

SESIÓN CIENTÍFICA

Recaída local post carcinoma ductal in situ:

Experiencia en 19 años de la Unidad de Mastología CEMIC.

María Azul Perazzolo¹, Karen Elizabeth Tapper², Natalia Paula Zeff³, Fernando Pablo Paesani⁴, Eduardo Abalo⁵, Gabriel Alfredo Crimi⁶, Francisco von Stecher⁷

RESUMEN

Introducción

A pesar del aumento de la incidencia del Carcinoma ductal in situ (CDIS), la tasa de mortalidad a 10 años es menor al 5%. Las recaídas locales (RL) se encuentran relacionadas con el margen tumoral, grado nuclear y la expresión de receptores hormonales.

Objetivo

Evaluar la tasa de RL de las pacientes tratadas por CDIS. Así mismo, evaluar las características clínicas, histológicas y los tratamientos adyuvantes y su impacto en las RL.

Material y método

Se realizó un estudio retrospectivo que incluyó pacientes con CDIS operadas en la Unidad de Mastología del Hospital Universitario CEMIC entre Junio del año 2000 y Junio del 2019.

1 Residente Ginecología y Obstetricia, Hospital Universitario CEMIC. 2 Fellowship de Ginecología Oncológica. 3 Especialista en Ginecología y Obstetricia. Miembro de la Sección de Ginecología Oncológica y Mastología, Hospital Universitario CEMIC. 4 Especialista en Ginecología y Obstetricia. Miembro de la Sección de Ginecología Oncológica y Mastología, Hospital Universitario CEMIC. 5 Especialista en Ginecología y Obstetricia. Miembro de la Unidad de Mastología, Hospital Universitario CEMIC. 6 Especialista en Ginecología y Obstetricia. Jefe del Departamento de Ginecología y Obstetricia. Miembro de la Sección de Ginecología Oncológica y Mastología, Hospital Universitario CEMIC. 7 Especialista en Ginecología y Obstetricia. Jefe de Sección de Ginecología Oncológica y Mastología, Hospital Universitario CEMIC.

Correo electrónico: razulperazzolo@gmail.com, karentapper@gmail.com, natizeff@gmail.com, fernandopaesani@yahoo.com.ar, eduardoabalo@yahoo.com.ar, gcrimi52@gmail.com, franvon75@yahoo.com

Resultados

Se diagnosticaron 1381 cánceres de mama; de los cuales 146 tenían CDIS. La incidencia fue del 10.6%.

Se registraron 15 (10%) recaídas, 7 (47%) fueron como CDIS y 8 (53%) como carcinoma invasor.

Se halló una asociación estadísticamente significativa entre el margen menor a 1mm y la RL ($p=0.01$). No encontramos significancia estadística en otras variables analizadas (edad, grado nuclear, tamaño tumoral y presencia de receptores hormonales).

Conclusiones

Se constató el aumento marcado en la prevalencia del diagnóstico de CDIS. La presencia de un margen $<1\text{mm}$ se asoció a una mayor tasa de RL.

Palabras Clave

Carcinoma Ductal in Situ, recaída.

ABSTRACT

Introduction

Despite the increase in the Ductal Carcinoma in situ (DCIS) incidence, the 10-year mortality rate is less than 5%. Local recurrences (LR) are associated with margin width, tumor size and hormone receptor status.

Objective

The aim of this study is to analyze the LR rate of patients treated from DCIS, and evaluate the clinicopathological characteristics, adjuvant treatments, and their impact on the LR.

Material and method

A retrospective study was performed. Patients diagnosed with DCIS who underwent surgery at Hospital Universitario CEMIC in the period between June 2000 and June 2019 were included.

Results

DCIS was identified in 146 patients. The incidence was 10.6%.

There were 15 (10%) local recurrences: 7 (47%) as DCIS and 8 (53%) as invasive cancer.

The association between LR and a margin width of less than 1mm was statistically significant ($p=0.01$)

No statistical association was found between the others analyzed variables (age, nuclear grade, tumor size and hormone receptor status).

Conclusions

A marked increase in prevalence was confirmed. A margin width of less than 1mm was related with a higher recurrence rate.

Key words

Ductal Carcinoma in Situ, recurrence.

INTRODUCCIÓN

Como consecuencia del aumento del uso de la mamografía como parte del tamizaje de cáncer de mama, la incidencia del CDIS fue aumentando a lo largo de los años, siendo actualmente del 20%.¹

Las pacientes con CDIS presentan un excelente pronóstico con una tasa de mortalidad específica por cáncer de mama del 3.8%. Sin embargo, tener una recaída homolateral invasora muestra una reducción en la sobrevida global y específica.²

Numerosos trabajos han demostrado que luego del tratamiento estándar del CDIS (tumorectomía con radioterapia) la tasa de recaída local (RL) se presenta en el 5-10% de las pacientes a 10 años.³⁻⁶

Las RL se encuentran relacionadas con el margen tumoral, grado nuclear, tamaño tumoral, edad de la paciente, tipo de cirugía, y la expresión de receptores hormonales.⁷

Aproximadamente, el 50% de las recaídas serán como carcinoma invasor, mientras que el otro 50% será como carcinoma in situ.^{2,7}

Cuatro estudios randomizados evaluaron el uso de la radioterapia luego de la cirugía conservadora: EORTC 10853⁸, NSABP-B17⁹, UK/ANZ DCIS¹⁰ y SweCDIS¹¹. Si bien no está demostrado que mejore la sobrevida global de las pacientes, la radioterapia reduce en un 50% las recaídas in situ e invasoras.^{2,5,12}

