITH	1/35	2.5
GLEZ ORTEGA	2/171	1.1
GONZALEZ /HERNANDEZ	0/156	0

El grado nuclear intermedio G2 fue el más frecuente (6 casos) seguido del de alto grado G3 (4 casos), no se encontraron casos de bajo grado G1. 4 casos presentaron comedonecrosis. 5 casos microcalcificaciones. El margen quirúrgico fue positivo en uno de los casos, se trataba de una excisión local amplia, el resto fueron producto de mastectomía y no se presentaron márgenes comprometidos. Se encontró fibrosis e infiltrado inflamatorio en la mitad de los casos y llama la atención que en 9 de los casos se encontró mastopatía fibroquistica manifestada por ectasia ductal, hiperplasia y adenosis esclerosante. (Tabla 8).

Tabla N° 8
DIAGNOSTICO HISTOLOGICO

Diagnóstico histológico		Número	%
Tipo histológico	Comedocarcinoma	4	40
	No comedocarcinoma	6	60
Grado nuclear	Alto	4	40
	Intermedio	6	60
	Bajo	0	
	No informado		
Margen quirúrgico	Comprometido	1	10
	Libre	9	90
	No informado		
Fibrosis e infiltrado	Presente	6	60
	Ausente	4	40
	No informado		
Microcalcificaciones	Presentes	5	50
	Ausente	5	50
	No informado		
Mastopatía Fibroquistica	Presente	9	90
	Ausentes	1	10
	No informado		

Los patrones histológicos que se encontraron fueron: cribiforme en 6 casos, micropapilar en 4 casos, sólido en 3 casos y comedo en 4 casos. (Grafica 1).



En 4 casos el tamaño del tumor fue < 0.1 cm, 3 casos entre 1 - 2 cm y 3 casos mayores de 2 cm (Tabla 9)

Tabla N° 9
TAMAÑO DEL TUMOR

Tamaño del tumor		Número	%
	0.5-1 cm	4	40
HISTOLOGICO	1 - 2 cm	3	30
	2 - 5 cm	3	30
	> 5 cm	0	30

No se observó permeación vascular ni linfática en ninguno de los casos.

Los factores pronósticos con inmunohistoquímica mostraron: en 6 pacientes El P53, fue negativo en tres casos y positivo en 3 casos. El oncogén Her2-neu fue descrito en 8 pacientes, de los cuales en cuatro fue positivo y en cuatro casos fue negativo. Los receptores de estrógenos y los de progesterona estuvieron presentes en cinco de los casos y negativo en dos casos. (Tabla 10)

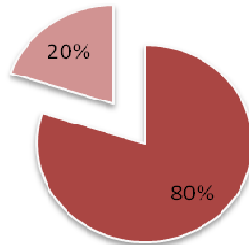
Tabla N° 10
FACTORES PRONÓSTICOS

Características	Positivo	Negativo
	Número	Número
P53	3	3
[Her2-neu	4	3
Receptor Estrogénico	5	3
Receptor Progesterona	5	3

El manejo quirúrgico del carcinoma intraductal fue: mastectomía radical modificada con axila en un 80 % de los casos, solo en dos de ellos se realizó excisión local amplia. En todos ellos se realizó la disección axilar (Grafica 2)

**GRAFICA 2
TRATAMIENTO REALIZADO**

■ MRM + AXILA ■ ELA + AXILA



En ninguno de los casos se encontró recurrencia local tras un seguimiento mínimo de 2 meses y máximo de 65 meses. Solo tres pacientes recibieron tratamiento: una de ellas con tamoxifeno, otra de ellas con tamoxifeno + radioterapia y una solamente radioterapia.

Casos	Tratamiento con Quimioterapia /Radioterapia	Seguimiento libre de enfermedad
1.-	No	04 meses
2.-	No	27 meses
3.-	No	65 meses
4.-	Tamoxifeno	22 meses
5.-	No	36 meses
6.-	No	02 meses
7.-	No	30 meses
8.-	No	14 meses
9.-	Radioterapia	26 meses
10.-	Tamoxifeno + RT	05 meses

