

Diagnóstico y manejo terapéutico del carcinoma intraductal de mama

Coordinadora:
M^a del Mar Vernet³

Ponentes:
Josep M^a Corominas¹
Valentí Juncà²

¹Unidad de Patología
Mamaria
Servicio de Anatomía
Patológica
Hospital Universitario
del Mar

²Unidad de Patología
Mamaria
Servicio de Cirugía
General Hospital
Universitario del Mar

³Unidad de Patología
Mamaria
Servicio de Obstetricia
y Ginecología
Hospital Universitario
del Mar
Barcelona

Correspondencia:
M^a del Mar Vernet Tomás
Unidad de Patología
Mamaria
Servicio de Ginecología
y Obstetricia
Hospital Universitario
del Mar
Barcelona

Introducción

María del Mar Vernet
Unidad de Patología Mamaria Servicio
de Ginecología y Obstetricia
Hospital Universitario del Mar
Barcelona

El diagnóstico de carcinoma intraductal de mama ha ido en progresivo aumento como consecuencia del cribaje poblacional realizado mediante mamografía: de ser un diagnóstico prácticamente anecdótico antes de que se realizaran mamografías sistemáticas, actualmente supone un 15% de todas las neoplasias diagnosticadas en una campaña de cribaje (13,8% en la última ronda realizada en el área que cubre nuestro centro). Cada vez más, por tanto, nos tenemos que enfrentar al diagnóstico y tratamiento de esta patología que, aunque curable en teoría, no siempre es de fácil manejo. Ello se debe a varios hechos: en primer lugar, por la posibilidad de multifocalidad en estas lesiones que planteará tratamientos quirúrgicamente más agresivos que en muchos carcinomas invasivos, en pacientes a las que intentamos vencer con dificultad de que su patología es "localizada" y curable al 100%. En segundo

lugar, porque el diagnóstico se basa normalmente en un fragmento de la lesión y no en su totalidad, por lo que, posteriormente a la cirugía y debido a la imposibilidad de realizar un diagnóstico peroperatorio, a veces tenemos que plantear a la paciente nuevas intervenciones cuando tal vez le habíamos mencionado una única intervención supuestamente curativa (presencia de microinfiltración no observada en las muestras de la biopsia, por ejemplo). En tercer lugar y seguramente no en último, porque se trata de lesiones mamográficas no palpables, no siempre fáciles de localizar y que requerirán considerable pericia quirúrgica para no desplazar el marcaje y obtener unos márgenes adecuados. Por todo ello, es una patología con la que muchos clínicos se sienten incómodos a la hora de planear el abordaje diagnóstico y terapéutico.

Hemos solicitado a dos miembros de la Unidad de Patología Mamaria del Hospital Universitario del Mar que nos expongan su punto de vista en cuanto al manejo del carcinoma *in situ* de mama: el Dr. Josep M^a Corominas, jefe de Sección de Anatomía Patológica, para que nos explique la situación actual del diagnóstico anatomopatológico del carcinoma *in situ*; y el Dr. Valentí Juncà, del Servicio de Cirugía General, que nos dará su opinión sobre cómo debe realizarse el manejo terapéutico.

Situación actual del diagnóstico anatomopatológico del carcinoma intraductal de mama

José M^a Corominas. *Unidad de Patología Mamaria. Jefe de Sección de Anatomía Patológica. Hospital Universitario del Mar*

Hace unas décadas la mayoría de los carcinomas de mama eran de tipo invasivo, en la actualidad el carcinoma *in situ* de mama presenta una incidencia diagnóstica creciente. Este aumento se ha relacionado directamente con la implantación de las técnicas radiodiagnósticas de mama y a la puesta en marcha de los programas poblacionales de detección precoz de cáncer de mama.