De la misma manera, trabajos randomizados han demostrado que el uso de tamoxifeno en pacientes con receptores hormonales positivos disminuye de forma significativa la recaída homolateral y contralateral, sin demostrarse un beneficio en la sobrevida.^{10,13}

En pacientes con receptores hormonales negativos no se demostró dicho beneficio. Por otro lado, el estudio NSABP B-35 demostró que en pacientes menores de 60 años, el riesgo de recaída con anastrozol era menor en comparación con el tamoxifeno.¹⁴

OBJETIVO

Objetivo Primario

- Evaluar la tasa de recaída local de las pacientes tratadas por carcinoma ductal in situ durante el período de estudio.

Objetivo Secundario

- Evaluar las características clínicas, histológicas y los tratamientos adyuvantes y su impacto en las recaídas locales.

MATERIAL Y MÉTODO

Se realizó un estudio retrospectivo que incluyó todas las pacientes con CDIS operadas en la Unidad de Mastología del Hospital Universitario CEMIC entre Junio del año 2000 y Junio del 2019.

Se recolectaron los sujetos a partir de la base de datos de la Unidad de Mastología CEMIC y se excluyeron aquellas pacientes que presen-

taron CDIS con microinvasión. Las variables analizadas fueron: edad al diagnóstico, forma de presentación, características histológicas del tumor, tratamiento quirúrgico efectuado, el empleo de radioterapia y/o hormonoterapia y las recaídas locales.

Las características histológicas evaluadas fueron el grado nuclear, el estado de los márgenes, el tamaño tumoral y la presencia de receptores hormonales.

Si bien actualmente se considera como punto de corte los 2 mm para definir un margen libre, nosotros tomamos 1 mm debido a que la mayoría de los informes anatomopatológicos utilizaron dicho valor. Cabe destacar que el Consenso sobre márgenes de las Sociedades Americanas de Cirugía Oncológica, Oncología Clínica y Radioterapia fue publicado dentro de la última etapa del período de estudio de nuestro trabajo.¹⁵

Las indicaciones de biopsia de ganglio centinela (BGC) se adaptaron a los Consensos del año 2004 y 2009 de la Sociedad Argentina de Mastología.^{12,16}

Para evaluar la asociación entre recaídas y variables dicotómicas se aplicó la prueba Exacta de Fisher¹⁷ y para observar el riesgo de recaída ajustada por cada una de las variables se utilizó un modelo de regresión logística con el programa Stata 15 considerando $p < 0.05$ como estadísticamente significativa.

Gráfico 1. Número de casos según año



RESULTADOS

Entre junio de 2000 y junio de 2019 se diagnosticaron 1381 cánceres de mama, de los cuales 146 pacientes tenían CDIS y fueron incluidas en el trabajo. La incidencia de CDIS fue de 10,6%.

Con respecto al número de casos de CDIS diagnosticado según el año, observamos un aumento marcado a partir del año 2011 (Gráfico 1).

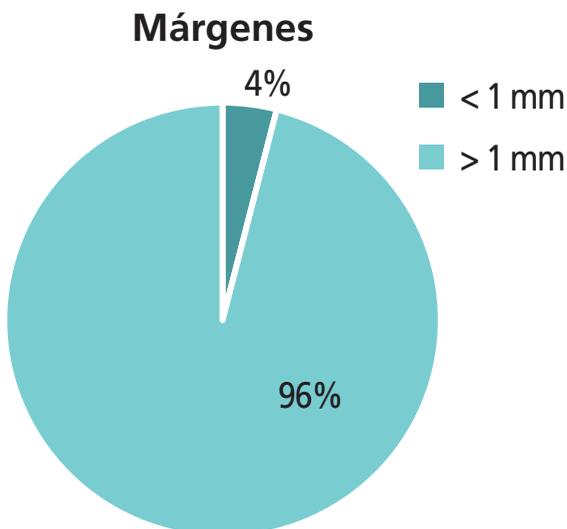
Tabla 1: Características clínico patológicas de la población en estudio.

	Pacientes (n=146)
Edad (años)	53 (32-81)
Premenopausica	57 (39%)
Menopausica	89 (61%)
Forma de presentación	
- Clínica	16 (11%)
Nódulo	14 (87.5%)
Derrame por pezón	2 (12.5%)
- Imágenes	130 (89%)
Tamaño tumoral	0.9 (0.1-5.5)
Receptores hormonales	
- Positivos	123 (84.2%)
- Negativos	23 (15.8%)
Márgenes	
- < 1 Mm	6 (4%)
- ≥ 1 Mm	140 (96%)
Grado nuclear	
1	25 (17%)
2	54 (37%)
3	67 (46%)

Los datos están expresados en (rango) de la mediana o porcentaje (%).

El tamaño tumoral está expresado en cm.

Gráfico 2. Estado de los Márgenes.



Las características clínico patológicas de la población de estudio se encuentran resumidas en la Tabla 1.

La mediana de edad fue de 53 años (32-81) siendo 57 (39%) pacientes premenopáusicas y 89 (61%) postmenopáusicas.

La forma de presentación más frecuente fue el hallazgo imagenológico detectado en 130 (89%) pacientes. Dentro de las variantes imagenológicas encontramos: 115 (88%) microcalcificaciones y 12 (9%) nódulo. Otros hallazgos imagenológicos fueron: distorsión, asimetría y quiste complejo.

