

SESIÓN CIENTÍFICA

D. Vidallé¹, C. Urban², R. Paulinelli³,
A. Perazzolo⁴, F. Coló⁴, B. Chahuan
Manzur⁵, I. Saffie Vega⁵, R. Allende
Jorquera⁵, M. Rivas Ibarra⁵, M. A.
Canals Cifuentes⁶, L. Mignini⁷, C.
Arballo⁷, E. Alonso⁷, R. Quiroga⁸, G.
Paredes⁹, L. Tozzi¹⁰, J. Massera¹¹,
M. Bertoli¹¹, P. Spuri¹², J. Maricon-
de¹³, E. Scozzari¹⁴, M. P. Saravia¹⁴,
G. Franco¹⁴, S. Irico¹⁴, P. Ponzi¹⁵,
C. Acevedo Curbelo¹⁶, V. Ortega¹⁶,
C. Noblía¹⁷, A. M. Avegno¹⁷, M. C.
Echeverz¹⁸, L. M. Blanco¹⁸, G. Gar-
cia¹⁹, B. F. Naso²⁰, S. Santini²¹, G.
Mayor²², S. Rodas²², M. Araújo²³,
C. Arévalo²³, K. Torrez Monrroy²⁴,
L. Marchesano²⁴, G. Godoy²⁵

1 Unid. de Mastología Grupo Oroño y Unid. de Mastología / Sec. Salud Pública Munic. de Rosario, Rosario - Arg. 2 Unid. de Mastología Htal. Nossa Senhora Das Graças, Curitiba - Brasil. / 3 Serv. de Ginecología y Mama. Htal. de Cáncer Araújo Jorge, Goiania - Brasil. / 4 Unid. de Mastología del Inst. Alexander Fleming, Bs. As. - Arg. / 5 Unid. de Cirugía Oncológica y Reconstructiva de Mamas - Inst. Oncológico Fund. Arturo López Pérez, Sgo. de Chile - Chile. / 6 Unid. de Inv. Epidemiológica y Clínica, FALP, Sgo. de Chile - Chile. / 7 Unid. de Mastología Grupo Oroño, Rosario - Arg. / 8 Unid. de Mastología Sec. Salud Pública Munic. de Rosario, Rosario - Arg. / 9 Unid. de Mastología Htal. Prov. de Rosario, Rosario - Arg. / 10 Unid. de Mastología Sanatorio de la Mujer, Rosario - Arg. / 11 Unid. de Mastología Sanatorio Santa Fe y Lab. de Anatomopatológica SRL, Santa Fe - Arg. / 12 Unid. de Mastología Htal. Diego Paroissien, Mendoza - Arg. / 13 Instit. Modelo Ginecología y Obstetricia, II Cát. de Ginecología UNC, Sanatorio del Salvador y Sanatorio de la Cañada, Cba. - Arg. / 14 Dep. de Mastología y Cirugía Mamaria Oncoplástica del Htal. Nac. de Clínicas, Córdoba - Arg. / 15 Unid. de Mastología del Inst. Oulton, Córdoba - Arg. / 16 Unid. de Mastología Htal. Evangélico y Lab. Diagnóstico SRL, Montevideo - Uruguay. / 17 Unid. de Mastología del Htal. Otamendi, Bs. As. - Arg. / 18 Unid. de Mastología Htal. Donación Francisco Santojanni, Bs. As. - Arg. / 19 Unid. de Mastología Junín, Bs. As. - Arg. / 20 Unid. de Mastología del Htal. José M. Penna, Bs. As. - Arg. / 21 Policlínico Reg. Juan Domingo Perón de Villa Mercedes, San Luis - Arg. / 22 Serv. de Ginecología y Patología Mamaria de la Clínica Pueyrredón, Mar del Plata - Arg. / 23 Dep. de Ginecología y Mastología del Htal. Británico y Lab. Diagnóstico SRL, Montevideo - Uruguay. / 24 Dep. de Mastología del Htal. Velez Sarsfield, Bs. As. - Arg. / 25 Serv. de Mastología del Htal. Munic. Eva Perón Punta Alta, Bs. As. - Arg.

Correo electrónico: dvidalle@hotmail.com

Recurrencia del carcinoma ductal in situ: análisis multicéntrico sudamericano.

RESUMEN

Si bien el carcinoma ductal in situ (CDIS) tiene una mortalidad mínima, las tasas de recurrencia después de la cirugía son significativas y la mitad son invasoras, lo que conlleva una reducción en la sobrevida global y específica. Los márgenes positivos se asocian con un mayor riesgo de recurrencia local, pero no se ha establecido el margen quirúrgico óptimo.

Evaluamos retrospectivamente en una gran población de mujeres de Sudamérica con CDIS, la relación entre el margen histológico y la recurrencia, incluyendo características clínicas, patológicas y terapéuticas. Obtuvimos una tasa de sobrevida libre de recurrencia (SLR) del 77,3% (IC 95% 72,7 - 82,3) y una tasa de recurrencia del 22,7% (IC 95% 17,7 - 27,3) a 10 años de seguimiento. Al considerar la SLR y el margen, esta fue significativamente menor para márgenes quirúrgicos < 10 mm vs > 10 mm (HR 1.762; IC 95% 1,115 - 2,786; p = 0,015). La sobrevida libre de recurrencia fue marginal para el grupo de cirugía conservadora con radioterapia y márgenes >10 mm (p = 0,018).

En esta gran cohorte sudamericana de mujeres con carcinoma ductal in situ no se observaron diferencias estadísticamente significativas en la recurrencia al analizar el punto de corte en 2 mm. Estos hallazgos

podrían estar relacionados con limitaciones de poder estadístico, derivadas del reducido número de casos con márgenes ≤ 2 mm y de la baja incidencia de recurrencias en la cohorte. Estudios con mayor tamaño muestral y seguimiento más prolongado serán necesarios para confirmar si estas diferencias persisten o desaparecen en el tiempo.

Palabras Clave

Carcinoma ductal in situ, recurrencia, márgenes.

ABSTRACT

Although ductal carcinoma in situ (DCIS) has minimal mortality, recurrence rates after surgery are significant, and half of these recurrences are invasive, leading to a reduction in both overall and disease-specific survival. Positive margins are associated with a higher risk of local recurrence; however, the optimal surgical margin width has not been clearly established.

We retrospectively evaluated, in a large South American population of women with DCIS, the relationship between histological margin status and recurrence, including clinical, pathological, and treatment-related characteristics. We observed a 10-year recurrence-free survival (RFS) rate of 77.3% (95% CI 72.7–82.3) and a recurrence rate of 22.7% (95% CI 17.7–27.3). When RFS was analyzed according to margin width, it was significantly lower for surgical margins <10 mm compared with >10 mm (HR 1.762; 95% CI 1.115–2.786; $p = 0.015$). Recurrence-free survival was marginally better in the breast-conserving surgery plus radiotherapy group with margins >10 mm ($p = 0.018$).

In this large South American cohort of women with ductal carcinoma in situ, no statistically significant differences in recurrence were observed when using a 2-mm cutoff. These findings may be related to limited statistical power, due to the small number of cases with margins ≤ 2 mm and the low incidence of recurrences in the cohort. Studies with larger sample sizes and longer follow-up will be necessary to determine whether these differences persist or diminish over time.

Key words

Ductal carcinoma in situ, recurrence, margins.

INTRODUCCIÓN

El carcinoma ductal in situ (CDIS) actualmente representa hasta el 20% de todos los cánceres de mama.¹ Las opciones de tratamiento para el CDIS varían desde mastectomía hasta cirugía conservadora de la mama (CC) con radioterapia (RT) adyuvante.

Independientemente del tipo de terapia local, la mortalidad por CDIS es poco común. La tasa de mortalidad específica es del 3,8%, sin embargo, la recaída homolateral invasora conlleva una reducción en la sobrevida global y específica.²

Las tasas de recurrencia local después de la CC sola son altas, oscilando entre el 25 al 35% a 15 años, y aproximadamente la mitad de todas las recurrencias son invasoras.²⁻⁶ La RT reduce la tasa de recurrencia en aproximadamente un 50%, pero no reduce la mortalidad.²⁻⁶ El tamoxifeno también reduce las recurrencias entre las mujeres cuyo CDIS expresa receptores de estrógeno, pero al igual que la RT, no reduce la mortalidad.^{4,7-9}

Se han identificado numerosos factores de riesgo de recurrencia incluida la edad, antecedentes familiares, presentación clínica, número de escisiones, grado nuclear y necrosis, años desde la cirugía y estado de los márgenes.^{2,5,6,10-24}

Tres estudios prospectivos y un nomograma permiten estimar el riesgo de recurrencia e identificar aquellos CDIS con un riesgo relativamente bajo de recurrencia.^{11,25-27}

Sin embargo, de los diversos factores de riesgo de recurrencia de CDIS, la única característica potencialmente modificable por el médico es el margen quirúrgico. Aunque múltiples estudios han demostrado que los márgenes positivos o exigüos se asocian con un mayor riesgo de recurrencia por CDIS, no existe consenso sobre cuál es el margen óptimo. Llevamos a cabo este estudio multicéntrico para evaluar la asociación entre el margen y la recurrencia local en mujeres de sudamérica tratadas por CDIS durante un período de 13 años.

MATERIALES Y MÉTODO

Después de obtener la aprobación del comité de ética correspondiente, se utilizaron las bases de datos de todos los centros participantes para identificar a los pacientes con CDIS sometidos a cirugía

mamaria entre 2010 y 2023. Los criterios de exclusión incluyeron: antecedentes de CDIS y antecedentes de cáncer invasivo. Analizamos retrospectivamente las bases de datos, excluyendo aquellos pacientes que presentaban microinvasión. Los pacientes con CDIS bilateral sincrónico ($n = 4$) se incluyeron una vez para cada mama.

Las variables clínicas, patológicas y de tratamiento incluidas fueron: la edad al momento del diagnóstico, el estado menopáusico (pre o perimenopáusico versus posmenopáusico), presentación (clínica y radiológica), tipo de cirugía (cirugía conservadora o mastectomía), grado nuclear (categorizado como de bajo grado [incluidos los CDIS de bajo grado y grado intermedio] o alto grado), la presencia de receptores hormonales, número de escisiones, margen (categorizado como escaso [≤ 2 mm], $>2-10$ mm, o >10 mm [incluye pacientes sin enfermedad residual en la muestra de nueva escisión]), radioterapia (RT), endocrinoterapia (HT).