XXV.ILUSTRACIONES

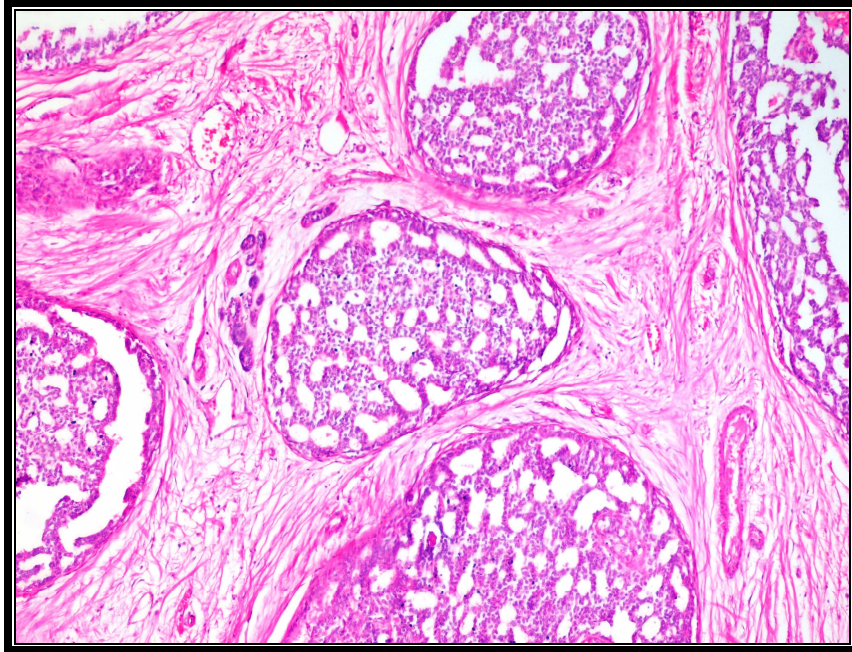


Figura. 1 Carcinoma intraductal de tipo cribiforme, con formación de microluces.

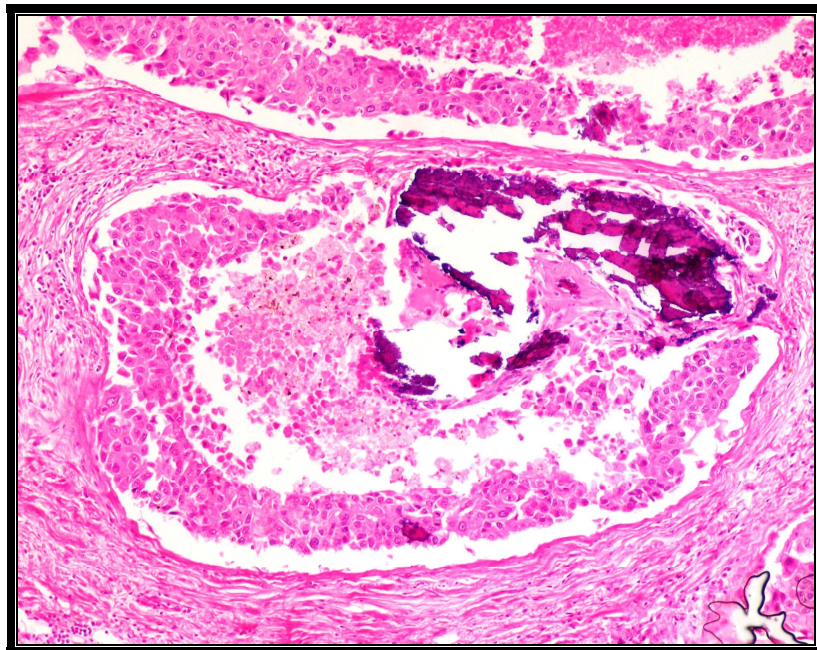


Figura 2. Carcinoma intraductal tipo comedonecrosis con microcalcificaciones en su interior y fibrosis periductal.