Las pacientes sintomáticas fueron 16 (11%), de las cuales 14 (87,5%) presentaban un nódulo palpable y las 2 (12,5%) restantes derrame hemático por pezón.

Cuando se evaluaron las características histológicas constatamos que la mediana de tamaño tumoral fue 0,9 cm (0,1-5,5 cm). En 134 pacientes (91,8%) los márgenes obtenidos fueron mayores o iguales a 1mm y en 12 (8,2%) casos los márgenes fueron menores a 1mm (Gráfico 2). De estas 12 pacientes, en 6 (50%) se realizó ampliación quirúrgica sin encontrar lesión residual.

Al evaluar el grado nuclear de los tumores observamos que: 67 (46%) eran grado nuclear (GN) 3, 54 (37%) eran GN 2 y 26 (17%) GN 1 (Tabla 1). En relación al estudio inmunohistoquímico de los tumores, 123 (84,2%) expresaban receptores hormonales siendo los restantes 23 (15,8%) casos receptores hormonales negativos.

Como puede observarse en la Tabla 2, 129 pacientes (88%) realizaron cirugía conservadora mientras que 17 (12%) realizaron mastectomía. Todas las pacientes que realizaron cirugía conservadora recibieron radioterapia adyuvante.

Tabla 2. Tratamiento CDIS.

	Pacientes (n=146)
Cirugía conservadora	129 (88%)
Radioterapia si	129 (100%)
Mastectomía	17 (12%)
Ganglio centinela	
- No	102 (70%)
- Si	44 (30%)
Cirugía conservadora	27 (61%)
Mastectomía	17 (39%)
Adyuvancia hormonal	
Tamoxifeno	116 (94.3%)
Inhibidor aromatasa	7 (5.7%)
No adyuvancia hormonal	23 (15.8%)

Tabla 3. Características de las recaídas.

	Pacientes (n=15)
Edad (años)	49 (39-74)
Premenopausica	8 (53.3%)
Menopausica	7 (46.7%)
Forma de presentación	
- Clínica: nódulo	1 (6.7%)
- Imágenes	14 (93.3%)
Tamaño tumoral	0.9 (0.13-4.3)
Receptores hormonales	
- Positivos	13 (86.7%)
- Negativos	2 (13.3%)
Grado nuclear	
1	1 (6.6%)
2	4 (26.7%)
3	10 (66.7%)

Los datos están expresados en (rango) de la mediana o porcentaje (%).

El tamaño tumoral está expresado en cm.

Las indicaciones de mastectomía fueron: 9 (53%) casos de carcinoma multicéntrico, 5 (29,4%) discordancia en la relación tamaño tumoral/tamaño mamario; y 3 (17,6%) CDIS extenso.

Se realizó BGC en 44 (30%) de los casos de los cuales 27 (61%) fueron en cirugía conservadora y 17 (39%) en mastectomía. Las indicaciones de BGC en la cirugía conservadora fueron: 13 (48%) casos tamaño imagenológico mayor a 3cm, 11 (41%) por nódulo palpable y en 3 (11%) pacientes no se encontró la causa. En ningún caso el ganglio resultó metastásico.

De las 146 pacientes estudiadas, 123 (84,2%) realizaron hormonoterapia: 116 (94,3%) con tamoxifeno y 7 (5,7%) con inhibidores de la aromatasa. De las pacientes que realizaron tratamiento con inhibidores de la aromatasa, solo 1 era menor de 60 años. Los 23 (15,8%) casos restantes no realizaron hormonoterapia por ausencia de receptores hormonales.

La media de seguimiento fue de 71 meses con un mínimo de 7 meses y máximo de 230 meses.

Durante el período de seguimiento registraron 15 (10%) recaídas de las cuales 7 (47%) fueron como CDIS y 8 (53%) como carcinoma invasor.

Además de las recaídas homolaterales, durante el seguimiento se registraron 3 casos de CDIS y 1 de carcinoma invasor contralateral; los cuales no fueron incluidos en el análisis estadístico.

Las características clínico patológicas de la población que presentó recaída pueden observarse en la Tabla 3.

El 66,6% de las recaídas ocurrieron luego de los 5 años de seguimiento.

Las pacientes que tuvieron RL homolaterales fueron tratadas con mastectomía con o sin reconstrucción inmediata.

Se realizó un análisis univariado para establecer su relación con las recaídas locales que presentaron nuestras pacientes. Las variables analizadas fueron: edad, grado nuclear, márgenes, tamaño tumoral, presencia de receptores hormonales y tratamiento quirúrgico realizado. Se halló una asociación estadísticamente significativa entre el

Tabla 4. Análisis univariado de pacientes con recaídas locales vs no recaídas locales.

	Recaída local N = 15 (%)	No recaída local N = 131 (%)	
Edad			
≤ 50 Años	8 (14)	49 (86)	p= 0.17
> 50 Años	7 (8)	82 (92)	
Grado nuclear			
Bajo + intermedio	5 (6.3)	74 (93.7)	p= 0.07
Alto	10 (15)	57 (85)	
Margen			
< 1 Mm	3 (50)	3 (50)	p= 0.01
≥ 1 Mm	12 (8.6)	128 (91.4)	
Tamaño			
≤ 2 Cm	12 (9.6)	113 (90.4)	p= 0.36
> 2 Cm	3 (14.3)	18 (85.7)	
Receptores hormonales			
Positivos			p= 0.43
Negativos	12 (9.8)	111 (90.2)	
Tratamiento			
Conservador	3 (13)	20 (87)	p= 0.35
Mastectomía	12 (9.3) 2 (11.7)	117 (90.7) 15 (88.3)	

Tabla 5. Análisis multivariado.