Basándonos en la guía de la Sociedad de Oncología Quirúrgica, Sociedad Estadounidense de Oncología Radioterapéutica y Sociedad Estadounidense de Oncología Clínica (SSO/ASTRO/ASCO) de 2016 sobre márgenes para CDIS, consideramos margen negativo al >2 mm.²⁸

El resultado de interés fue cualquier recurrencia, definida como recurrencia mamaria ipsilateral de CDIS o cáncer invasivo (CI), en casos de recurrencia ganglionar axilar ipsilateral sin recurrencia mamaria ipsilateral y en casos de recurrencia a distancia sin presencia de recurrencia ipsilateral. El tiempo hasta la recurrencia (TR) se definió como el intervalo entre la cirugía definitiva y la fecha del primer evento. Se describieron y compararon las variables de interés según márgenes usando el test exacto de Fisher. Se estimó la sobrevida libre de recurrencia a 10 años según márgenes por medio del método de Kaplan-Meier, para toda la cohorte, así como para los subconjuntos de cirugías conservadoras con y sin RT, y mastectomías con y sin RT. Se comparó la sobrevida entre grupos usando el test de Log-rank, y se ajustaron modelos de Cox para evaluar la asociación entre el margen y el riesgo de recurrencia en el tiempo ajustando por otras variables estudiadas. Se ajustó un modelo con el total de pacientes y modelos separados según grado nuclear, y se evaluó el supuesto de riesgos proporcionales. Para todos los análisis se consideró un nivel de significación de 0,05 y se utilizó el software R.

RESULTADOS

Analizamos los datos de 1.267 pacientes mujeres con CDIS sometidos a cirugía mamaria entre 2010 y 2023. El 58,3% de las pacientes fueron postmenopáusicas y 40,7% eran menores de 50 años. La mayoría de ellas recibió cirugía conservadora, radioterapia y hormonoterapia, y el 83,7% presentó receptores hormonales positivos (tabla I).

De las 108 recurrencias registradas (8,5%), 35 fueron invasoras (32%), 24 fueron CDIS y en 49 casos no se pudo acceder a información respecto del tipo de recurrencia (in situ o invasora).

Observamos que entre pacientes con distintas categorías de márgenes existen diferencias significativas en la distribución por grupo etario, estado menopáusico, número de escisiones, tipo de cirugía y RT (tabla 1).

Tabla 1. Características de la población según los márgenes.

	≤2 (N=299)	2-10 (N=575)	>10 (N=393)	Total (N=1267)	p (Fisher test)
Grupo etario					
< 50	107 (35.8%)	223 (38.8%)	186 (47.3%)	516 (40.7%)	0.004
≥ 50	192 (64.2%)	352 (61.2%)	207 (52.7%)	751 (59.3%)	
Estado menopáusico					
Premenopausal	108 (36.1%)	235 (40.9%)	185 (47.1%)	528 (41.7%)	0.013
Postmenopausal	191 (63.9%)	340 (59.1%)	208 (52.9%)	739 (58.3%)	
Presentación					
Clínica	46 (15.4%)	76 (13.2%)	68 (17.3%)	190 (15.0%)	0.206
Mamográfica	253 (84.6%)	499 (86.8%)	325 (82.7%)	1077 (85.0%)	
Grado nuclear					
1	41 (13.7%)	85 (14.8%)	74 (18.8%)	200 (15.8%)	0.111
2	124 (41.5%)	261 (45.4%)	179 (45.5%)	564 (44.5%)	
3	132 (44.1%)	226 (39.3%)	139 (35.4%)	497 (39.2%)	
Desconocido	2 (0.7%)	3 (0.5%)	1 (0.3%)	6 (0.5%)	
Número de excisiones					
1	217 (72.6%)	539 (93.7%)	336 (85.5%)	1092 (86.2%)	<0.001
>1	82 (27.4%)	36 (6.3%)	57 (14.5%)	175 (13.8%)	
Tipo de cirugía					
Conservadora	203 (67.9%)	404 (70.3%)	242 (61.6%)	849 (67.0%)	0.018
Mastectomia	96 (32.1%)	171 (29.7%)	151 (38.4%)	418 (33.0%)	
Radioterapia					
Con	208 (69.6%)	407 (70.8%)	245 (62.3%)	860 (67.9%)	0.021
Sin	91 (30.4%)	168 (29.2%)	147 (37.4%)	406 (32.0%)	
Desconocido	0 0%	0 0%	1 (0.3%)	1 (0.1%)	
Terapia hormonal					
Con	232 (77.6%)	470 (81.7%)	317 (80.7%)	1019 (80.4%)	0.285
Sin	66 (22.1%)	102 (17.7%)	71 (18.1%)	239 (18.9%)	
Desconocido	1 0.3%	3 (0.5%)	5 (1.3%)	9 (0.7%)	

	≤2 (N=299)	2-10 (N=575)	>10 (N=393)	Total (N=1267)	p (Fisher test)
Receptores hormonales					
Positivos	241 (80.6%)	484 (84.2%)	335 (85.2%)	1060 (83.7%)	0.194
Negativos	57 (19.1%)	89 (15.5%)	55 (14.0%)	201 (15.9%)	
Desconocido	1 (0.3%)	2 (0.3%)	3 (0.8%)	6 (0.5%)	

RT radioterapia, HT hormonoterapia, RH receptores hormonales

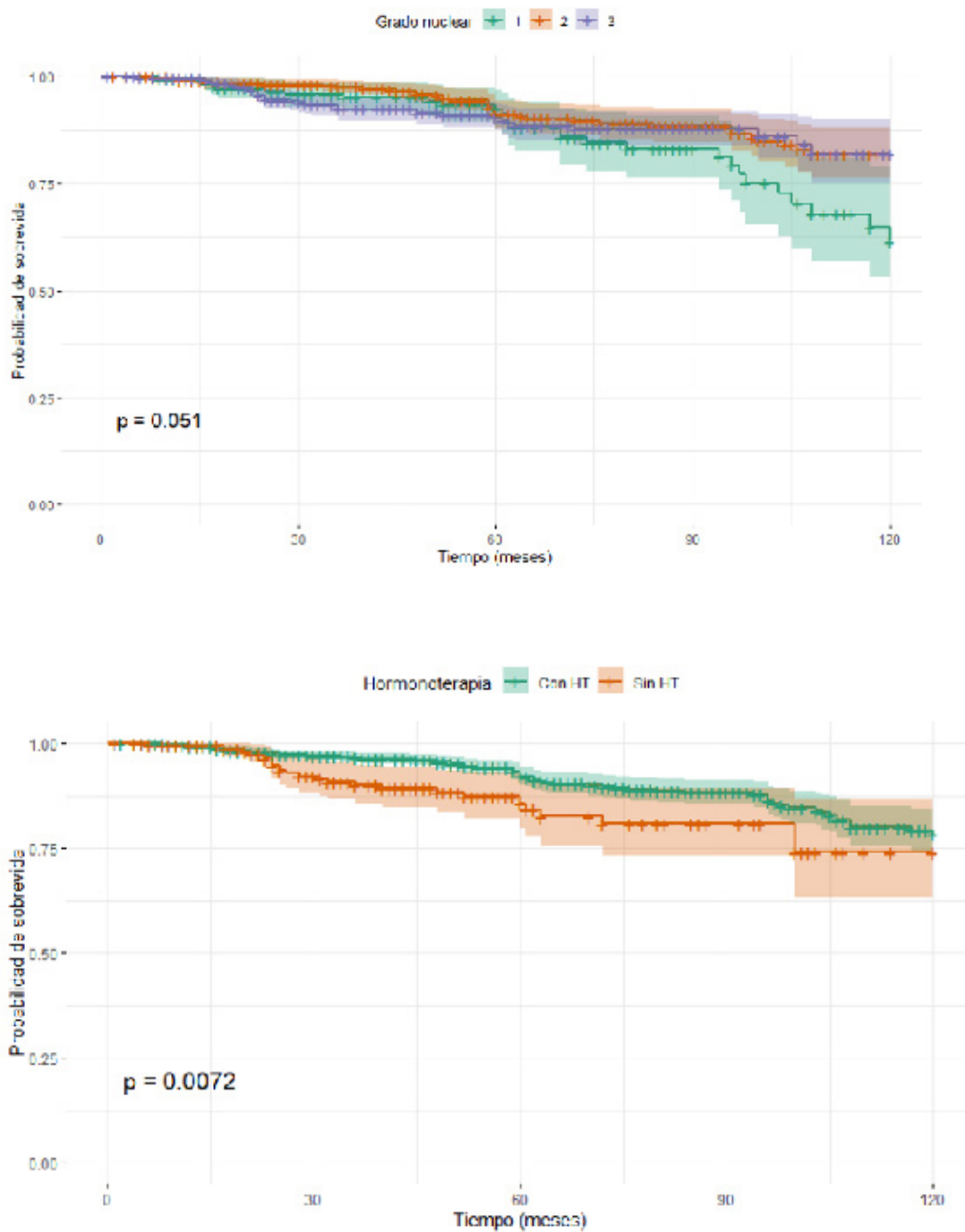
La tabla 2 describe la sobrevida libre de recurrencia y el porcentaje de recurrencia en el tiempo, hasta 10 años. Se observa que, a 10 años, la sobrevida libre de recurrencia (SLR) fue de 77,3% (IC 95% 72,7 – 82,3) y una tasa de recurrencia del 22,7% (IC 95% 17,7 – 27,3).