Morfológicamente, el carcinoma *in situ* de mama se ha dividido en dos entidades distintas, la más frecuente el carcinoma intraductal y la menos frecuente el carcinoma lobulillar *in situ*. Ambas lesiones se originan principalmente en la unidad terminal ductoalveolar y permanecen confinadas en el interior de dicho sistema, por lo tanto, al ser lesiones no infiltrantes no presentan capacidad metastásica. Esta característica plantea que la exéresis quirúrgica de la lesión pueda tener un carácter curativo. El hecho de que estas lesiones frecuentemente presenten un carácter multifocal y en algunos casos multicéntrico, abre un debate sobre el manejo, tratamiento quirúrgico y complementario más adecuado.

El análisis del inmunofenotipo y el desarrollo de las técnicas de genética molecular están ayudando al estudio de la carcinogénesis y a establecer modelos de progresión del cáncer de mama desde estadios morfológicos de hiperplasia hasta el carcinoma intraductal y posteriormente al carcinoma infiltrante. En la actualidad se empiezan a tener datos bastante sólidos, como que la inactivación del gen de la cadherina E se halla relacionado con el carcinoma lobulillar *in situ*, dato que se demuestra mediante inmunohistoquímica por la ausencia de cadherina E en la membrana citoplasmática de dichos tumores. En el carcinoma intraductal se observa, mediante análisis genéticos, una pérdida de heterocigosidad en varios cromosomas y, mediante técnicas de hibridación genómica comparada (HCG), pérdidas y ganancias de material genético en distintas localizaciones cromosómicas. Algunas de estas alteraciones se observan con mayor frecuencia y de manera más constante que otras. Los primeros resultados sugieren que estas alteraciones son distintas al igual que el inmunofenotipo en el carcinoma intraductal de bajo grado y el de alto grado, lo que hace pensar en mo-

delos de iniciación y progresión distintos en estos dos grados de carcinoma intraductal.

El patólogo se enfrenta ante estas lesiones con tres retos. En primer lugar, realizar un diagnóstico lo más preciso de la lesión, el cual estará directamente ligado al tipo de muestra utilizado para este fin. En segundo lugar, y durante el acto peroperatorio, la evaluación mediante estudio macroscópico y microscópico de la correcta exéresis de la lesión con márgenes de seguridad suficientes y, en tercer lugar, evaluar en la pieza quirúrgica los datos morfológicos e índices pronósticos y predictivos.

Un tema de frecuente discusión es cual es el método de obtención de muestra, punción aspiración con aguja fina (PAAF) o punción con aguja gruesa (BAG), para que el estudio morfológico tenga un mayor rendimiento en el diagnóstico. Las lesiones proliferativas lobulillares y el carcinoma *in situ* lobulillar no se detecta mamográficamente, por lo que su diagnóstico suele realizarse de forma fortuita asociado a otras patologías o en el estudio de piezas quirúrgicas. El signo radiológico más frecuentemente asociado al carcinoma intraductal son las microcalcificaciones, seguidas de la distorsión y en menor grado del patrón nodular. La punción aspiración con aguja fina (PAAF) nos permite llegar de forma rápida y sencilla al diagnóstico de negatividad o positividad para células malignas, pero no permite establecer el diagnóstico entre lesión intraductal o infiltrante, ya que el estudio citológico no puede diferenciar de forma clara entre lesiones intraductales de bajo grado y lesiones proliferativas intraductales, ni tampoco entre lesiones intraductales de alto grado e infiltrantes. La punción con aguja gruesa (BAG) permite diferenciar entre las mismas y poder apreciar lesiones asociadas. Es por ello que en los patrones radiológicos que se asocian frecuentemente con carcinoma intraductal (microcalcificaciones y distorsión) es aconsejable utilizar la BAG para llegar a un diagnóstico más preciso. La implantación de la biopsia selectiva del ganglio centinela obliga también a tener un diagnóstico histológico de la lesión, ya que en los casos de carcinoma intraductal y a pesar de ser un tema de discusión, no sería necesario efectuar dicha técnica, este hecho obligaría a la práctica de BAG incluso en

las lesiones de tipo nodular. De todas formas, el diagnóstico de carcinoma intraductal en una BAG no asegura que no existan lesiones microinfiltrantes o claramente infiltrates en la tumoración, por lo que el diagnóstico definitivo de carcinoma intraductal deberá hacerse estudiando minuciosamente toda la lesión.