	OR [IC 95%]	P
Edad		
≤ 50 Años	2.53 [0.73-8.78]	0.14
Grado nuclear		
Intermedio	1.09 [0.09-12.01]	0.94
Alto	4.62 [0.18-0.48]	0.18
Margen		
< 1 Mm	15.53 [2.09-115.31]	0.007
Tamaño		
16-40 Mm	2.28 [0.50-10.37]	0.28
> 40 Mm	4.64 [0.46-46.1]	0.19
Receptores hormonales		
Negativos	0.45 [0.07-2.82]	0.40

margen menor a 1mm y la RL (p=0.01). No encontramos significancia estadística en las otras variables analizadas: edad, grado nuclear, tamaño tumoral y presencia de receptores hormonales. (Tabla 4).

Los resultados del análisis multivariado (Tabla 5) informaron que la edad menor o igual a 50 años aumentó 2,53 (IC 95% 0,73-8,78) el riesgo de recaída, el alto grado nuclear aumentó 4,62 (IC 95% 0,48-43,7) el riesgo y el tamaño tumoral mayor a 40mm aumentó 4,64 (IC 95% 0,46-46,1) el riesgo de recaída. No obstante ninguno de los valores fueron estadísticamente significativos. Por otro lado, la presencia de un margen menor a 1 mm aumentó 15,53 (IC 95% 2,09-115,31) el riesgo de recaída, siendo estadísticamente significativo (p=0.007)

Como se observa en la Tabla 6, de las 123 (84,2%) pacientes que recibieron hormonoterapia adyuvante, 12 (9,8%) recayeron a pesar de haberla recibido y 111 (90,2%) no. Todas las pacientes que realizaron tratamiento conservador recibieron radioterapia adyuvante, 13 (10%) recayeron a pesar de haberla recibido y 116 (90%) no.

Tabla 6. Adyuvancia recaídas vs no recaídas

	Recaída local N=15 (%)	No recaída local N=131 (%)
Hormonoterapia adyuvante		
Si	12 (9.8)	111 (90.2)
No	3 (13)	20 (87)
Radioterapia		
Cirugía conservadora + rt	13 (10)	116 (90)

DISCUSIÓN

En los últimos años con el aumento del uso de la mamografía como parte del tamizaje del Cáncer de Mama la incidencia del CDIS fue aumentando, siendo actualmente aproximadamente del 20%.¹ Como mencionamos previamente la incidencia anual de CDIS en nuestra Unidad es de 10,6%, dato que coincide por ejemplo con lo reportado por el Hospital Británico de Buenos Aires, donde la incidencia anual de CDIS es aproximadamente del 12 al 15%.¹⁸ A su vez el Hospital Italiano de Buenos Aires en un trabajo publicado en el año 2011, reportó una incidencia del 10%.¹⁹ Por otro lado, el Hospital Alemán de Buenos Aires en un trabajo publicado en el año 2018 mostró una incidencia del 18%.²⁰

La forma de presentación cambió a lo largo de los años. Antes de los noventa, el diagnóstico era prácticamente clínico. Con el uso rutinario de la mamografía el 95% de los CDIS es diagnosticado por hallazgo mamográfico, mientras que solo un 5% son sintomáticos.¹² En nuestro trabajo la forma de presentación en el 88% de las pacientes fue por hallazgos en estudios de imágenes, mientras que en solo 11% de las pacientes fue sintomático, presentándose la mayoría (87,5%) como nódulo.

La tasa de recaída local descrita en la literatura es entre 5-10%.³⁻⁶ Las RL se encuentran relacionadas con el margen tumoral, grado nuclear, tamaño tumoral, edad de la paciente, tipo de cirugía, y la expresión de receptores hormonales.⁷ El 50% recurre como invasor y el otro como in situ.^{2,7} Nuestros hallazgos fueron similares a los descriptos anteriormente con una tasa de recaída local del 10%. En la tabla 7 se comparan las recaídas en diferentes series de casos nacionales.

Tabla 7. Comparación tasa de recaída con Unidades de Mastología nacionales.

Unidad de mastología	Tasa de recaída Total	% Recaída invasora	% Recaída No invasora
H. Británico ¹⁸	9.5%	29.2%	70.8%
H. Italiano ¹⁹	7.3%	46.7%	53.3%
H. Alemán ²⁰	5.2%	63.6%	36.4%
H. CEMIC	10%	53%	47%

En el meta-análisis realizado por Boyages y colaboradores²¹ donde se evaluaron los predictores de recaída local, se observó que el grado histológico presentaba una clara relación. Las pacientes con bajo, intermedio y alto grado mostraban un riesgo de recaída local de 8,1%, 22,7% y 23% respectivamente luego del tratamiento quirúrgico; en comparación con 3,7%, 7,5% y 9,5% cuando se le agregaba el tratamiento radiante. En el meta-análisis se concluyó que la radioterapia reduce significativamente la recaída local para tumores de grado intermedio y alto ($p=0.0001$) pero no para tumores de bajo grado histológico ($p=0.06$). Al igual que en los estudios previamente descriptos, el CDIS de alto grado fue un factor de predicción de recaída local. De las 15 pacientes que recidivaron, 10 (66,6%) presentaron alto grado nuclear. De las 67 pacientes que presentaron alto grado nuclear, 10 (15%) recayeron. Si bien en nuestro trabajo se observa que el alto grado fue un factor que marcó mayor tendencia a la recaída, al realizar el análisis univariado dicha asociación no fue estadísticamente significativa ($p=0.07$).