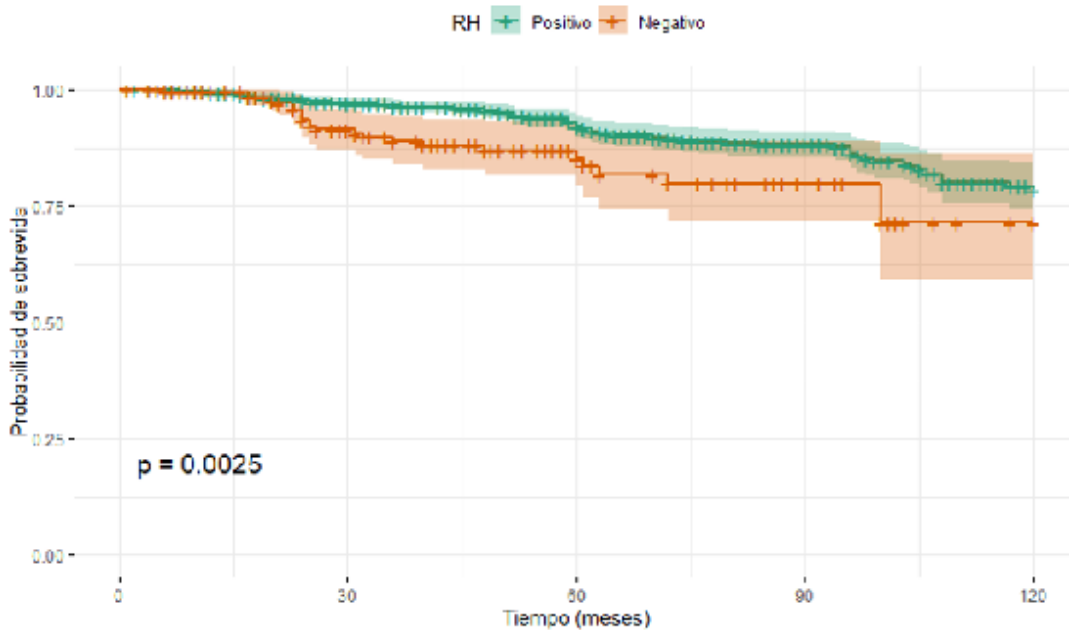
Tabla 2. Sobrevida libre de recurrencia y porcentaje de recurrencia, estimado por Kaplan-Meier.

Tiempo (años)	Sobrevida libre de recurrencia (IC 95%)			Porcentaje de recurrencia (IC 95%)		
1	99.427	99.005	99.851	0.573	0.149	0.995
2	97.117	96.118	98.126	2.883	1.874	3.882
3	95.269	93.944	96.612	4.731	3.388	6.056
4	94.118	92.592	95.669	5.882	4.331	7.408
5	90.965	88.891	93.087	9.035	6.913	11.109
6	88.091	85.579	90.678	11.909	9.322	14.421
7	86.957	84.250	89.751	13.043	10.249	15.750
8	85.215	82.093	88.456	14.785	11.544	17.907
9	78.723	74.350	83.352	21.277	16.648	25.605
10	77.346	72.685	82.306	22.654	17.694	27.315

Se observó una mayor sobrevida libre de recurrencia en los casos con presencia de receptores hormonales y administración de hormonoterapia (figura 1). Sin embargo, al analizar la sobrevida según grado nuclear se obtuvo un valor de p en el límite del nivel de significación. Respecto de la variable márgenes, se encontraron diferencias significativas en la sobrevida libre de recurrencia, observándose una menor sobrevida en el grupo de 2-10 mm.

Figura 1. Sobrevida libre de recurrencia según el grado nuclear, hormonoterapia, receptores hormonales.

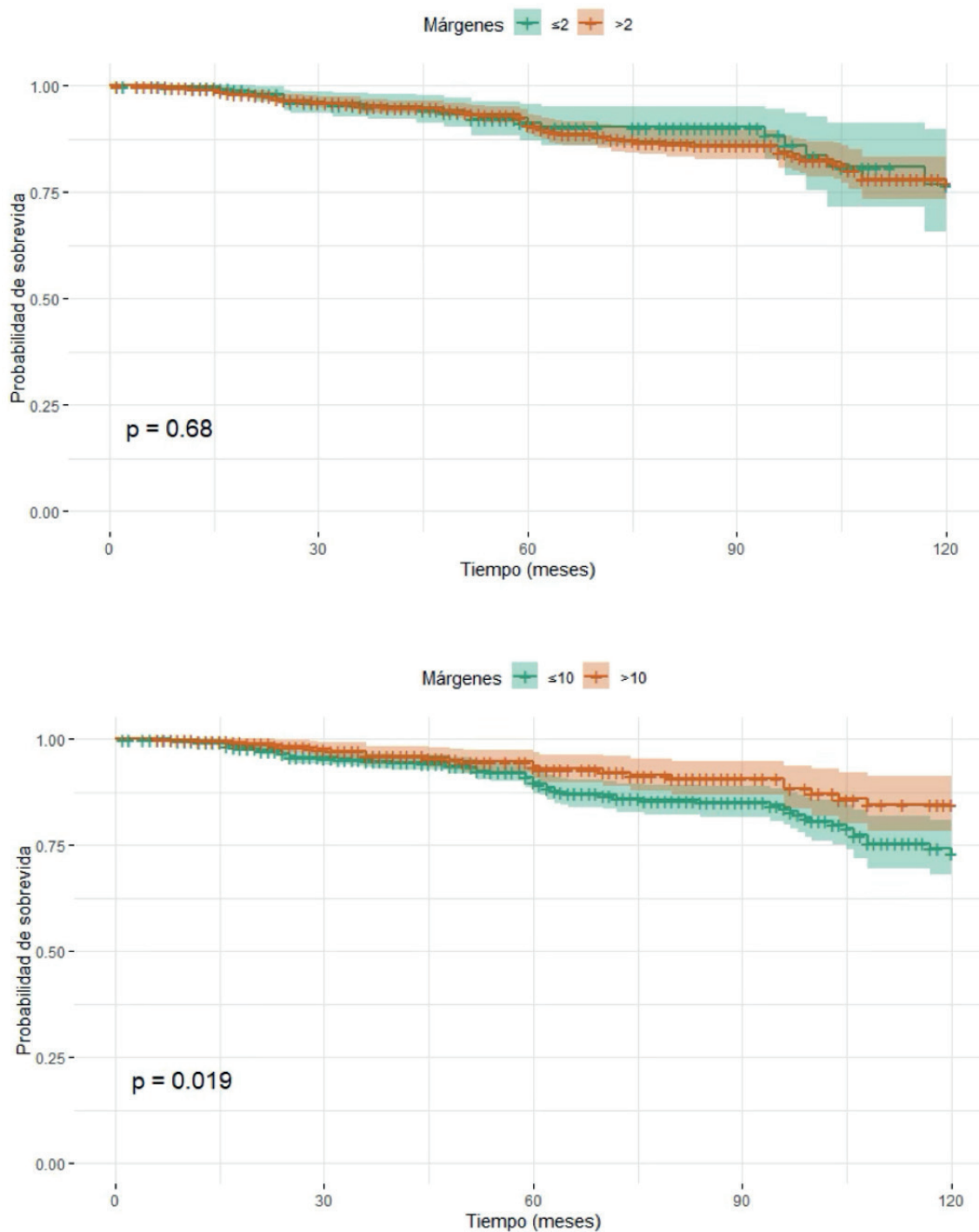




No se encontraron diferencias significativas en cuanto a grupo etario ($p = 0,64$), estado menopáusico ($p = 0,85$), presentación clínica ($p = 0,68$), número de escisiones ($p = 0,81$), tipo de cirugía ($p = 0,75$) y radioterapia ($p = 0,46$).

Para explorar la asociación entre categoría de márgenes y supervivida libre de recurrencia se comparó la supervivida según márgenes de dos maneras, con punto de corte en 2 mm y con punto de corte en 10 mm. La figura 2 muestra tales resultados, en los que se observa que al categorizar en ≤ 10 mm y > 10 mm se observan diferencias significativas con mayor supervivida en el grupo con márgenes > 10 . En cambio, al comparar entre ≤ 2 mm y > 2 mm no se observan diferencias significativas.

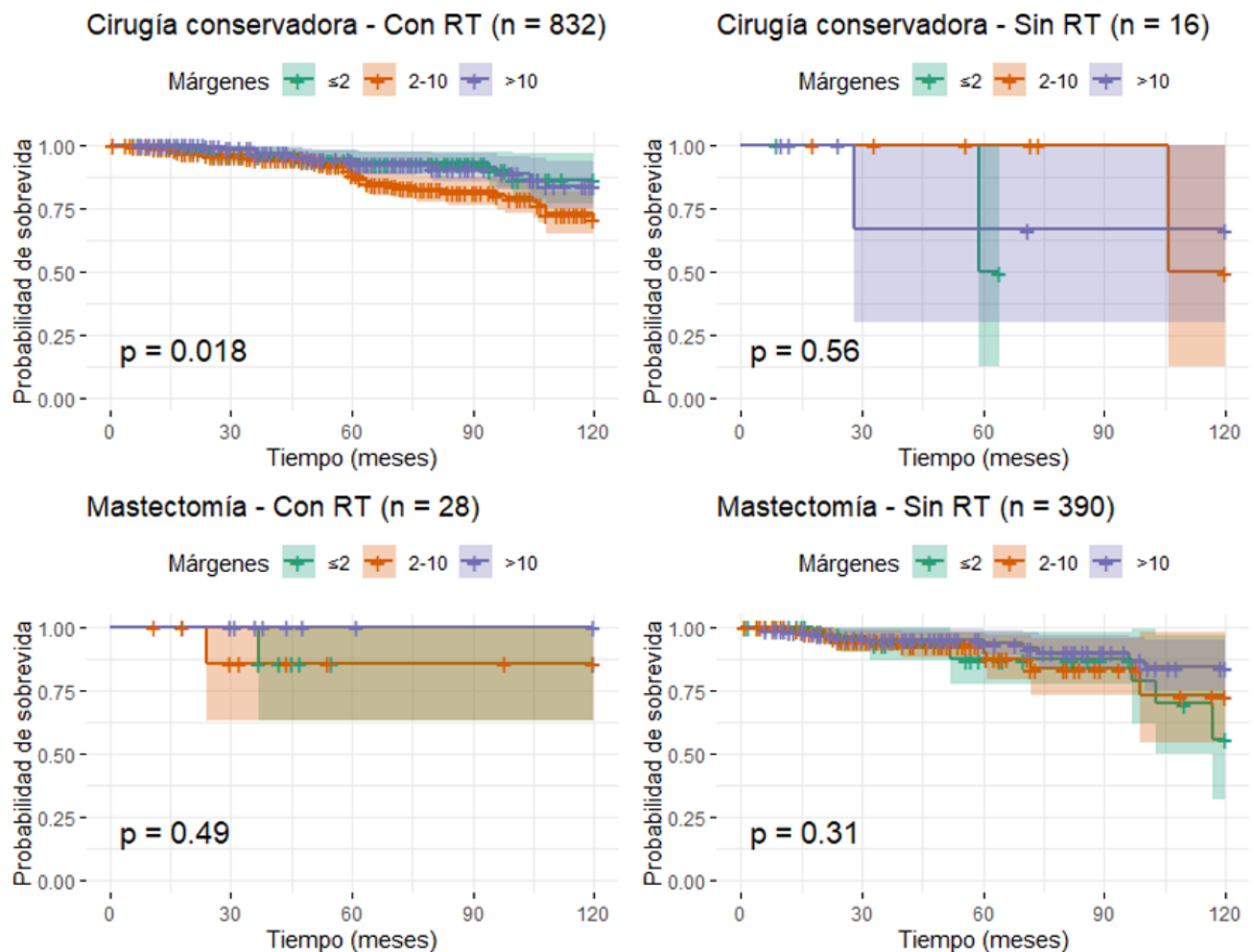
Figura 2. Sobrevida libre de recurrencia según los márgenes.