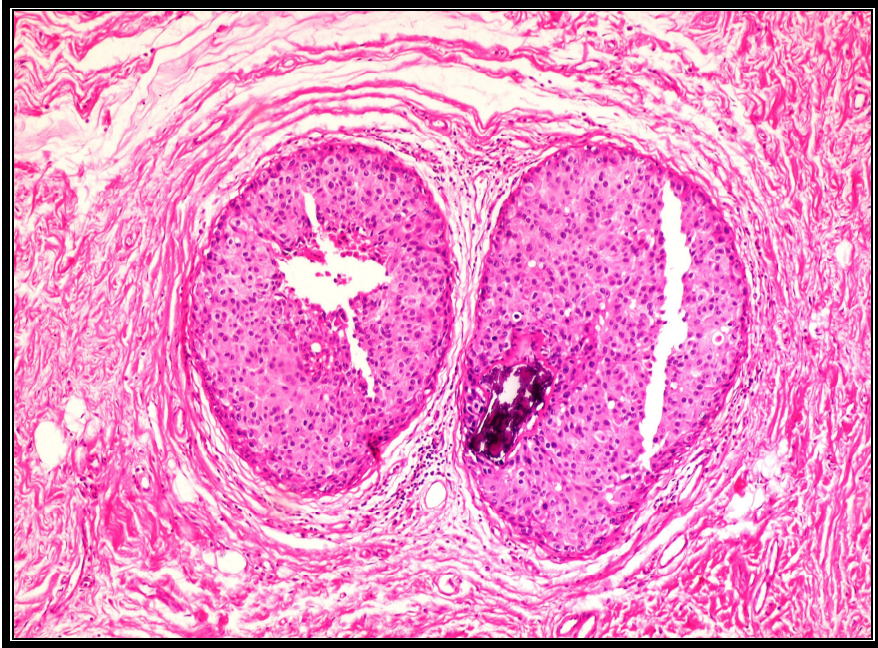


Figura 3.- Carcinoma intraductal tipo sólido con trazas de degeneración central y calcificaciones, y con fibrosis periductal.

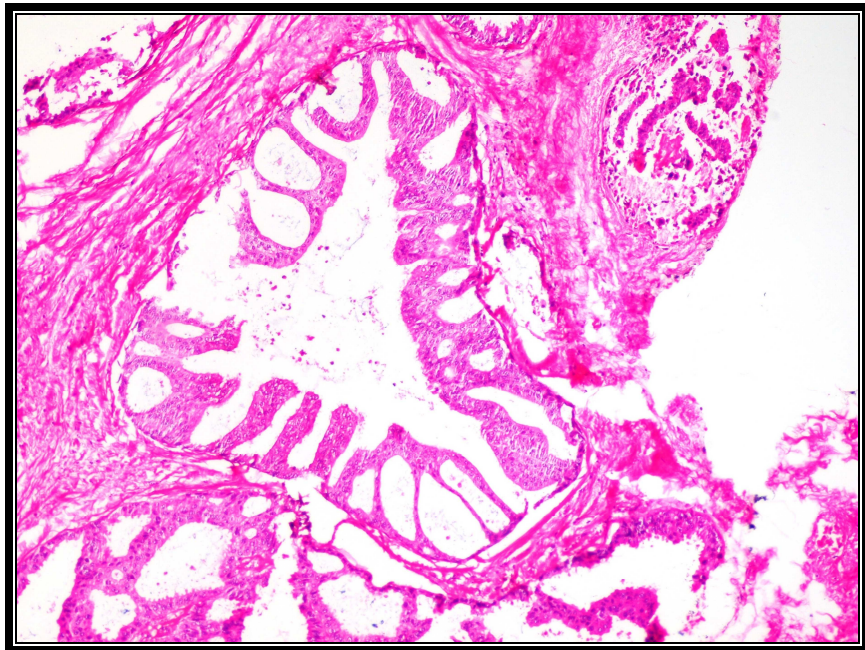


Figura 4.- Carcinoma intraductal tipo micropapilar

XVI. DISCUSION

La incidencia del carcinoma intraductal de mama ha ido en progresivo aumento como consecuencia del cribado poblacional realizado mediante mamografía, ya que con este estudio se han encontrado tumores muy reducidos de tamaño, que muchas veces pasan inadvertidos a la palpación mamaria, y el diagnóstico de estas lesiones no palpables es el que plantea una mayor complejidad. En estos casos, la localización de la lesión requiere un marcado preoperatorio mediante control mamográfico, y la confirmación de la extirpación de la lesión mediante radiografía de la pieza quirúrgica.⁶⁶ En nuestra revisión se encontraron 517 reportes con diagnóstico de carcinoma ductal in situ, de los cuales se fueron depurando aquellos con otra neoplasia de mama, y también aquellas que tuvieran diagnóstico en biopsias previas de carcinoma invasor.