Uno de los factores de riesgo de recaída más importante es el estado de los márgenes quirúrgicos.^{1,7,15,21} En el estudio NSABP B-24 el 25% de las 1799 mujeres incluidas presentaban márgenes positivos con más del doble de aumento de riesgo para recaídas invasoras en comparación con mujeres con márgenes negativos (HR = 2,61; IC 9% 1,68-4,05; $p<0.001$).¹³ En el año 2016 la Sociedad de Cirugía Oncológica, la Sociedad Americana de Radioterapia Oncológica y la Sociedad Americana de Oncología Clínica publicaron un consenso sobre márgenes quirúrgicos en pacientes con CDIS tratadas con cirugía conservadora y radioterapia. El consenso se basó en un meta-análisis de 8000 mujeres y se observó que un margen de al menos 2 mm se asoció a un menor riesgo de RL en comparación con un margen menor a 2 mm (OR 0.51 IC 95% 0.31-0.85). A su vez un margen mayor a 2 mm no redujo aún más el riesgo de RL (OR 0.99 IC95% 0.61-1.64).^{15,22} En nuestra casuística encontramos que la tasa de recaída de las pacientes que presentaron márgenes menores a 1mm fue del 50%, mientras que la tasa de recaída de aquellas con márgenes mayores a 1mm fue del 8,6% ($p=0.01$).

Más allá de la evidencia de asociación entre la RL y la edad del paciente publicada en la literatura,^{5,21,23} nosotros no observamos dicha relación. ($p=0.17$)

En el estudio de Cronin y colaboradores²⁴ se analizó la relación entre la edad y la RL en 2996 mujeres tratadas con cirugía conservadora donde el 53% recibió radioterapia. La RL a 10 años fue menor en mujeres mayores de 80 años (7,5%) en comparación con mujeres meno-

res a 40 años (27,3% $p < 0.0001$). A su vez mujeres menores a 40 años presentaban un riesgo significativo de recaída invasora, con una tasa a 10 años del 15,8% en comparación con 6,5% en mujeres mayores a 40 años.

A pesar del mayor riesgo de RL observado en pacientes jóvenes, no hay evidencia en la literatura que justifique realizar un tratamiento más agresivo en dichas pacientes debido a que la tasa de sobrevida libre de enfermedad a largo plazo en pacientes tratadas con mastectomía o tumorectomía con radioterapia es similar.²³

La mastectomía y la tumorectomía con radioterapia son ambas efectivas en el tratamiento del CDIS. Si bien no se ha realizado un ensayo randomizado controlado comparando ambos tratamientos, la evidencia actual demuestra que la sobrevida a largo plazo es similar. No obstante el riesgo de recaída local es mayor en pacientes con CDIS que realizan tumorectomía y radioterapia (12%) en comparación con pacientes que realizan mastectomía (1%).²⁵ Nuestra tasa de cirugía conservadora fue del 88%, mientras que la de mastectomía fue del 12%. La tasa de RL fue del 9,3% y 11,7% respectivamente. ($p = 0.35$).

Por definición el CDIS es una lesión pre invasora y no sobrepasa la membrana basal. La tasa reportada de ganglio centinela positivo en pacientes con CDIS o CDIS con microinvasión varía entre 8 y 16%, motivo por el cual no se justifica realizar la misma a todas las pacientes. Generalmente los hallazgos corresponden a células tumorales aisladas o micrometástasis.²⁶ Según el Consenso de ganglio centinela en Cáncer de mama 16 se recomienda realizar BGC en CDIS solo ante la sospecha de microinvasión: lesiones de más de 3cm o palpables o en el contexto de mastectomía. Nuestra tasa de BGC fue del 30% y en ningún caso el ganglio resultó metastásico.

En cuanto al uso de radioterapia posterior a la cirugía conservadora, el metaanálisis del EBCTCG (Early Breast Cancer Trialists Collaborative Group) concluyó que la radioterapia disminuye el riesgo a 10 años de un evento homolateral ya sea CDIS o carcinoma invasor en un 15,2% (12,9% vs 28,1% $p < 0.0001$) independientemente de la edad del diagnóstico, tamoxifeno, márgenes, focalidad, grado, comedonecrosis o tamaño tumoral.²⁷ Todas las pacientes que realizaron cirugía conservadora recibieron radioterapia adyuvante. De las 15 recaídas que se observaron, 13 (86,6%) habían realizado radioterapia adyuvante. El 13,4% restante de las recaídas no habían realizado radioterapia adyuvante debido a que la cirugía inicial fue una mastectomía.