El estudio de la pieza quirúrgica mediante peroperatoria debe centrarse en el análisis de los márgenes de resección. Dado que en muchos casos la lesión será no palpable y de pequeño tamaño, constituida por microcalcificaciones o lesiones distorsionantes señalizadas mediante arpón, no es aconsejable efectuar un estudio de la lesión ya que la congelación de la misma introduciría artefactos que podrían interferir en el diagnóstico posterior en el material fijado y parafinado. Para una correcta evaluación peroperatoria las piezas quirúrgicas deben estar señalizadas mediante puntos de suturas o grapas metálicas, que permitan al patólogo poder orientar correctamente la muestra en sus tres direcciones (anterior-posterior, superior-inferior, lateral-medial). Para una mejor evaluación de los márgenes, tanto macroscópicamente como microscópicamente, es necesario pintar el margen con tinta china. Incluso pueden pintarse con colores distintos que nos permitan identificar fácilmente los distintos márgenes. Para poder analizar correctamente la exéresis de la lesión se debe efectuar una placa radiológica de la pieza en dos proyecciones. En los casos donde exista una imagen o imágenes nodulares multifocales es más sencilla la evaluación de los márgenes, ya que nos permite coger la muestra para el estudio peroperatorio en esta zona. En el caso de lesiones que no se visualizan macroscópicamente, es la imagen radiológica la que nos debe guiar a examinar los márgenes más cercanos a la lesión. Nosotros recomendamos durante la peroperatoria una ampliación quirúrgica en aquellos casos que el margen se halle en contacto o a menos de 1 mm de la lesión. Dada la multifocalidad de este tipo de lesiones debemos recordar que será el estudio final de todos los márgenes de la pieza en el material fijado y parafinado la que nos dará el diagnóstico definitivo del estado de los márgenes de resección.

En el informe anatomopatológico del estudio de la pieza quirúrgica con carcinoma intraductal deben figurar las características histológicas del tipo de lesión y los datos morfológicos con valor pronóstico, los cuales han sido aprobados en conferencias de consenso. El diagnóstico histológico del carcinoma intraductal y sus lesiones precursoras asociadas puede efectuarse según las clasificaciones clásicas, aunque desde hace unos años Tavassoli ha propuesto

agrupar las lesiones proliferativas intraductales (atipia epitelial plana, hiperplasia ductal atípica, carcinoma intraductal en sus diferentes tres grados) dentro de la terminología de neoplasias intraepiteliales ductales (DIN) y reservar el término de carcinoma para los tumores invasivos.

Los datos con valor pronóstico que deben figurar en el informe son:

- Características mayores:
 - Grado nuclear
 - Necrosis
 - Patrón arquitectural
- Características asociadas:
 - Tamaño (extensiones y distribución)
 - Estado y distancia a los márgenes de resección
 - Presencia o ausencia de microcalcificaciones

Es aconsejable que figuren los resultados del estudio inmunohistoquímico del estado de los receptores hormonales de estrógenos, progesterona y c-erb B2. De forma opcional pueden incluirse otros marcadores biológicos como el índice proliferativo (Ki67), proteína p53, bcl2, estudio de ploidia y citogenética.

En la actualidad y de forma consensuada, el grado nuclear del carcinoma intraductal de mama se divide en tres grados (bajo, intermedio, alto), el cual se consigue mediante la valoración de la arquitectura, la polarización celular, la necrosis y las características citonucleares, mientras que el índice pronóstico más aceptado en relación a las recurrencias, es el denominado índice de Van Nuys, el cual también conlleva la toma de decisiones terapéuticas. Este índice se obtienen valorando la clasificación patológica, tamaño de la lesión y estado de los márgenes de resección, obteniéndose tres índices: buen pronóstico en el cual se propone sólo la exéresis de la lesión, grado intermedio, en el que se propone radioterapia tras la exéresis, y mal pronóstico en el que se aconseja la mastectomía. Estudios recientes demuestran que el valor más relacionado con la recurrencia es el estado de los márgenes de resección.