Se comparó la sobrevida según márgenes agrupando a las pacientes según cirugía y administración de radioterapia (figura 3). Observamos que sólo en el grupo de cirugía conservadora y radioterapia se detectan diferencias significativas entre categorías de márgenes ($p = 0,018$). Es importante destacar que los grupos restantes contaban con menores tamaños de muestra.

Se ajustaron modelos de Cox para evaluar mediante una aproximación multivariante el efecto de las variables encontradas significativas en el análisis previo (márgenes, hormonoterapia y RH) en el riesgo de recurrencia en el tiempo, ajustando también por grado nuclear, tipo de cirugía y radioterapia. La variable grado nuclear se categorizó en 1-2 y 3.

Figura 3. Sobrevida libre de recurrencia según los márgenes, tipo de cirugía y radioterapia.



Se incorporó la variable márgenes en los modelos de tres maneras; con las categorías originales, usando el valor 2 como punto de corte y usando el valor 10 como punto de corte. Sólo al categorizar en ≤ 10 y > 10 se observa un efecto significativo de los márgenes en el riesgo de recurrencia, por lo que se decidió analizarla con tales categorías.

Al ajustar el modelo multivariante sólo la variable márgenes mostró un efecto significativo con un HR que indica que en pacientes con márgenes inferiores o iguales a 10 mm el riesgo de recurrencia aumentaría en promedio un 76.2% al comparar con márgenes superiores a 10 mm (Tabla 3).

Tabla 3. Resultados del Modelo de Cox para predecir tiempo de recurrencia.

Variable	HR	(IC 95%)		p
Márgenes ≤ 10	1.762	1.115	2.786	0.015
Grado nuclear 1	1.052	0.699	1.584	0.806
Hormonoterapia Sin	1.162	0.455	2.968	0.754
Receptores hormonales Sin	1.741	0.664	4.570	0.260
Cirugia Conservadora	1.610	0.578	4.489	0.362
Radioterapia Sin	1.867	0.681	5.117	0.225

*Categorías de referencias: márgenes > 10 , grado nuclear 2-3, con HT, con RH, con RT y mastectomía.

Se evaluó el supuesto de riesgos proporcionales para el modelo previo, no cumpliéndose para la variable grado nuclear ($p = 0,02$), por lo que se ajustaron nuevos modelos categorizando a las pacientes según categoría de esta variable. En estos modelos se cumple el supuesto de riesgos proporcionales.

Los resultados muestran que al hacer los modelos separando las pacientes por grado nuclear (1-2 y 3), ninguna de las variables alcanza el nivel de significación (tabla 4) . Sí ocurre que la variable márgenes, anteriormente significativa (tabla III) pierde su significación en el grupo con grado nuclear 3, pero en el grupo con grado nuclear 1-2 obtiene un valor de p cercano al nivel de significación (0,054). Este resultado es interesante, ya que podría sugerir que el mayor riesgo de recaída encontrado previamente en pacientes con márgenes ≤ 10 mm, se debería principalmente al grupo con grado nuclear 1-2 más que a las pacientes con grado nuclear 3.

Tabla 4: Resultados del Modelo de Cox para predecir tiempo de recurrencia por grado nuclear.

Variable	Grado nuclear 1-2				HR	Grado nuclear 1-2		P
	HR	(IC 95%)		p		(IC 95%)		
Márgenes ≤10	1.753	0.991	3.101	0.054	1.705	0.797	3.649	0.169
Hormonoterapia Sin	0.777	0.179	3.376	0.736	1.617	0.325	8.043	0.557
Receptores hormonales Sin	0.644	0.119	3.475	0.609	2.370	0.480	11.700	0.289
Cirugia Conservadora	2.299	0.723	7.310	0.159	0.619	0.098	3.928	0.611
Radioterapia Sin	1.926	0.644	5.763	0.241	0.950	0.151	5.990	0.956

*Categorías de referencias: márgenes >10, grado nuclear 2-3, con HT, con RH, con RT y mastectomía.

Resumiendo, los resultados muestran que al controlar las variables, el margen ≤10 mm se asoció significativamente con menor supervivencia libre de recurrencia (HR 1,762; IC 95% 1,115 – 2,786; p = 0,015). En pacientes con márgenes inferiores o iguales a 10 mm el riesgo de recurrencia aumentaría en promedio un 76,2%, al comparar con márgenes superiores a 10 mm, principalmente en los CDIS de bajo grado nuclear (grado nuclear 1-2).

La falta de diferencias significativas al utilizar el punto de corte en 2 mm podría estar relacionada con limitaciones de poder estadístico, derivadas del reducido número de casos con márgenes ≤ 2 mm y de la baja incidencia de recurrencias en la cohorte. Estudios con mayor tamaño muestral y seguimiento más prolongado serán necesarios para confirmar si estas diferencias persisten o desaparecen en el tiempo.

DISCUSIÓN

El carcinoma ducal in situ actualmente representa hasta el 20% de todos los cánceres de mama.¹ El diagnóstico de CDIS ha aumentado desde la introducción y mayor utilización de la mamografía de screening.¹ Se clasifica como Tis, N0, M0.²⁹ El estudio y la estadificación recomendados para el CDIS incluyen: historia clínica y examen físico, mamografía, biopsia, determinación del estado de los receptores hormonales - receptor de estrógeno (RE) y receptor de progesterona (RP) - y la resonancia magnética en circunstancias selectas donde se justifique la información adicional. Para CDIS no se ha demostrado que el uso de resonancia magnética aumente la probabilidad de márgenes negativos, reduzca las tasas de rescisión o disminuya la conversión a mastectomía.^{24,30-34}

El objetivo del tratamiento primario del CDIS es prevenir la progresión a cáncer invasivo. Las opciones de tratamiento incluyen: cirugía (mastectomía o cirugía conservadora) y/o radioterapia, seguida de terapia endocrina adyuvante en pacientes elegibles para reducción de riesgo de recurrencia. Las tasas de recurrencia local después de la CC sola son altas, oscilando entre el 25 al 35% a 15 años, y aproximadamente la mitad de todas las recurrencias son invasoras.²⁻⁶ La RT reduce la tasa de recurrencia en aproximadamente un 50%, pero no reduce la mortalidad.²⁻⁶ El tamoxifeno también reduce las recurrencias entre las mujeres cuyo CDIS expresa receptores de estrógeno, pero al igual que la RT, no reduce la mortalidad.^{4,7-9} Independientemente del tipo de tratamiento, la mortalidad por CDIS es poco común. La tasa de mortalidad específica es del 3,8%, sin embargo, la recaída homolateral invasora conlleva una reducción en la supervivencia global y específica.²

La tasa de recurrencia en nuestro trabajo fue del 22,7% a 10 años de seguimiento (IC 95% 17,7 - 27,3). Tabla 2

Se han identificado numerosos factores de riesgo de recurrencia incluida la edad, antecedentes familiares, presentación clínica, número de escisiones, grado nuclear y necrosis, años desde la cirugía y estado de los márgenes.^{2,5,6,10-24}

La controversia actual sobre el margen del CDIS radica en las diferencias del manejo posoperatorio. Esto es importante ya que el estado del margen es uno de los factores de riesgo modificables para la recurrencia loco-regional en el CDIS.

Se incluyó el número de escisiones porque probablemente se correlaciona con la extensión del CDIS, sin embargo, en el análisis multivariable no se asoció de manera estadísticamente significativa con el riesgo de recurrencia, posiblemente atribuido al escaso número de pacientes con rescisiones (13,8%).¹¹

Aunque múltiples estudios han demostrado que los márgenes positivos o exigüos se asocian con un mayor riesgo de recurrencia por CDIS, no existe consenso sobre cuál es el margen óptimo. Además, recomendaciones recientes hablan de “juicio clínico” para la nueva escisión en casos de márgenes <2 mm. Basándonos en la definición de márgenes negativos para CDIS de la guía SSO/ASTRO/ASCO²⁸, en esta gran cohorte de casos de CDIS tratados en Sudamérica, no hemos encontrado una fuerte asociación entre el margen y el riesgo de recurrencia en aquellos casos que no recibieron RT, pero sí en aquellos que recibieron RT y CC. En el grupo con cirugía conservadora y radioterapia observamos diferencias significativas entre categorías de márgenes. CDIS con márgenes >10 mm tuvieron mayor sobrevida libre de recurrencia que aquellos con márgenes <10 mm ($p = 0,018$). Es importante destacar que los grupos restantes contaban con menor número de pacientes y que hemos incluido mastectomías (32,9%) que recibieron radioterapia en el 6,7% ($n=28$). Figura 2