Si bien cuatro estudios randomizados⁸⁻¹¹ demostraron el beneficio de la radioterapia luego de la cirugía conservadora con una reducción sustancial de la RL; análisis retrospectivos sugieren que algunos CDIS (bajo o intermedio grado con características favorables) podrían ser tratados solo con cirugía con una baja tasa de RL.²⁸ El estudio prospectivo de Wong y colaboradores²⁸, el estudio ECOG-ACRIN E5194²⁹ y el RTOG 9804³⁰ incluyeron pacientes con CDIS con un tamaño tumoral menor a 2,5 cm y de bajo e intermedio grado tratadas con cirugía conservadora con márgenes de mínimo 3 mm. Luego de un seguimiento entre 7 y 12 años la tasa de RL en estas pacientes fue entre 7-16%, mucho menor que la reportada en los estudios randomizados previos (RL 28% con 10 años de seguimiento).²⁵ Es indiscutible que la radioterapia disminuye el riesgo de RL en pacientes con CDIS, sin embargo, el riesgo absoluto de RL en un grupo selecto de pacientes con características histológicas favorables puede ser tan bajo que los posibles riesgos de la radioterapia superan los beneficios.²⁵

De la misma manera, el estudio NSABP-24 demostró que el tratamiento hormonal adyuvante con tamoxifeno 20 mg día durante 5 años luego de la cirugía y la radioterapia vs placebo reduce las RL in situ e invasoras en un 37% (RR de 0,63, IC 95% 0,47 – 0,83%). El riesgo relativo (RR) para RL invasora fue de 0,57 (p=0.0004) y para in situ RR 0,69 (p=0.08). Este beneficio fue comprobado en las pacientes con tumores con receptores hormonales positivos.¹³

En nuestro trabajo, 123 pacientes (84,2%) realizaron tratamiento hormonal. 116 pacientes (94,3%) recibieron tamoxifeno y 7 (5,7%) inhibidores de aromatasa. De las pacientes que realizaron tratamiento con inhibidores de la aromatasa, solo 1 era menor de 60 años.

De las 15 pacientes que recayeron, 12 (80%) habían realizado hormonoterapia adyuvante, y 3 (20%) tenían ausencia de receptores hormonales. (p=0.43)

Si bien alrededor del 80% de las pacientes que recayeron habían realizado radioterapia y hormonoterapia adyuvante la tasa de recaída del 10% coincide con lo reportado en la literatura.

CONCLUSIÓN

Se constató el aumento marcado en la prevalencia del diagnóstico de CDIS a lo largo de estos 19 años con una incidencia del 10,6%.

Se constató una tasa de RL del 10% con un seguimiento medio de 71 meses.

Se halló una asociación estadísticamente significativa entre el margen menor a 1mm y la RL ($p=0.01$). No encontramos significancia estadística en otras variables analizadas (edad, grado nuclear, tamaño tumoral y presencia de receptores hormonales).

La presencia de un alto grado nuclear se asoció a una mayor posibilidad de presentar recaídas. Probablemente se logre la significancia estadística aumentando el tamaño muestral.

REFERENCIAS

1. Dunne C, Burke J, Morrow M, et al. Effect on Margin Status on Local Recurrence after Breast Conservation and Radiation Therapy for Ductal Carcinoma In Situ. *J Clin Oncol* 2009; 27(10): 1615-1620. ◀◀◀
2. Van Bockstal M, Agahozo M, Koppert L, et al. A retrospective alternative for active surveillance trials for ductal carcinoma in situ of the breast. *Int J Cancer* 2020; 146(5): 1189-1197. ◀◀◀
3. Van Zee K, Liberman L, Samli B, et al. Long term follow-up of women with ductal carcinoma in situ treated with breast-conserving surgery: the effect of age. *Cancer* 1999; 86(9): 1757-1767. ◀◀
4. Cheung S, Booth M, Kearins O, et al. Risk of subsequent invasive breast cancer after a diagnosis of ductal carcinoma in situ. *The Breast* 2014; 23(6): 807-811. ◀◀
5. Bijker N, Peterse J, Duchateau L, et al. Risk Factors for Recurrence and Metastasis After Breast-Conserving Therapy for Ductal Carcinoma-In-Situ: Analysis of European Organization for Research and Treatment of Cancer Trial 10853. *J Clin Oncol* 2001; 19(8): 2263-2271. ◀◀◀
6. Sweldens C, Peeters S, van Limbergen E, et al. Local relapse after breast-conserving therapy for ductal carcinoma in situ: A European single-center experience and external validation of the Memorial Sloan-Kettering Cancer Center DCIS nomogram. *Cancer* 2014; 20(1): 1-7. ◀◀
7. Van Zee K, Subhedar P, Olcese C, et al. Relationship Between Margin Width and Recurrence of Ductal Carcinoma In Situ Analysis of 2996 Women Treated With Breast-conserving Surgery for 30 Years. *Ann Surg* 2015; 262(4): 623-631. ◀◀◀
8. Julien JP, Bijker N, Fentiman IS, et al: Radiotherapy in breast-conserving treatment for ductal carcinoma in situ: First results of the EORTC randomised phase III trial 10853. EORTC Breast Cancer Cooperative Group and EORTC Radiotherapy Group. *Lancet* 2000; 355(9203): 528-533. ◀◀
9. Fisher B, Costantino J, Redmond C, et al. Lumpectomy compared with lumpectomy and radiation therapy for the treatment of intraductal breast cancer. *N Engl J Med* 1993; 328(22): 1581-1586. ◀◀
10. Cuzick J, Sestak I, Pinder S, et al. Effect of tamoxifen and radiotherapy in women with locally excised ductal carcinoma in situ: long-term results from the UK/ANZ DCIS trial. *Lancet* 2010; 12(1): 21-29. ◀◀
11. Wärnberg F, Garmo H, Emdin S, et al. Effect of radiotherapy after breast-conserving surgery for ductal carcinoma in situ: 20 years follow-up in the randomized SweDCIS Trial. *J Clin Oncol* 2014; 32(32): 3613-3618. ◀◀
12. Consenso Nacional Intersociedades sobre Cáncer de mama: pautas para el manejo del carcinoma ductal in situ de mama. *Revista Argentina de Mastología* 2009; 28(99): 122-127. ◀◀◀
13. Fischer B, Dignam, J, Oishi, R. et al. Tamoxifen in treatment of intraductal breast cancer: National Surgical Adjuvant Breast and Bowel Project B-24 randomized controlled trial. *Lancet* 1999; 353(9169): 1993-2000. ◀◀◀
14. Margolese R, Cecchini R, Julian T et al. Anastrozole versus tamoxifen in postmenopausal women with ductal carcinoma in situ undergoing lumpectomy plus radiotherapy (NSABP B-35): a randomized, double-blind, phase 3 clinical trial. *Lancet* 2016; 387(10021): 849-856. ◀
15. Morrow M, Van Zee KJ, Moran MS et al. Society of Surgical Oncology-American Society for Radiation Oncology – American Society of Clinical Oncology: Consensus Guideline on Margins for Breast-Conserving Surgery with Whole-Breast Irradiation in Ductal Carcinoma in Situ. *J Clin Oncol* 2016; 34(33): 4040-4046. ◀◀
16. Reunión Nacional de Consenso. Biopsia de Ganglio centinela en Cáncer de Mama. Buenos Aires, Argentina. 2004. ◀
17. Dean A, Sullivan K, Soe M. OpenEpi: Open Source Epidemiologic Statistics for Public Health. www.OpenEpi.com, actualizado 06/05/2013, accedido 20/11/2020. ◀
18. Denaro D, García A, Candás G, et al. Patrón de recurrencia local en el carcinoma ductal in situ de mama según su inmunofenotipo. *Revista Argentina de Mastología* 2018; 38(137): 69-84. ◀
19. Allemand C, Lorusso C, Orti R et al. Carcinoma ductal in situ. Experiencia del SGHI de Buenos Aires. *Revista Argentina de Mastología* 2011; 30(107): 126-140. ◀