Podemos observar que el CDIS en nuestra población se diagnostica alrededor de la cuarta década por lo que se recomienda empezar a realizar tamizaje a partir de ella.⁶⁷ Los antecedentes familiares sólo representan 28.4% según lo revisado en la literatura, en nuestros casos se encontraron que 4 de los casos tenían antecedentes familiares como fueron una madre, hija y abuela materna.

En nuestro estudio, contrario a lo que sucede en países desarrollados, la mayor cantidad de la gente acude presentando síntomas como descarga por pezón, mastodinea y la mayoría de los casos se presentan por encontrarse una masa palpable.

En cuanto a las características de las mamografías de las pacientes estudiadas, se encontró que 5 de ellas presentaban BIRADS 5, en 7 casos se observaron microcalcificaciones. La utilización de este estudio en nuestra institución se ha incrementado por lo que es de esperar que en los próximos años, el diagnóstico de lesiones tempranas y de CDIS sea cada vez más frecuente.

En el análisis de los factores pronósticos se describen factores que nos ayudarán a decidir el tratamiento adyuvante futuro y el pronóstico de la enfermedad; pero muchos de estos estudios no se encuentran al alcance de los pacientes por condiciones de índole económico. Por ejemplo solo 8 pacientes que tuvieron receptores hormonales cinco de ellas tenían

receptores estrogénicos positivos por lo que estas pacientes deberían recibir tratamiento con tamoxifeno por 5 años acuerdo llegado en los consensos de Bethesda 2000 y St Galen 2001.⁶⁸⁻⁶⁹ .La presencia de estos receptores significa que estas neoplasias son bien diferenciadas y son hormonodependientes, por lo que estos pacientes podrían recibir terapia con tamoxifeno tanto terapéutico como de profilaxis.

En nuestro estudio cuatro de las pacientes fueron de tipo no comedocarcinoma 40 %, es decir menos de la mitad tienen tumores con histología favorable menos agresivos. Así mismo, el grado nuclear intermedio y alto representa el 60 % y los márgenes fueron negativos en 9 de los casos y la negatividad de metástasis en axila de nuestras pacientes lo disminuye la probabilidad de recurrencias locales; esto es porque en este hospital se realizan más mastectomías que cirugías conservadoras.

La manera de enfrentar esta patología tiene un amplio espectro de modalidades, en nuestra pequeña serie la opción que predominó fue la mastectomía radical modificada, pues la mayoría de las pacientes se presentaron clínicamente con una “masa palpable”.

XVI. CONCLUSIONES

- El carcinoma ductal in situ se presenta muy frecuentemente en nuestra población, y ahora con el recurso de la mamografía cada día se diagnostican más casos sobre todo en pacientes asintomáticas.
- Las variantes histológicas que se presentan con mayor frecuencia, son el tipo solido, cribiforme, micropapilar.
- Se debería tomar mucha precaución en los reportes histológicos, ya que este tipo de neoplasia es de buen pronóstico a diferencia del tipo invasor, ya que muchos de estos casos se sobrediagnostica con mucha frecuencia.
- Una buena opción en el futuro sería evaluar la sobrevida y el pronóstico de los pacientes con CDIS que se presenten en la población mexicana, ya que la mayoría de los estudios se encuentran en norteamericanos y europeos.
- Creemos que el futuro del cáncer dependerá de la aparición de nuevos marcadores moleculares que determinarán la agresividad genética y molecular de tal cáncer; por lo que se tendrá que individualizar más los tratamientos en el carcinoma ductal in situ de la mama. Mientras tanto es necesario un programa de tamizaje para contrarrestar la tendencia que se va a dar en los próximos años con la duplicación de nuevos casos.