El abordaje diagnóstico de tratamiento y seguimiento del carcinoma *in situ* 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.

Bibliografía

- Boland GP, Chan KC, Knox WF, Roberts SA, Bundred NJ. Value of the Van Nuys prognostic index in prediction of recurrence of ductal carcinoma *in situ* after breast-conserving surgery. *British Journal of Surgery* 2003; 90:426-32.
- Jensen RA, Page DL. Ductal carcinoma *in situ* of the breast. Impact of Pathology on therapeutic decisions. *Am J Surg Pathol* 2003;27(6):828-31.
- Rosen PP. Ductal Hyperplasia and Intraductal carcinoma. En: *Breast Pathology Diagnosis by needle Core biopsy*. Philadelphia: Ed. Lippincott Williams & Wilkins, 1999.
- Silverstein MJ, Lagios MD, Craig PH, Waisman RJ, Lewinsky BS, Colburn WJ, Poller DN. A prognostic index for ductal carcinoma *in situ* of the breast. *Cancer* 1996; 77:2267-74.
- Tavassoli FA, Hoeffler H, Rosai J, Holland R, Ellis IO Schnitt SJ, y cols. Pathology & Genetics Tumours of the breast and female Genital Organs. En: *Intraductal proliferative lesions*. Lyon: Ed Fattaneh A. Tavassoli & Peter Devilee IARC Press, 2003
- Tavassoli FA. Ductal carcinoma *in situ*: introduccion of the concept of ductal intraepithelial neoplasia. *Mod Pathol* 1998;11:140-5.
- The Consensus Conference Committe. Consensus Conference on the classification of ductal carcinoma *in situ*. *Cancer* 1997;80:1798-802.
- Zakhour H, Wells C. Carcinoma *in situ*. En: *Diagnostic cytopathology of the Breast* London: Ed. Churchill Livingstone, 1999.

Manejo terapéutico del carcinoma intraductal de mama

Valentí Juncà. Unidad de Patología Mamaria. Servicio de Cirugía General. Hospital del Mar

Las manifestaciones clínicas más frecuentes que motivan la visita en consultas externas de patología mamaria por parte de las paciente son: la existencia de un nódulo palpable (hace unos años muy frecuente en la actualidad poco frecuente), secreción (telorrea) por el pezón o alteraciones en el mismo enfermedad de Paget, y la más frecuente desde la aparición del cribaje mamográfico, sin clínica y detectadas mamográficamente con patrón radiológico cálcico sospechoso y no palpable en la exploración física.

El diagnóstico se hará en función de una valoración clínica, una prueba de imagen, la más frecuente la mamografía, y una confirmación histopatológica.

El CDIS se caracteriza por la proliferación de células epiteliales malignas dentro del sistema ductolobulillar, sin que se observe invasión del estroma en el estudio rutinario por medio del microscopio óptico. Es también denominado carcinoma mamario intraductal, intracanalicular o no invasor, es el Tis o estadio 0 de la clasificación TNM de la U.I.C.C.

Una vez efectuado el diagnóstico histopatológico del CDIS e indicada la intervención quirúrgica, el cirujano diseñará una serie de estrategias prequirúrgicas encaminadas a conseguir un tratamiento quirúrgico eficaz ante una lesión que en la mayoría de las ocasiones es de pequeño tamaño y de difícil localización.