20. Bianchi F, Ramilo T, Camargo A et al. Análisis retrospectivo en Carcinoma Ductal In Situ. Experiencia de 11 años. *Revista Argentina de Mastología* 2018; 36(134): 80-94. ◀
21. Boyages J, Delaney G, Taylor, R. Predictors of Local Recurrence after Treatment of Ductal Carcinoma In Situ - A meta-analysis. *Cancer* 1999; 85(3): 616-628. ◀
22. Marinovich L, Azizi L, Macaskill P, et al. The Association of Surgical Margins and Local Recurrence in Women with Ductal Carcinoma In Situ Treated with Breast-Conserving Therapy: A Meta-Analysis. *Ann Surg* 2016; 23(12): 3811 - 3821 ◀
23. Vicini F, Recht A. Age at Diagnosis and Outcome for Women With Ductal Carcinoma-In-Situ of the Breast: A Critical Review of the Literature. *J Clin Oncol* 2002; 20(11): 2736-2744. ◀
24. Cronin P, Olcese C, Patil S. et al. Impact of age on risk of recurrence of ductal carcinoma in situ: outcomes of 2996 women treated with breast-conserving surgery over 30 years. *Ann Surg Oncol* 2016; 23(9): 2816-2824. ◀
25. Barrio A, Van Zee K. Ductal Carcinoma In Situ of the Breast – Controversies and Current Management. *Adv Surg* 2019; 53(1): 21-35. ◀ ◀
26. Meretoja TJ, Heikkilä PS, Salmenkivi K et al. Outcome of Patients with Ductal Carcinoma In Situ and Sentinel Node Biopsy. *Ann Surg Oncol* 2012; 19(7): 2345-2351. ◀
27. Early Breast Cancer Trialists' Collaborative Group (EBCTCG). Overview of the Randomized Trials of Radiotherapy in Ductal Carcinoma In Situ of the Breast. *J Natl Cancer Inst Monogr* 2010; 2010 (41): 162-177. ◀
28. Wong J, Chen Y, Gadd M et al. Eight-year update of a prospective study of wide excision alone for small low- or intermediate-grade ductal carcinoma in situ (DCIS). *Breast Cancer Res Treat* 2014; 143(2): 343-350. ◀
29. Solin L, Gray R, Hughes L, et al. Surgical Excision Without Radiation for Ductal Carcinoma in Situ of the Breast: 12-Year Results From the ECOG-ACRIN E5194 Study. *J Clin Oncol* 2015; 33(33): 3938-3944. ◀
30. McCormick B, Winter K, Hudis C, et al. RTOG 9804: A prospective Randomized Trial for Good-Risk Ductal Carcinoma In Situ Comparing Radiotherapy With Observation. *J Clin Oncol* 2015; 33(7): 709-715. ◀