XVII. BIBLIOGRAFIA

1. Kardinal CG, Yarbrow JW. *A conceptual history of cancer. Seminars in Oncology* 1979; Vol. 6(4).
2. Kardinal CG, Yarbrow JW, *op. cit.*
3. Frykberg ER, Bland KI. *Evolution of surgical principles and techniques for the management of breast cancer. En: Bland Kirby I, Copeland EM III. The Breast, second edition, Vol. 2. EUA: W.B. Saunders Company; 1998. p. 769.*
4. González Francisco. *El cáncer de mama y sus paradigmas. Gamo Vol. 4 Núm. 6, Nov-Dic 2005. Pág: 136-138.*
5. Rosen's PP: *Intraductal Carcinoma. Rosen's Breast Pathology. Philadelphia, Lippincott-Raven Publishers, 1997; 227-69.*
6. Broders AC. *Carcinoma in situ contrasted with benign penetrating epithelium. JAMA 1932; 99: 1.670-1.674*
7. Haagensen CD. *Diseases of the breast, (2.^a ed.) Filadelfia: Saunders, 1971.*
8. McDivitt RW, Stewart FW, Berg JW. *Tumors of the breast. En: Atlas of Tumor Pathology, section 2. Washington: Armed Forces Instituto of Pathology, 1968.*
9. Schnitt SJ, Silen W, Sadowsky NL, Connolly JL, Harris JR. *Current concept: ductal carcinoma in situ (intraductal carcinoma of the breast). N Engl J Med 1988; 318: 898-903.*
10. Rueda Domínguez A. *Carcinoma ductal in situ de la mama. Med Clin (Barc) 1993; 101: 548-556.*
11. Margossian J, Bernardello E y col. *"El diagnóstico del carcinoma de mama nopalpable", Rev Arg de Mastología 1991; 10:187-227.*
12. Radford DM, Phillips NHJ, Fair KL, Ritter JH, Holt M, Donis-Keller H. *Allelic loss and the progression of breast cancer. Cancer Res 1995;55:5180-3. Erratum, Cancer Re 1996;56:935.*
13. Fisher ER, Sass R, Fisher B, et al. *Pathologic findings from the national surgical adjuvant breast project (protocol 6) I. Intraductal carcinoma (DCIS). Cancer 1986; 57: 197-208.*
14. Malafa M, Chaudhuri B, Thomford NR, Chaudhuri PK. *Estrogen receptors in ductal carcinoma in situ of breast. Am Surg 1990; 56: 436-439.*
15. Paget DL, Dupont WD, Rogers LW, Landenberger M. *Intraductal carcinoma of the breast: follow-up after biopsy only. Cancer 1984; 49: 751-758*
16. Rosen PP, Braun DW, Kinne DE. *The clinical significance of pre-invasive breast carcinoma. Cancer 1980; 46: 919-925.*
17. Farrow JH. *Current concepts in the detection and treatment of the earliest of the early breast cancer. Cancer 1970; 25: 458-477.*
18. Harris JR, Holland R, Kinne D. *Ductal carcinoma in situ (DCIS). The new dilemma. Houston: Educational Symposia, 1991; 23-34.*
19. Lagios MD, Margolin FR, Westdahl PR, Rose MR. *Mammographically detected duct carcinoma in situ. Frequency of local recurrence following tylectomy and pronostic effect of nuclear grade on local recurrence. Cancer 1989; 63: 618-624.*
20. Robbins GF, Berg JW. *Bilateral primary breast cancers: a prospective eclinicopathological study. Cancer 1964; 17: 1.501-1.527.*