En la revisión de los cuatro ensayos aleatorios prospectivos de RT para CDIS se encontró que los márgenes negativos se asocian con un menor riesgo de recurrencia.³ Sin embargo, debido a que el estado de los márgenes se dicotomizó como positivo versus negativo, o dentro de 1 mm versus más de 1 mm, en esos estudios no se puede evaluar el margen negativo óptimo.^{2,5,6,19} Sin embargo, un subconjunto de 637 casos para los cuales se disponía del margen real, descubrieron que el riesgo de recurrencia se reducía a la mitad en los casos con márgenes ≥ 5 mm en comparación con aquellos con márgenes <1 mm ($HR=0,46$; $p=0,03$); no informaron ni estratificaron por tratamiento adyuvante (RT o tamoxifeno).¹⁹

Se han realizado varios análisis retrospectivos en un intento de abordar la relación entre el margen y la recurrencia del CDIS. Se incluyó por primera vez como uno de los tres predictores de recurrencia local (junto con el tamaño del tumor y el grado nuclear) en el índice pronóstico de Van Nuys, los márgenes se clasificaron como amplios (≥ 10 mm), intermedios (1–9 mm) y cercanos (<1 mm).¹⁶ Más tarde se informó que en CDIS con márgenes amplios no había beneficio significativo del uso de la RT.²¹

En un análisis multivariable de CDIS tratados con CC y RT, los márgenes y la edad fueron los únicos factores estadísticamente significativos asociados con la recurrencia.³⁵ En un estudio retrospectivo de 460 mujeres tratadas con CC sin RT, las tasas de recurrencia local a 10 años fueron más bajas con márgenes negativos (9%) en comparación con márgenes cercanos (17%), positivos (31%) o desconocidos (32%) ($p<0,0001$).³⁶

En otro metaanálisis se evaluó la asociación de márgenes y recurrencia para mujeres con CDIS tratadas con o sin RT después de CC, utilizando métodos estadísticos complejos, mostraron que independientemente del uso de RT, un margen de 10 mm se asoció con menor recurrencia que un margen <2 mm ($p < 0,001$).³⁷ Los márgenes entre 1 y 2 mm no fueron evaluados. Debido a que el análisis agrupó diferentes estudios, no pudo ajustarse a otros factores que están asociados con la recurrencia local.

En nuestra cohorte de casos de CDIS tratados con CC, hemos encontrado una fuerte asociación entre el margen y el riesgo de recurrencia en aquellos que recibieron RT, pero no en aquellos que no recibieron RT. Márgenes ≤ 10 mm se asociaron significativamente con menor sobrevida libre de recurrencia (HR 1,762; IC 95% 1,115 - 2,786; $p = 0,015$), es decir, que con márgenes inferiores o iguales a 10 mm el riesgo de recurrencia aumentaría un 76,2%, al comparar con márgenes superiores a 10 mm (Tabla 3). Esta diferencia se debería principalmente a los CDIS de bajo grado nuclear, grado nuclear 1 y 2 (HR 1,753; IC 95% 0,991 - 3,101; $p = 0,054$). Tabla 4

Las variables restantes no mostraron un efecto significativo. Nuestro hallazgo es importante porque fueron seguidos durante al menos 10 años y se conocían numerosas características patológicas. Sin embargo, no pudimos examinar la asociación del margen y la recurrencia local para aquellos márgenes quirúrgicos <2 mm vs >2 mm (HR 1,127; IC 95% 0,704 - 1,805; $p = 0,618$). Esta ausencia de significación estadística podría explicarse por el menor tamaño muestral en el subgrupo con márgenes ≤ 2 mm, así como por la baja tasa global de eventos observada. En este contexto, es posible que el estudio no cuente con el poder estadístico suficiente para detectar diferencias reales entre ambos grupos. Es probable que, con un mayor tamaño muestral y un seguimiento más prolongado, estas diferencias se atenúen o dejen de observarse, reflejando un comportamiento similar entre las categorías evaluadas.

Nuestros resultados no difieren de estudios con menor número de pacientes ($n = 291$) que confirman un efecto diferencial del margen dependiendo del uso de RT. Entre las mujeres que recibieron RT, la amplitud del margen negativo estaba fuertemente relacionada con el riesgo de recurrencia, probablemente porque un margen más amplio se asocia con un menor volumen de enfermedad residual.¹⁵

Comprender los factores de recurrencia del CDIS es complejo. En una actualización de NSABP B-24, informaron una asociación diferencial entre el margen y la recurrencia local, dependiendo del uso de tamoxifeno.² En mujeres que recibieron RT y tamoxifeno, el margen no se asoció significativamente con la recurrencia, mientras que fue

altamente significativa para aquellas que recibieron RT sola (HR 2,61 $p < 0,001$ para recurrencia invasiva y HR 1,65 $p = 0,05$ para CDIS). La interacción entre el uso de tamoxifeno y el margen fue significativa ($p = 0,04$). La observación de que la asociación del margen con la tasa de recurrencia se ve afectada por el uso de terapia adyuvante, resulta consistente con la idea de que el margen es un predictor de enfermedad residual en la mama. Nuestros resultados muestran significativamente mayor sobrevida libre de recurrencia a favor de la administración de HT ($p = 0,0072$) y de la presencia de receptores hormonales ($p = 0,0025$). Figura 1

Una limitación de nuestra serie es que muy pocas mujeres tuvieron márgenes escasos (23,6%) y se excluyeron los márgenes positivos, ya que la práctica estándar es lograr márgenes libres. La mayoría de los márgenes cercanos eran superficiales o profundos. Además, los casos con márgenes escasos generalmente tenían una enfermedad focal muy limitada. En conjunto, estas observaciones sugieren que nuestros pacientes con márgenes cercanos probablemente tuvieron una carga de enfermedad residual menor que en otras series y subestimen las tasas de recurrencia para mujeres con un mayor volumen de enfermedad cercano al margen, ya que se sabe que el volumen de enfermedad está relacionado con la recurrencia.^{15,38}

En contraste con los hallazgos de Dunne et al. entre las mujeres que recibieron RT no pudimos encontrar diferencias significativas en la recurrencia según ninguna categorización del margen, incluyendo ≤ 2 mm versus > 2 mm.³⁹ Figura 2 Es probable que esto se deba a la cantidad limitada de enfermedad cerca del margen en nuestros pacientes con márgenes cercanos. De manera similar a Wang et al.³⁷, encontramos diferencias significativas en la recurrencia entre el margen ≤ 10 mm y > 10 mm entre todos aquellos que recibieron RT y sometidos a cirugía conservadora. Esto hallazgos puede deberse a nuestra capacidad de controlar muchos otros factores en nuestro modelo multivariable, donde incluimos la mastectomía además de la cirugía conservadora.

No hay evidencia que respalde la obtención de márgenes superiores a 2 mm en los CDIS que serán irradiados. Cuando sólo hay una afectación mínima o focal del CDIS cerca del margen, se debería utilizar el criterio clínico para sopesar los riesgos de una nueva escisión con el riesgo de recurrencia en forma individualizada.^{37,40} En un esfuerzo por obtener márgenes negativos se podrían realizar nuevas resecciones o mastectomía para lograr márgenes quirúrgicos adecuados. Factores adicionales a considerar al evaluar la idoneidad de la escisión incluyen: la presencia de calcificaciones residuales, qué margen está cerca (anterior contra la piel o posterior contra el músculo

versus medial, superior, inferior o lateral) y la esperanza de vida del paciente.⁴¹

El refuerzo (boost) de RT proporciona una reducción pequeña pero estadísticamente significativa en el riesgo de recurrencia ipsilateral para CI (4% a los 20 años) en todos los grupos etarios.⁴²⁻⁴⁶ Al igual que en los cánceres invasivos, aunque el refuerzo con RT fue beneficioso en todos los grupos etarios, la magnitud del beneficio absoluto del boost fue mayor en los pacientes más jóvenes. Dos ensayos aleatorios de fase III están estudiando si el boost de RT reduce la recurrencia en pacientes con CDIS (NCT00470236 y NCT00907868). Estos ensayos han completado su reclutamiento y ahora están en seguimiento activo. Una publicación reciente sobre la calidad de vida relacionada con la salud (CVRS) en pacientes inscriptos en el ensayo de fase III BIG 3-07/RTOG 07.01 (NCT00470236) mostró que después de 2 años, el resultado cosmético se vio afectado negativamente con el boost versus sin boost, lo que sugiere la importancia de una toma de decisiones compartida e informada con respecto a la adición de boost hasta que se publiquen los datos relacionados con el impacto en la recurrencia local y la sobrevivencia global.⁴⁷ Datos preliminares presentados en el Simposio sobre Cáncer de Mama de San Antonio (SABCS), el 93% de los pacientes del grupo que no recibieron un refuerzo estaban libres de recurrencia local en comparación con 97% en el grupo que recibió un refuerzo de RT (HR, 0,47; IC del 95%, 0,31-0,72; $P < 0,001$).⁴⁸

La RT aumenta el costo del tratamiento y se acompaña de efectos adversos. Por lo tanto, en un intento por reducir el tratamiento, limitar la morbilidad y preservar la calidad de vida (QOL), varios ensayos han examinado la omisión de RT en pacientes de bajo riesgo cuidadosamente seleccionados. Hay series retrospectivas que sugieren que pacientes seleccionadas tienen un riesgo bajo de recurrencia cuando se tratan con escisión sola.^{16,21,49,50} Un estudio prospectivo multi-institucional, no aleatorizado, de pacientes seleccionados con CDIS de bajo riesgo tratados sin RT también brindó cierto apoyo para el CC sola sin radiación.⁵¹ Los pacientes fueron inscriptos en una de dos cohortes de bajo riesgo: 1) bajo riesgo o CDIS de grado intermedio, tamaño del tumor $\leq 2,5$ cm ($n = 561$); o 2) CDIS de alto grado, tamaño del tumor ≤ 1 cm ($n = 104$). Las especificaciones del protocolo incluyeron la escisión del CDIS con un margen mínimo negativo ≥ 3 mm. Sólo el 30% de los pacientes recibió tamoxifeno. Es de destacar que los márgenes fueron sustancialmente más amplios que el requisito en muchos pacientes (es decir, los márgenes del grupo de pacientes de riesgo bajo/intermedio fueron ≥ 5 mm en el 62% de los pacientes y >10 mm o sin lesión residual en la nueva escisión en el 48% de los pacientes).⁵¹ Aunque la tasa de recurrencia fue aceptablemente baja

para el grupo de grado bajo/intermedio a los 5 años, en una mediana de seguimiento de 12,3 años, las tasas de desarrollo de recurrencia fueron del 14,4% para los pacientes de grado bajo/intermedio y 24,6% para CDIS de alto grado ($P = 0,003$). Esto sugiere que los eventos de recurrencia ipsilateral pueden retrasarse pero no prevenirse en la población aparentemente de bajo riesgo. El ensayo RTOG 9804 investigó los resultados de la omisión de RT en el contexto de CDIS de bajo riesgo, aleatorizando a 636 pacientes con enfermedad de bajo riesgo a RT u observación después de la cirugía.⁵² En este estudio, el riesgo bajo consistió en CDIS de grado bajo a intermedio, de tamaño inferior a 2,5 cm y con márgenes negativos mayores o iguales a 3 mm. Con una mediana de seguimiento de 7 años, se observó una reducción del riesgo de recurrencia local con el uso de RT en comparación con la observación (0,9% frente a 6,7%; HR, 0,11; IC 95%, 0,03–0,47). No se observaron diferencias ni en la SLR ni en la SG. Con un seguimiento de 15 años, las tasas de recurrencia local se redujeron en un 50% con RT versus sin RT (7,1% versus 15,1%; HR, 0,36; IC 95%, 0,20–0,66).⁵³