Estrategias prequirúrgicas en el CDIS

- Valoración de la lesión en referencia a:
 1. Pruebas de imagen si la lesión es única de pequeño tamaño, lesión única extensa o múltiples lesiones multifocalidad o multicentricidad.
 2. Exploración clínica si la lesión es palpable clínicamente o no palpable y se precisa para su localización la ecografía o la esterotaxia.
 3. Histopatológicas si el dictamen se consigue mediante punción aspiración aguja fina (PAAF) nos informará de la existencia de epiteliosis-atipias y de la existencia de carcinoma sin poder confirmar la infiltración o no del mismo. Si se consigue mediante biopsia con aguja gruesa nos informará de carcinoma intraductal de bajo grado, grado intermedio o alto grado con necrosis y de la alta sospecha de microinfiltración.
- Necesidad o no de practicar la cirugía axilar.

Localización radiológica prequirúrgica de las lesiones no palpables de mama

Si la lesión es no palpable clínicamente precisaremos de la localización radiológica prequirúrgica en

el servicio de radiología mediante ecografía o esterotáxia, se procederá a colocar uno o varios arpones metálicos en función del tamaño de la lesión. En ocasiones se asocian a los arpones agujas hipodérmicas para una mejor localización de las lesiones en el acto quirúrgico, y si la lesión es muy superficial se señala con lápiz dérmico la superficie cutánea.

Otros métodos de localización en lesiones no palpables de mama

La ecografía intraoperatoria y el ROLL (Radioguided Occult Lesion Localization).

Problemas de las localizaciones en lesiones no palpables de mama

Mala señalización de la lesión por defecto o por exceso por parte del arpón, o desplazamiento del mismo o arrancamiento en la manipulación quirúrgica.

Tratamiento quirúrgico del CDIS

Durante muchos años ha sido aceptada la mastectomía para evitar la recidiva. Estudios randomizados han demostrado la disminución de la recidiva local asociando la radioterapia al tratamiento conservador.

Una consecuencia del cribaje de mama es la detección de tumores de pequeño tamaño, con un solo foco. En estos casos se acepta el tratamiento conservador practicándose tumorectomía o cuadrantectomía en función del tamaño y la distribución del tumor en la imagen radiológica. Tras la señalización radiológica del tumor se procede a su exéresis sin necesidad de practicar cirugías radicales. Una vez efectuada la exéresis y señalizada la pieza quirúrgica con puntos o ágrafes metálicos para su orientación, se practica una radiografía peroperatoria de la pieza para conseguir confirmar la exéresis completa de la lesión tanto sea el patrón nodular como cálcico en el caso de las microcalcificaciones, y visualizar el margen de resección quirúrgico. A continuación se remite la pieza quirúrgica a patología para realizar la biopsia peroperatoria por parte de patólogo, que en el caso de microcalcificaciones en muchas ocasiones es diferido el diagnóstico.

El factor pronóstico más importante de la recidiva local del índice pronóstico de Van Nuys es el margen libre de resección. Se consideraba como margen de resección libre aquel no inferior a 10 mm. Se ha

demostrado que con la asociación con la radioterapia en márgenes menores disminuye el porcentaje de recidivas, y en los márgenes iguales o inferiores a 1 mm con radioterapia complementaria disminuyen las recidivas. Éstas se dan en el 50% de los casos en forma de carcinoma intraductal lo cual no afecta al pronóstico, pero en el otro 50% será un carcinoma infiltrante con lo cual el pronóstico sí varía. En los casos en que el tumor sea multifocal extenso o multicéntrico se acepta la cirugía radical y la reconstrucción inmediata o diferida.

También hay que considerar cuando está presente el CDIS en casos de carcinoma invasor. El patólogo debe especificar si se trata o no de un componente intraductal extenso, puesto que en caso afirmativo podría reconsiderarse el tratamiento conservador y llevar a una mastectomía.