21. Nielsen M, Thomsen JL, Primdahl S, et al. Breast cancer and atypia among young and middle-aged: a study of 110 medicolegal autopsias. *Br J Cancer* 1987; 56: 814-819.
22. Patchefsky AS, Schwadz GF, Finkelstein SD, et al. Heterogeneity of intraductal carcinoma of the breast. *Cancer* 1989; 63: 731-741.
23. Silverstein MJ, Waisman P, Gamagami B, et al. Duct carcinoma in situ (DCIS): 224 consecutive cases without microinvasion. *Proc Am Soc Clin Oncol* 1991; 10: 53.
24. Benz C, Thor A, Edgerton S, Liu E. Her2/neu overexpression and gene amplification in comedo-type in situ breast cancers. *Proc Am Soc Clin Oncol* 1991;10:46.
25. Rosner D, Bedwani RN, Vana J, Baker HW, Murphy GP. Noninvasive breast carcinoma: result of a national survey by the American College of Surgeon. *Ann Surg* 1980; 192: 139-147.
26. Smart CR, Myers MH, Gloeckler LA. Implications from SEER data on breast cancer management. *Cancer* 1978; 41: 787-789.
27. Ernster VI, et al. Incidence and treatment for ductal carcinoma in situ of the breast. *JAMA* 1996; 275: 913-918.
28. Winchester DP, Strom EA (1998) Standards for diagnosis and management of ductal carcinoma in situ (DCIS) of the breast. American College of Radiology. American College of Surgeons. College of American Pathologists. Society of Surgical Oncology. *CA Cancer J Clin* 48:108-128
29. Blichert-Toft M, Graversen HP, Andersen J, Dyreborg U, Green A. In situ breast carcinoma: a population-based study on frequency, growth pattern and clinical aspect. *W J Surg* 1988; 12: 845-851.
30. Ernster VL, Ballard-Barbash R, Barlow WE, et al. Detection of ductal carcinoma in situ in women undergoing screening mammography. *J Natl Cancer Inst* 2002;94:1546-1554.
31. Ernster VL, et al. Increases in ductal carcinoma in situ of the breast in relation to mammography: a dilemma. *J Natl Cancer Inst Monogr* 1997; 22:151-156.
32. Dido Franceschi et al. Results of 23,8110 cases of ductal Carcinoma in situ. *Ann Surg Oncol* 14(5) 2007;1638-1643
33. Ignacio Valenzuela, Elina Durán, * Rosa Jiménez. Cáncer de mama, factores de riesgo predisponentes y tratamientos. *Oncología Rev Dom*. Vol 68. # 1. Enero- Abril 2007.
34. Lynette S. Phillips Reproductive and Hormonal Risk Factors for Ductal Carcinoma In situ of the Breast *Cancer Epidemiol Biomarkers Prev* 2009;18(5).
35. Jasmeet K. Gill Michael F. Press: *Cancer Breast Causes Control* (2006) 17:1155-1162.
36. Antoniou AC, Easton DF. Models of genetic susceptibility to breast cancer. *Oncogene* 2006;25:5898-905.
37. Claus EB, et al. Prevalence of BRCA1 and BRCA2 mutations in women diagnosed with ductal carcinoma in situ. *JAMA* 2005;293:964-9.
38. Baker LH. Breast Cancer Detection Demonstration Project: five year summary report. *CA* 1982; 32: 194-225.
39. Cady Blake. How to Prevent Invasive Breast Cancer: Detect and Excise Duct Carcinoma in Situ. *J. of Surg Oncol* 1998; 69:60-62
40. Ikeda DM, Andersson I. Ductal carcinoma in situ: atypical mammographic appearances. *Radiology* 1989; 172: 661-666.

41. Holland R, Hendriks JH, Verbeek AL, Mravunac M, Schuurmans JH. Extent, distribution, and mammographic/histological correlations of breast ductal carcinoma in situ. *Lancet* 1990; 335: 519-522.
42. Stomper PC, et al Clinically occult ductal carcinoma in situ detected with mammography : analysis of 100 cases. *Radiology* 1989; 172: 235-241.
43. Gilles R, Zafrani B, Guinebretiere J, Meunier M, Lucidarme O, Tardivon A, et al. Ductal carcinoma in situ: MR imaging histopathologic correlation. *Radiology*. 1995; 196: 415-9.
44. P. Neira, B. Aguirre, T. Taub, et al. Carcinoma ductal in situ: correlación entre la histología y la resonancia magnética de mama. *Radiología*. 2009. 1-7.
45. Boyd NF, Martin LJ, Yaffe MJ, et al. Mammographic density: a hormonally responsive risk factor for breast cancer. *J Br Menopause Soc* 2006; 12: 186-93.
46. Gump FE et al. Ductal carcinoma in situ (DCIS) a revise concept. *Surgery* 1987; 102; 790-795
47. Sternlicht MD, et al The human myoepithelial cell is a natural tumor supresor. *Clin Cancer Res* 1997; 3; 1949-1958.
48. Patchef AS, et al Heterogeneity of intraductal carcinoma of the breast. *Cancer* 1989; 63: 731-741.
49. Shabnam Jaffer. Histologic classification of ductal carcinoma in situ. *Microscopy Research and Technique* 59: 92-101 (2002).
50. Paul Rosen. *Paología Mamaria de Rosen*. Ed Amolca 2005. Pag: 257-323.
51. Moreno de Miguel, LF. *Cáncer Temprano de la mama*. 1ra. Ed. La Habana: Editorial Ciencias Médicas. Centro Nacional de Información de Ciencias Médicas; 1993.
52. Ashikari R, intraductal carcinoma of the breast (1960-1969). *Cancer* 1971; 28 1182-1187.
53. Brown PW et al. Intraductal "noninfiltrating" carcinoma of the breast. *Arch Surg* 1976; 111: 1063-1067.
54. Ward BA, et al. Ten year follow-up of breast carcinoma in situ in Connecticut. *Arch Surg* 1992; 127: 1392-1395.
55. Urban JA. Biopsy of the "normal" breast in treating breast cáncer. *Surg Clin North Am* 1969; 49: 291-301.
56. Rosen P. Frozen section diagnosis of breast lesions: recent experience with 556 consecutive biopsies *Ann Surg* 1978; 187: 17-19.
57. Chen L, et al. The results of intraoperative consultations en 181 CDIS of the breast. *Cancer* 1997; 80 : 75-79.
58. Rosen PP, et al Noninvasive breast carcinoma frecuencia of suspected invasión and implication for treatment. *Ann Surg* 1979, 189; 98-103
59. *Gaceta Mexicana de oncología. Tercera revisión del Consenso nacional sobre Diagnóstico y Tratamiento del Cancer Mamario. Vol 7 Suplemento 6, 2008.*
60. Arun B, Hortobagyi G: Progress in breast cancer chemoprevention. *Endocrine-Related Cancer* 2002; 9: 15-32.
61. Albrektsen, G, Heuch, I, Kvale, G. The short-term and long-term effect of a pregnancy on breast cancer risk: a prospective study of 802,457 parous Norwegian Women. *Br J Cancer* 1995; 72: 480.
62. Arun B, Hortobagyi G: Progress in breast cancer chemoprevention. *Endocrine-Related Cancer* 2002; 9: 15-32