La evidencia disponible en tumores ≤ 3 cm, ha demostrado que la irradiación parcial acelerada de la mama (APBI) no es inferior para el control local a la radioterapia total a la mama (WBRT), con toxicidad y resultados cosméticos mamarios similares. Según la directriz ASTRO para APBI, los pacientes con CDIS detectado mediante screening, que miden menos de 2,5 cm, de grado nuclear I o II y con márgenes negativos ≥ 3 mm, son candidatos 'adecuados' para APBI.⁴¹

Por lo tanto, el riesgo de recaída local es mayor en los CDIS grandes, que se presentan como masa palpable, de grado nuclear III, con márgenes ≤ 2 mm, con RE negativos y en pacientes jóvenes (edad < 50 años).^{2-6,54} Algunos pacientes con CDIS de bajo riesgo podrían considerarse aptos para la omisión de RT (terapia endocrina sola, si se cumplen todos los criterios RTOG 9804: detección mediante screening, grado nuclear I/II, tamaño $\leq 2,5$ cm y márgenes ≥ 3 mm).⁵³ Como se decía con anterioridad, en los pacientes con CDIS tratados con escisión sola (sin RT), independientemente del margen, existe una tasa sustancialmente más alta de recurrencia ipsilateral que el tratamiento con escisión y RT, incluso en estos CDIS de bajo riesgo. En el estudio aleatorizado NRG/RTOG 9804 evaluó el impacto de la irradiación mamaria versus observación, en mujeres sometidas a CC por CDIS de bajo riesgo. En los resultados a 15 años de seguimiento, tanto el uso de la RT (HR = 0,34; IC del 95%, 0,19 a 0,64; $P = 0,0007$) como el uso de tamoxifeno (HR = 0,45; IC del 95%, 0,25 a 0,78; $P = 0,0047$) se asociaron con una disminución significativa de la recurrencia ipsilateral.⁵³ Aunque se desconoce el margen óptimo para el tratamiento con escisión sola, algunos estudios sugieren mejores tasas de recurrencia con

márgenes ≥ 3 mm. En los CDIS con microinvasión, definido como un foco invasivo ≤ 1 mm, los márgenes y la terapia sistémica refleja más el patrón de tratamiento para CDIS que para el carcinoma invasivo.

Recientemente en el Simposio de San Antonio 2023 sobre cáncer de mama, se presentaron dos trabajos.

En el estudio inglés,⁵⁵ los investigadores encontraron que el 13% de los pacientes tuvo un evento posterior, siendo el 78% de los eventos una recurrencia invasiva y el 22% CDIS. La tasa anual de eventos durante 15 años de seguimiento fue del 1,2% anual para márgenes de al menos 2 mm y del 1,8% para márgenes menores de 2 mm. Observaron un tiempo de recurrencia (TR) más corto en pacientes con un margen de menos de 1 mm en comparación con aquellos que tenían márgenes de al menos 1 mm (razón de riesgo ajustada [HR], 1,30; $p = 0,02$). También fue más corto en pacientes con un margen inferior a 2 mm en comparación con aquellos que tenían un margen de al menos 2 mm (HR ajustada, 1,20; $p = 0,004$). Sin embargo, los márgenes superiores a 2 mm no mejoraron el TR. Además, demostraron que el riesgo de recurrencia aumentaba a medida que aumentaba el número de escisiones de mama. La sobrevida global (SG) pareció reducida para pacientes con márgenes quirúrgicos < 2 mm frente a ≥ 2 mm (HR ajustada = 1,25 (1,07-1,45); $p = 0,005$). Concluyen que los márgenes histológicos < 2 mm, ajustados por otros factores clínicos, tienen tasas de TR y SG significativamente peores en comparación con márgenes ≥ 2 mm y que el aumento de la tasa de eventos anuales se mantiene constante durante 15 años.

En el estudio coreano,⁵⁶ para los pacientes que se sometieron a radioterapia, cualquier margen negativo (< 1 mm, < 2 mm, < 5 mm) no se asoció con recurrencia local. Mientras que para los pacientes que no recibieron radioterapia (98 pacientes), aquellos con márgenes ≤ 2 mm tenían significativamente más probabilidades de desarrollar recurrencia local que aquellos con márgenes > 2 mm (tasa de recurrencia local a 10 años: 16,4% frente a 5,5%, respectivamente; índice de riesgo, 5,709; IC 95%, 1,106-29,46, $p=0,038$). Concluyen que posiblemente se necesite obtener un margen negativo más amplio en pacientes que no se someten a radioterapia.

En nuestra serie de casos los grupos sin RT no presentaron diferencias significativas en la sobrevida libre de recurrencia. Sin embargo, nuestra población no irradiada fue escasa. Aquellos con márgenes > 10 mm sometidos a CC y RT tenían menos probabilidades de desarrollar recurrencia local que aquellos con márgenes ≤ 10 mm ($p = 0,077$). Figura 3

Estos hallazgos han demostrado la complejidad de identificar un grupo de pacientes de bajo riesgo que no se benefician significativamente de la RT después del CC. Se desarrolló y validó una firma biológica para CDIS llamada DCISionRT. Es un estudio molecular con un algoritmo que informa una puntuación de riesgo de recurrencia destinado a guiar el tratamiento del CDIS.^{57,58}

Se recomienda la mastectomía si el CDIS es demasiado extenso para permitir la conservación de la mama o en relación al tamaño de la mama/extensión del CDIS.⁵⁹ Además, representa una opción de tratamiento para las mujeres que optan por someterse a este procedimiento en lugar de CC. De hecho, la elección del tratamiento local no afecta la sobrevida global relacionada con la enfermedad. Por lo tanto, se deben considerar las preferencias individuales para la reducción del riesgo en comités interdisciplinarios para el manejo del CDIS. Históricamente se ha demostrado que la tasa de recurrencia local después de una mastectomía por CDIS es baja (1,4%).⁶⁰ Sin embargo, el carácter de esta enfermedad dificulta la identificación intraoperatoria de las lesiones y subraya la importancia de realizar una mastectomía técnicamente lo más completa y radical posible. La mastectomía con conservación de la piel (SSM) y la mastectomía con conservación del pezón (NSM) representan el estándar. La NSM con reconstrucción oncoplástica mamaria se considera un abordaje oncológico seguro.^{61,62} Dado que una pequeña proporción de pacientes (25%) con CDIS aparentemente puros tendrán cáncer de mama invasivo (25%) al momento del procedimiento quirúrgico definitivo, para las pacientes sometidas a mastectomía se debería considerar la biopsia del ganglio linfático centinela (BSGC) para evitar la necesidad de una disección completa de los ganglios linfáticos axilares (ALN).⁶³

El carcinoma ductal in situ se diagnostica cada vez más en el contexto del screening mamográfico. El manejo clínico del CDIS es heterogéneo. La cirugía inicial tiene un papel fundamental en el tratamiento de esta enfermedad. Se desconoce la proporción de CDIS que progresará a CI si no se trata.^{64,65} Como consecuencia, surgen en la literatura interpretaciones contradictorias sobre si el aumento en la detección de CDIS refleja el beneficio en la detección temprana del cáncer mama o si representa un sobrediagnóstico.⁶⁴ El creciente número de diagnósticos de CDIS de bajo riesgo de recurrencia local permite opciones quirúrgicas más conservadoras, seguidas de planes personalizados de radioterapia adyuvante. Además, se están realizando estudios para evaluar la validez de la omisión de la cirugía en pacientes seleccionadas de bajo riesgo.⁶⁶ Sin embargo, el tratamiento, la estadificación quirúrgica axilar y el pronóstico siguen siendo objeto de debate. Los resultados futuros de los ensayos de vigilancia

activa en curso, pueden conducir a un mayor conocimiento sobre la historia natural del CDIS, con la posibilidad de mejorar las estimaciones actuales de sobrediagnóstico del 0 al 91%.⁶⁷

CONCLUSIÓN

En esta gran cohorte sudamericana de mujeres con carcinoma ductal in situ, no se observaron diferencias estadísticamente significativas en la recurrencia al analizar el ancho del margen quirúrgico utilizando un punto de corte de 2 mm. Si bien se identificó una asociación marginal entre márgenes >10 mm y una mayor sobrevida libre de recurrencia, así como un beneficio en la supervivencia asociado a la positividad de los receptores hormonales y al uso de hormonoterapia adyuvante, estos hallazgos deben interpretarse en el contexto de la baja tasa global de recurrencias observada.

La ausencia de una asociación significativa entre márgenes ≤ 2 mm y > 2 mm probablemente refleje limitaciones de poder estadístico, relacionadas con el reducido número de pacientes con márgenes estrechos y la baja incidencia de eventos. Estos resultados ponen de manifiesto la complejidad biológica y clínica de la recurrencia del CDIS, así como la interacción entre el estado de los márgenes y los tratamientos adyuvantes, como la radioterapia y la hormonoterapia.