DEBATE

Dr. Uriburu: Muy prolijo su análisis, felicitaciones. Me permito hacer un comentario, un aporte y de paso respondo al Dr. París que preguntaba acerca del estudio del HER-2, que él dice que parece que es tan frecuente. En realidad es lo que nos parecía a nosotros y nuestros números no dio tanto. En el Servicio de Mastología del Hospital Británico de Bs. As. hicimos la experiencia sobre el patrón de recurrencia local según el perfil de inmunohistoquímica. No analizamos otros factores, como usted analizó, el margen, la edad, si no lo que pasaba con el perfil de inmunohistoquímica. Usted lo mostró en la bibliografía. Tuvimos una tasa de 9.5% de recaídas, similar a lo que presentaron ustedes. En cuanto a la sobreexpresión del HER-2, que me adelanto, lo hacemos en forma investigacional, no en forma asistencial, desde ya que no, porque tenemos el recurso. Pensábamos que era más, porque siempre se ve que se sobreexpresa el HER-2 en el in situ. En nuestra casuística un tercio lo sobreexpresó, pero dos tercios no. Pero sí fue interesante y significativo ver que era mayor la incidencia de recaídas en los que sobreexpresaban el HER-2. Recaían 4 veces más los que expresaron el HER-2. Esta sobreexpresión del HER-2 a su vez estaba asociada a mayor porcentaje de casos con receptores estrogénicos negativos o con Ki67 elevada. Otros factores también, aunque no tan estadísticamente significativos, pero también de riesgo de mal pronóstico en cuanto a la posibilidad de recaída. Así como usted bien dijo, los grados altos recayeron más que los bajos, aunque tal vez no se haya podido ver la diferencia significativa. Pero también fue interesante ver que dentro de los grados altos, recayeron más significativamente, los que sobreexpresaban el HER-2 que los que no. Así que no debería preguntarle sobre esto porque no lo han incluido en su estudio pero aunque sea su opinión al respecto sobre el HER-2.

Dra. Perazzolo: Si bien cuando hicimos la base de datos fue incluido, debido a que la mayor cantidad

de las pacientes no lo tenían informado, porque no lo organizamos de rutina, como usted bien decía, en las biopsias, es por eso que como no teníamos un n significativo, no lo incluimos directamente en el trabajo.

Dr. Billinghamurst: Todos tenemos una gran satisfacción cuando operamos un carcinoma intraductal in situ porque en general sabemos que la paciente va a andar bastante bien. No me cierra una cosita en el slide 18 de la doctora, que dice que el riesgo de recurrencia local de las pacientes con tumorectomía y radioterapia era del 12% y de la mastectomía era del 1%. Después hicieron cirugía conservadora en el 88% y en 12% mastectomía, pero sin embargo, la recurrencia local fue del 11% en la mastectomía y del 9% en la cirugía conservadora, todo en el mismo diapositivo. No me cierra que si 3 renglones arriba dijiste que la recurrencia era del 1% en la mastectomía cómo después da del 11%.

Dr. Uriburu: ¿Capaz que faltó la coma?

Dra. Perazzolo: No, lo que mencionaba en la diapositiva, que si no lo puedo volver a mostrar, es lo que reporta la bibliografía, lo que está descrito en la literatura y abajo mostramos nuestros resultados. Lo que está descrito si es del 12% para la tumorectomía con radioterapia y del 1% y nuestra tasa fue del 9.3% para la tumorectomía y del 11.7% para la mastectomía.

Dr. Billinghamurst: Qué raro que en la mastectomía le haya ido tan mal siendo que el in situ es lo más radical.

Dra. Perazzolo: Sí, en general nos da un número bastante elevado pero fueron solamente 2 pacientes. Lo que pasa que al realizar el porcentaje el número parece mucho más que el de las tumorectomías con radioterapia.

Dr. Billinghamurst: No es significativo el n para poder sacar conclusiones.

Dra. Perazzolo: Exactamente.

Dr. Fuleston: Muy lindo el trabajo, te felicito. Creo que ya está contestada, pero quería saber qué porcentaje de in situ bilateral habían tenido en la otra rama, creo que dijiste 3, que los excluyeron y de todos los casos en los que hicieron centinela, ya sea porque hicieron mastectomía o porque la presentación era nódulo palpable o la indicación que fueran a conservadora, que le hicieron centinela, si tuvieron en algún caso centinela positivo.

Dra. Perazzolo: No, no observamos ningún caso de centinela positivo tanto en la cirugía conservadora como en la mastectomía.

Dr. Ciocca: Antes que nada felicitaciones por el trabajo. Una pequeña pregunta, no sé si viene al caso, pero ustedes analizaron muy bien el índice o el porcentaje de recaída local con un margen mayor a 1 mm por que es la mayoría de los informes lo que tenían en el CEMIC, pero me pregunto si después hicieron un subanálisis de cuántas de esas recaídas tenían un margen mayor a los 2 mm

teniendo en cuenta que es lo que se acepta hoy en realidad. Me pregunto si tomaron en consideración ese dato, es decir, bueno tuvimos estas recaídas con márgenes mayores a 1 mm y estas otras recaídas con márgenes mayores a los 2 mm.

Dra. Perazzolo: Sí, específicamente luego del año 2017 que fue cuando más o menos se empezó a implementar los márgenes de 2 mm, a partir de ahí solo hubieron transrecurrencias de las cuales dos fueron con márgenes mayores a los 2 mm.

Dr. Ciocca: Es decir que uno podría inferir de que cuando tengo márgenes mayores es menor la posibilidad de una recaída local.

Dra. Perazzolo: Exactamente.

Dr. Ciocca: Bien, era solamente para saber qué experiencia habían tenido nada más, la felicito por su trabajo.

Dr. Uriburu: Muchas gracias a todos.