Cirugía axilar en el CDIS

Es aceptado que en el CDIS no es necesaria la cirugía axilar. También es aceptado en la práctica que en los CDIS extensos mayores de 3 cm., con grado nuclear elevado, componente de comedocarcinoma y la existencia de la microinfiltración puede existir de un 5-10% de micrometástasis, cifra en nada despreciable. En estos casos puede ser útil la práctica de la biopsia selectiva del ganglio centinela, con la realización de la linfogammagrafía y la detección y exéresis del ganglio centinela, gesto quirúrgico de baja intensidad con baja morbilidad y que da un valor añadido en el control sobre la axila, caso de surgir un microinfiltrante en el estudio definitivo del paciente y así evitar la linfadenectomía axilar en un segundo tiempo en caso de negatividad del ganglio centinela.

Quimioprevención

Dicha terapia, aceptada en EE.UU. y que en Europa aún no han concluido los estudios al respecto, puede ser útil para la mama afecta en la que se ha practicado el tratamiento conservador y para la mama contralateral.

Conclusiones

M^a del Mar Vernet

De acuerdo con lo expresado por los expertos de nuestra Unidad de Patología Mamaria, podemos concluir en primer lugar que serán las nuevas técnicas de genética molecular las que nos darán luz sobre la

naturaleza y evolución de estas lesiones, con los cambios diagnósticos y terapéuticos que los nuevos hallazgos conlleven. En cuanto al diagnóstico, la biopsia con aguja gruesa parece el método más adecuado, dado que la punción con aguja fina puede confirmar la presencia de células neoplásicas pero no la presencia o no de infiltración. Aún así, hasta que no se haya estudiado toda la pieza, la posibilidad de microinfiltración debe estar presente en la estrategia terapéutica que se vaya a seguir. El estudio peroperatorio intentará valorar los márgenes y no el tipo de lesión, dado que ésta suele ser muy pequeña (microcalcificaciones o distorsiones mamográficas) y su congelación supondría pérdida de información para el diagnóstico definitivo. Nuevamente, el estudio definitivo desmentirá o confirmará la valoración de los márgenes realizada en el estudio peroperatorio. El informe anatomopatológico deberá incluir como características mayores el grado nuclear, necrosis y el patrón arquitectural; y como características asociadas, tamaño, estado de los márgenes y presencia de microcalcificaciones. Es aconsejable incluir el estudio de receptores hormonales y la positividad para c-erbB2. Otras características se pueden describir en función de las posibilidades del Centro: Ki67, p53, ploidia, citogenética, etc. El índice pronóstico más utilizado es el de Van Nuys, que incluye el grado anatomopatológico, tamaño y márgenes, aunque el factor más importante de cara a la recidiva son los márgenes.

En cuanto al manejo terapéutico, queda claro que la valoración prequirúrgica debe ser exhaustiva (clínica,

radiológica, ecográfica, anatomopatológica, valorable también la resonancia magnética para detectar zonas de infiltración). La localización prequirúrgica de la lesión debe ser precisa, recomendándose incluso la inserción de más de un arpón o agujas hipodérmicas para asegurar una exéresis con márgenes adecuados. Nuevas técnicas con radioisótopos (ROLL) se están desarrollando para mejor localizarlas. La exéresis debe ser con márgenes amplios, a ser posible de 10 o más mm, y la mastectomía se contempla en caso de multifocalidad, multicentricidad y lesión extensa. La radioterapia reducirá las recidivas locales en la tumorectomía y se suele indicar en función del índice de Van Nuys. El estudio axilar, que por concepto podría obviarse, es recomendable en casos de lesión extensa, de alto grado o con comedonecrosis, dado que en estos casos el riesgo de que exista microinfiltración es alto y no se verá hasta el estudio histológico definitivo o incluso puede pasar desapercibido. Por tanto en estos casos estaría justificado realizar ganglio centinela o incluso linfadenectomía, en función de posibilidades y recursos del Centro. La quimioprevención con Tamoxifeno se ha demostrado útil para evitar recidivas y neoplasias contralaterales y si bien está bastante introducida en Estados Unidos, no está muy extendida en Europa a la espera de más estudios.

Por último, concluir que el manejo de esta patología mamaria igual que otras hace recomendable un trabajo multidisciplinario bien coordinado que pasará idealmente por la creación de unidades de patología mamaria.