Futuros estudios con mayor tamaño muestral y seguimiento más prolongado serán necesarios para clarificar la relevancia clínica del ancho del margen quirúrgico en el CDIS y definir con mayor precisión su papel en la estratificación del riesgo de recurrencia.

REFERENCIAS

1. Siegel RL, Miller KD, Fuchs HE, Jemal A. Cancer statistics, 2022. *CA: A Cancer Journal for Clinicians* 2022;72:7-33. ◀◀◀◀
2. Wapnir IL, Dignam JJ, Fisher B, et al. Long-Term Outcomes of Invasive Ipsilateral Breast Tumor Recurrences After Lumpectomy in NSABP B-17 and B-24 Randomized Clinical Trials for DCIS. *Journal of the National Cancer Institute*. 2011; 103:478-488. ◀◀◀◀◀
3. Correa C, McGale P, et al. Early Breast Cancer Trialists' Collaborative Group. Overview of the randomized trials of radiotherapy in ductal carcinoma in situ of the breast. *J Natl Cancer Inst Monogr*. 2010; 2010:162-177. ◀◀◀◀
4. Cuzick J, Sestak I, Pinder SE, 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 Oncol*. 2011; 12:21-29. ◀◀◀◀
5. Donker M, Litiere S, Werutsky G, et al. Breast-conserving treatment with or without radiotherapy in ductal carcinoma In Situ: 15-year recurrence rates and outcome after a recurrence, from the EORTC 10853 randomized phase III trial. *J Clin Oncol*. 2013; 31:4054-4059. ◀◀◀◀
6. Warnberg 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; 32:3613-3618. ◀◀◀◀
7. Fisher B, Dignam J, Wolmark N, et al. Tamoxifen in treatment of intraductal breast cancer: National Surgical Adjuvant Breast and Bowel Project B-24 randomised controlled trial. *Lancet*. 1999; 353:1993-2000. ◀◀
8. Fisher B, Costantino JP, Wickerham DL, et al. Tamoxifen for the prevention of breast cancer: current status of the National Surgical Adjuvant Breast and Bowel Project P-1 study. *J Natl Cancer Inst*. 2005; 97:1652-1662. ◀◀
9. Allred DC, Anderson SJ, Paik S, et al. Adjuvant tamoxifen reduces subsequent breast cancer in women with estrogen receptor-positive ductal carcinoma in situ: a study based on NSABP protocol B-24. *J Clin Oncol*. 2012; 30:1268-1273. ◀◀
10. Van Zee KJ, 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; 86:1757-1767. ◀◀
11. Rudloff U, Jacks LM, Goldberg JL, et al. Nomogram for predicting the risk of local recurrence after breast-conserving surgery for ductal carcinoma in situ. *J Clin Oncol*. 2010; 28:3762-3769. ◀◀
12. McCormick B, Rosen PP, Kinne D, et al. Duct carcinoma in situ of the breast: an analysis of local control after conservation surgery and radiotherapy. *Int J Radiat Oncol Biol Phys*. 1991; 21:289-292. ◀◀
13. Hiramatsu H, Bornstein BA, Recht A, et al. Local recurrence after conservative surgery and radiation therapy for ductal carcinoma in situ: Possible importance of family history. *Cancer J Sci Am*. 1995; 1:55-61. ◀◀
14. Szelei-Stevens KA, Kuske RR, Yantsos VA, et al. The influence of young age and positive family history of breast cancer on the prognosis of ductal carcinoma in situ treated by excision with or without radiation therapy or by mastectomy. *Int J Radiat Oncol Biol Phys*. 2000; 48:943-949. ◀◀
15. Rudloff U, Brogi E, Reiner AS, et al. The influence of margin width and volume of disease near margin on benefit of radiation therapy for women with DCIS treated with breast-conserving therapy. *Ann Surg*. 2010; 251:583-591. ◀◀◀◀
16. Silverstein MJ, Lagios MD, Craig PH, et al. A prognostic index for ductal carcinoma in situ of the breast. *Cancer*. 1996; 77:2267-2274. ◀◀◀◀
17. Bijker N, Peterse JL, 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; 19:2263-2271. ◀◀
18. Fisher ER, Land SR, Saad RS, et al. Pathologic variables predictive of breast events in patients with ductal carcinoma in situ. *Am J Clin Pathol*. 2007; 128:86-91. ◀◀
19. Pinder SE, Duggan C, Ellis IO, et al. A new pathological system for grading DCIS with improved prediction of local recurrence: results from the UKCCCR/ANZ DCIS trial. *Br J Cancer*. 2010; 103:94-100. ◀◀◀◀
20. Ringberg A, Nordgren H, Thorstensson S, et al. Histopathological risk factors for ipsilateral breast events after breast conserving treatment for ductal carcinoma in situ of the breast--results from the Swedish randomised trial. *Eur J Cancer*. 2007; 43:291-298. ◀◀

21. Silverstein MJ, Lagios MD, Groshen S, et al. The influence of margin width on local control of ductal carcinoma in situ of the breast. *N Engl J Med*. 1999; 340:1455-1461. ◀◀◀◀
22. Habel LA, Achacoso NS, Haque R, et al. Declining recurrence among ductal carcinoma in situ patients treated with breast-conserving surgery in the community setting. *Breast Cancer Res*. 2009; 11:R85. ◀◀
23. Neuschatz AC, DiPetrillo T, Safaii H, et al. Margin width as a determinant of local control with and without radiation therapy for ductal carcinoma in situ (DCIS) of the breast. *International Journal of Cancer*. 2001; 96:97-104. ◀◀
24. Pilewskie M, Olcese C, Eaton A, et al. Perioperative breast MRI is not associated with lower locoregional recurrence rates in DCIS patients treated with or without radiation. *Ann Surg Oncol*. 2014; 21:1552-1560. ◀◀
25. Yi M, Meric-Bernstam F, Kuerer HM, et al. Evaluation of a breast cancer nomogram for predicting risk of ipsilateral breast tumor recurrences in patients with ductal carcinoma in situ after local excision. *J Clin Oncol*. 2012; 30:600-607. ◀
26. 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 J*. 2014; 20:1-7. ◀
27. Wang F, Li H, Tan PH, et al. Validation of a nomogram in the prediction of local recurrence risks after conserving surgery for Asian women with ductal carcinoma in situ of the breast. *Clin Oncol (R Coll Radiol)*. 2014; 26:684-691. ◀
28. Morrow M, Van Zee KJ, Solin LJ, 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;34:4040-4046. ◀
29. Amin MB, Greene FL, Edge SB, et al. The Eighth Edition AJCC Cancer Staging Manual: Continuing to build a bridge from a population-based to a more "personalized" approach to cancer staging. *CA Cancer J Clin*. 2017;67(2):93-99. ◀
30. Kuhl CK, Schrading S, Bieling HB, et al. MRI for diagnosis of pure ductal carcinoma in situ: a prospective observational study. *Lancet* 2007;370:485-492. ◀
31. Allen LR, Lago-Toro CE, Hughes JH, et al. Is there a role for MRI in the preoperative assessment of patients with DCIS? *Ann Surg Oncol* 2010;17:2395-2400. ◀
32. Davis KL, Barth RJ, Jr., Gui J, et al. Use of MRI in preoperative planning for women with newly diagnosed DCIS: risk or benefit? *Ann Surg Oncol* 2012;19:3270-3274. ◀
33. Lam DL, Smith J, Partridge SC, et al. The impact of preoperative breast MRI on surgical management of women with newly diagnosed Ductal Carcinoma In Situ. *Acad Radiol* 2020;27:478-486. ◀
34. Chou SS, Romanoff J, Lehman CD, et al. Preoperative Breast MRI for Newly Diagnosed Ductal Carcinoma in Situ: Imaging Features and Performance in a Multicenter Setting (ECOG-ACRIN E4112 Trial). *Radiology* 2021;301:66-77. ◀
35. Solin LJ, Fourquet A, Vicini FA, et al. Long-term outcome after breast-conservation treatment with radiation for mammographically detected ductal carcinoma in situ of the breast. *Cancer*. 2005; 103:1137-1146. ◀
36. Wai ES, Lesperance ML, Alexander CS, et al. Predictors of local recurrence in a population-based cohort of women with ductal carcinoma in situ treated with breast conserving surgery alone. *Ann Surg Oncol*. 2011; 18:119-124. ◀
37. Wang SY, Chu H, Shamliyan T, et al. Network meta-analysis of margin threshold for women with ductal carcinoma in situ. *J Natl Cancer Inst*. 2012; 104:507-516. ◀◀
38. Vicini FA, Kestin LL, Goldstein NS, et al. Relationship between excision volume, margin status, and tumor size with the development of local recurrence in patients with ductal carcinoma-in-situ treated with breast-conserving therapy. *J Surg Oncol*. 2001; 76:245-254. ◀
39. Dunne C, Burke JP, Morrow M, et al. Effect of margin status on local recurrence after breast conservation and radiation therapy for ductal carcinoma in situ. *J Clin Oncol*. 2009; 27:1615- 1620. ◀
40. Van Zee K, Subhedar P, Olcese C, Patil S, Morrow M. Relationship Between Margin Width and Recurrence of Ductal Carcinoma In Situ: Analysis of 2996 Women Treated With Breast-conserving Surgery for 30 Years. *Ann Sur*. 2015; 262:623-631. ◀