63. *The Consensus Conference Committee: Consensus Conference on the Treatment of in situ Ductal Carcinoma of the Breast, April 22-25, 1999. Cancer 2000; 88: 946-54.*
64. *Intra M, Veronesi P, Mazzarol G, Galimberti V, Luini A, Sacchini V, et al. Axillary sentinel node biopsy in patients with pure DCIS of the breast. Arch Surg. 2003;138: 309-13.*
65. *T Rubio Isabel, et al. Beneficio de la biopsia del ganglio linfático centinela en pacientes con carcinoma in situ de mama. CIR ESP. 2009; 85(2): 92-95.*
66. *Lagios MD. Pathologic procedures for mammographically detected ductal carcinoma in situ. En: Silverstein MJ, editor. Ductal carcinoma in situ of the breast. Baltimore: Williams & Wilkins Co.; 1997. p. 189-93.*
67. *Sirovich BE Breast cancer screening Surg Clin North Am 1999;79(5):961-90*
68. *Terapia Adyuvante en Cáncer de Mama Consenso del Instituto Nacional de Salud Bethesda Noviembre 2000.*
69. *Sétima Conferencia Internacional de Terapia Adyuvante en Cáncer de Mama Primario St Galen 2001.*

XVIII. ANEXOS

FICHA DE RECOLECCIÓN DE DATOS

NOMBRE: _____ EXP. _____

EDAD AL MOMENTO DEL DX: _____

ANTECEDENTES FAMILIARES DE CANCER DE MAMA: _____

MENARCA: _____ AGO: _____

PRIMER EMBARAZO: _____ ACO _____

MENOPAUSIA: _____

TABAQUISMO _____ RADIACION: _____

MASTOPATIA FIBROQUISTICA: _____

SINTOMAS: Mastodinea _____ Descarga del pezón _____

Enf paget: _____

SIN SINTOMAS: _____ CREC. AXILA. _____

ESTUDIO MAMOGRAFICO FECHA: _____ BIRADS: _____

CARACTERISTICAS: _____

DERECHA: _____ IZQUIERDA: _____

CUADRANTE AFECTADO: _____

NUMERO DE BIOPSIA: _____

FECHA DE DIAGNOSTICO: _____

REPORTE HISTOLÓGICO: _____

Tamaño: _____ Patrones: _____

Grado: _____ Margen: _____

Mastopatía Fibroquística: _____ Microcalcificaciones: _____

Fibrosis e Infiltrado: _____ Permeación vascular: _____

INMUNOHISTOQUIMICA
[Her2-neu
Receptor estrogénico
Receptor progestag.

BILATERALIDAD: _____

TRATAMIENTO QUIRURGICO: _____

TRATAMIENTO CON QUIMIOTERAPIA Y RADIOTERAPIA:

RECURRENCIA:

Tiempo transcurrido _____ meses.

Otros: especificar _____