41. Morrow M, Van Zee KJ, Solin LJ, 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. *Pract Radiat Oncol* 2016;6:287-295. ◀
42. Bartelink H, Horiot JC, Poortmans PM, et al. Impact of a higher radiation dose on local control and survival in breast-conserving therapy of early breast cancer: 10-year results of the randomized boost versus no boost EORTC 22881-10882 trial. *J Clin Oncol* 2007;25:3259-3265. ◀
43. Bartelink H, Maingon P, Poortmans P, et al. Whole-breast irradiation with or without a boost for patients treated with breast-conserving surgery for early breast cancer: 20-year follow-up of a randomised phase 3 trial. *Lancet Oncol* 2015;16:47-56. ◀
44. Romestaing P, Lehingue Y, Carrie C, et al. Role of a 10-Gy boost in the conservative treatment of early breast cancer: results of a randomized clinical trial in Lyon, France. *J Clin Oncol* 1997;15:963-968. ◀
45. Polgar C, Fodor J, Orosz Z, et al. Electron and high-dose-rate brachytherapy boost in the conservative treatment of stage I-II breast cancer first results of the randomized Budapest boost trial. *Strahlenther Onkol* 2002;178:615-623. ◀
46. Moran MS, Zhao Y, Ma S, et al. Association of Radiotherapy Boost for Ductal Carcinoma In Situ With Local Control After Whole-Breast Radiotherapy. *JAMA Oncol* 2017. ◀
47. King MT, Link EK, Whelan TJ, et al. Quality of life after breast- conserving therapy and adjuvant radiotherapy for non-low-risk ductal carcinoma in situ (BIG 3-07/TROG 07.01): 2-year results of a randomised, controlled, phase 3 trial. *Lancet Oncol* 2020;21:685-698. ◀
48. Chua BH, Link E, Kunkler I, et al. Abstract GS2-04: A randomized phase III study of radiation doses and fractionation schedules in non-low risk ductal carcinoma in situ (DCIS) of the breast (BIG 3-07/TROG 07.01). *Cancer Research* 2021;81:GS2-04-GS02-04. ◀
49. Di Saverio S, Catena F, Santini D, et al. 259 Patients with DCIS of the breast applying USC/Van Nuys prognostic index: a retrospective review with long term follow up. *Breast Cancer Res Treat* 2008;109:405- 416. ◀
50. Gilleard O, Goodman A, Cooper M, et al. The significance of the Van Nuys prognostic index in the management of ductal carcinoma in situ. *World J Surg Oncol* 2008;6:61-61. ◀
51. Hughes LL, Wang M, Page DL, et al. Local excision alone without irradiation for ductal carcinoma in situ of the breast: a trial of the Eastern Cooperative Oncology Group. *J Clin Oncol* 2009;27:5319-5324. ◀
52. 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;33:709-715. ◀
53. McCormick B, Winter KA, Woodward W, et al. Randomized Phase III Trial Evaluating Radiation Following Surgical Excision for Good-Risk Ductal Carcinoma In Situ: Long-Term Report From NRG Oncology/RTOG 9804. *J Clin Oncol* 2021;39:3574-3582. ◀
54. Sagara Y, Freedman RA, Vaz-Luis I, et al. Patient Prognostic Score and Associations With Survival Improvement Offered by Radiotherapy After Breast-Conserving Surgery for Ductal Carcinoma In Situ: A Population-Based Longitudinal Cohort Study. *J Clin Oncol* 2016;34:1190- 1196. ◀
55. John Robertson, D Mark Sibbering, Sikhuphukile Ndebele-Mahati, Olive Kearins, Sarah Pinder, Ashu Gandhi, Judith Bliss, Lucy Kilburn. Surgical margins in breast conserving surgery (BCS) for ductal carcinoma in-situ (DCIS) and clinical outcomes: significant associations with increased recurrence and overall survival [abstract]. In: *Proceedings of the 2023 San Antonio Breast Cancer Symposium*; 2023 Dec 5-9; San Antonio, TX. Philadelphia (PA): AACR; *Cancer Res* 2024;84(9 Suppl):Abstract nr PS01-10. ◀
56. Sarah Al Safi, Tae-Kyung Yoo, Sae Byul Lee, Jisun Kim, Il-Yong Chung, Hee Jeong Kim, Beom Seok Ko, Jong Won Lee, Byung Ho Son, Hee Jin Lee, Gyungyub Gong. The relationship between margin status of <2mm and local recurrence in DCIS patients [abstract]. In: *Proceedings of the 2023 San Antonio Breast Cancer Symposium*; 2023 Dec 5-9; San Antonio, TX. Philadelphia (PA): AACR; *Cancer Res* 2024;84(9 Suppl):Abstract nr PS01-06. ◀
57. Vicini, F.A.; Mann, G.B.; Shah, C.; Weinmann, S.; Leo, M.C.; Whitworth, P.; Rabinovitch, R.; Torres, M.A.; Margenthaler, J.A.; Dabbs, D.; et al. A Novel Biosignature Identifies Patients With DCIS With High Risk of Local Recurrence After Breast Conserving Surgery and Radiation Therapy. *Int. J. Radiat. Oncol. Biol. Phys.* 2023, 115, 93-102. ◀

58. Dabbs D, Mittal K, Heineman S, Whitworth P, Shah C, Savala J, Shivers SC, Bremer T. Analytical validation of the 7-gene biosignature for prediction of recurrence risk and radiation therapy benefit for breast ductal carcinoma in situ. *Front Oncol.* 2023 May 19;13:1069059. doi: 10.3389/fonc.2023.1069059. PMID: 37274253; PMCID: PMC10236475. ◀
59. Burstein, H.J.; Curigliano, G.; Thürlimann, B.; Weber, W.P.; Poortmans, P.; Regan, M.M.; Senn, H.J.; Winer, E.P.; Gnant, M.; Panelists of the St Gallen Consensus Conference. Customizing local and systemic therapies for women with early breast cancer: The St. Gallen International Consensus Guidelines for treatment of early breast cancer 2021. *Ann. Oncol.* 2021, 32, 1216–1235. ◀
60. Boyages, J.; Delaney, G.; Taylor, R. Predictors of local recurrence after treatment of ductal carcinoma in situ: A meta-analysis. *Cancer* 1999, 85, 616–628. ◀
61. Galimberti, V.; Vicini, E.; Corso, G.; Morigi, C.; Fontana, S.; Sacchini, V.; Veronesi, P. Nipple-sparing and skin-sparing mastectomy: Review of aims, oncological safety and contraindications. *Breast* 2017, 34, S82–S84. ◀
62. Timbrell, S.; Al-Himdani, S.; Shaw, O.; Tan, K.; Morris, J.; Bundred, N. Comparison of Local Recurrence After Simple and Skin-Sparing Mastectomy Performed in Patients with Ductal Carcinoma In Situ. *Ann. Surg. Oncol.* 2017, 24, 1071–1076. ◀
63. Brennan ME, Turner RM, Ciatto S, et al. Ductal carcinoma in situ at core-needle biopsy: meta-analysis of underestimation and predictors of invasive breast cancer. *Radiology* 2011;260:119-128. ◀
64. Yen M.F., Tabar L., Vitak B., Smith R.A., Chen H.H., Duffy S.W. Quantifying the potential problem of overdiagnosis of ductal carcinoma in situ in breast cancer screening. *Eur J Cancer.* 2003;39(12):1746–1754. ◀
65. Ding L., Poelhekken K., Greuter M.J.W., Truyen I., De Schutter H., Goossens M., Houssami N., Van Hal G., de Bock G.H. Overdiagnosis of invasive breast cancer in population-based breast cancer screening: a short- and long-term perspective. *Eur J Cancer.* 2022;173:1–9. ◀
66. Kanbayashi, C.; Thompson, A.M.; Hwang, E.-S.S.; Partridge, A.H.; Rea, D.W.; Wesseling, J.; Shien, T.; Mizutani, T.; Shibata, T.; Iwata, H. The international collaboration of active surveillance trials for low-risk DCIS (LORIS, LORD, COMET, LORETTA). *J. Clin. Oncol.* 2019,37, TPS603. ◀
67. Poelhekken K, Lin Y, Greuter MJW, van der Vegt B, Dorrius M, de Bock GH. The natural history of ductal carcinoma in situ (DCIS) in simulation models: A systematic review. *Breast.* 2023 Oct;71:74-81. doi: 10.1016/j.breast.2023.07.012. Epub 2023 Jul 27. PMID: 37541171; PMCID: PMC10412870. ◀

DEBATE

Dr. Azar: Felicidades porque hacer este estudio multicéntrico, sudamericano es una iniciativa muy interesante e importante.

Dra. Vidallé: Los datos no son muy alentadores, pero es lo que tenemos. Me parece que está buenísimo empezar a estudiar y ver lo que hacemos, nuestros resultados e incentivar al registro del RCM, que por más que sea alguna plataforma, a lo mejor faltan modificar o completar, creo que se pueden hacer grandes trabajos desde Argentina y Sudamérica.

Dra. Azar: ¿Hubo algún motivo, por el que no incluyeran el tamaño, que, como vos bien dijiste, tiene mucha correlación?

Dra. Vidallé: Igualmente tenemos en la base de datos los tamaños, así que creo que va a ser un análisis posterior.

Dra. Azar: En base a tus resultados ¿Recomendarías un centímetro de margen para el in situ?

Dra. Vidallé: En nuestros resultados, fue significativo. Si yo tengo que recomendar, les diría que sí. De nuevo, es una muestra heterogénea, los informes son heterogéneos, patológicos, yo misma trabajo en salud pública y privada y el informe patológico es diferente. Cuando yo tengo márgenes negativos en salud pública, me lo informan negativos, no me miden el tamaño. Cuando hablo con la patóloga para ver qué tamaño uso, como libre, ella me dice, mayor de un centímetro. Entonces ¿fueron significativos? sí, pero es heterogénea la muestra.

Dra. Azar: Una de las cosas que tiene que abogar es porque los informes de patología estén estandarizados. Siempre desde acá la gente que trabaja con nosotros de la SAP, recomienda que el margen sea consignado en milímetros, que sea medido.

Dra. Vidallé: Pero bueno, también incluimos pacientes desde el 2010. Eso, en mi caso, por ejemplo, yo lo pude ver, es distinto el informe patológico del público y del privado.

Fuleston: Te felicito y te quería hacer una sola pregunta. Si no entendí mal, tenían un 30% de mastectomías. ¿Eso es por enfermedad multicéntrica, multifocal?

Dra. Vidallé: Sí.

Dr. Fuleston: O sea, que 3 de cada 10 pacientes fueron a mastectomía y en algún caso decía más radioterapia ¿puedes ser?

Dra. Vidallé: Hacían radioterapia, pero muy poco número. Creo que eran 28 de las mastectomías que hicieron radioterapia.

Dr. Fuleston: ¿Por qué una mastectomía con in situ hace radioterapia?

Dra. Vidallé: Puede ser margen profundo, superficial, cercano.

Dr. Fuleston: Muchas gracias.

Dra. Azar: Bueno, muchas gracias, doctora.