



UNIVERSIDAD DE MURCIA

**ESCUELA INTERNACIONAL DE
DOCTORADO**

**UTILIDAD DEL ÍNDICE PRONÓSTICO DE VAN NUYS EN EL MANEJO DEL
CARCINOMA INTRADUCTAL DE MAMA**

D. FRANCISCO DE ASSIS ARAUJO BODINI

2019

**UTILIDAD DEL ÍNDICE PRONÓSTICO DE VAN NUYS EN
EL MANEJO DEL CARCINOMA INTRADUCTAL DE
MAMA**

Tesis doctoral presentada por:

D. Francisco de Assis Araujo Bodini

Directores:

D. Aníbal Nieto Díaz

Catedrático y Doctor en Obstetricia y Ginecología por la Universidad de Murcia

D. Antonio Piñero Madrona

Doctor y Profesor Asociado en Cirugía General y Digestivo por la Universidad
de Murcia

Murcia , 2019

1. INTRODUCCIÓN	1
1.1 CÁNCER DE MAMA EN ESPAÑA.	7
1.2 CÁNCER EN LA REGIÓN DE MURCIA.	10
1.3 INCIDENCIA DE CÁNCER DE MAMA.....	14
1.4 TENDENCIA DE INCIDENCIA DE CÁNCER DE MAMA EN LA REGIÓN DE MURCIA.	16
1.4.1. INVASIVO.	17
1.4.2. IN SITU.	18
1.5 FACTORES DE RIESGO.....	19
1.5.1. GENÉTICOS Y FAMILIARES.	19
1.5.2. SEXUALES Y HORMONALES(13).....	19
1.5.3. DIETÉTICOS.	20
1.5.4. FACTORES AMBIENTALES.....	21
1.5.5. ENFERMEDADES BENIGNAS DE LA MAMA.	22
1.5.6. ANTECEDENTES ONCOLÓGICOS.....	23
1.5.7. ACTIVIDAD FÍSICA.	23
1.6. CARACTERÍSTICAS DEL CARCINOMA NO INVASIVO (IN.....	24
1.6.1. ESTUDIO HISTOPATOLÓGICO.	25
1.6.2. PERFIL INMUNOHISTOQUÍMICO.....	31
1.7. COMPORTAMIENTO BIOLÓGICO DEL CDIS.	33
1.8 DIAGNOSTICO.....	37
1.8.1. MAMOGRAFÍA.	37
1.8.2. BIRADS.	48
1.8.3. ECOGRAFIA DE MAMA.	52
1.8.4. RESONANCIA MAGNÉTICA.	54
1.8.5. GALACTOGRAFÍA.	59
1.8.6. BIOPSIA.	60
1.8.7. SCREENING.....	60
1.8.8. SCREENING MAMOGRÁFICO.....	62
1.9 –TRATAMIENTOS PARA CDIS.....	65
1.9.1. CONSIDERACIONES SOBRE TRATAMIENTOS EN RELACIÓN A CIRUGÍA DEL CARCINOMA DUCTAL IN SITU (CDIS) DE MAMA.....	65
1.9.2. TUMORECTOMÍA Y CUADRANTECTOMÍA.....	69
1.9.3. INDICACIONES DE LA MASTECTOMÍA.....	71
1.9.4. MASTECTOMÍA Y BIOPSIA DEL GLANCLIO CENTINELA.	72

1.9.5. USO DE TAMOXIFENO.....	73
1.9.6. RADIOTERAPIA.....	75
1.10. INDICE PROGNOSTICO DE VAN NUYS (IPVN).....	80
2. PLANTEAMIENTO DEL ESTUDIO.....	85
2.1. UTILIDAD, RELEVANCIA Y JUSTIFICACIÓN.....	85
2.2. FORMULACIÓN DE HIPÓTESIS.....	86
2.3. OBJETIVOS.....	86
2.3.1. PRINCIPALES.....	86
2.3.2. SECUNDARIOS.....	86
3. MATERIAL Y MÉTODOS.....	87
3.1. POBLACIÓN.....	87
3.1.1. REGIÓN DE MURCIA: ENTORNO SOCIOECONÓMICO.....	87
3.1.2. POBLACIÓN ESTUDIADA.....	89
3.1.3. PLAN DE TRABAJO Y CRITERIOS DE INCLUSIÓN/EXCLUSIÓN.....	91
3.2. METODOLOGÍA.....	93
3.2.1. RECOGIDA DE DATOS Y CONSIDERACIONES ÉTICAS.....	93
3.2.2. CRITERIOS DE SELECCIÓN DE LA MUESTRA.....	93
3.2.3. DISEÑO DEL ESTUDIO.....	94
3.2.4. DEFINICIÓN Y REGISTRO DE LAS VARIABLES.....	94
3.2.5. VARIABLES CLÍNICO-EPIDEMIOLOGICAS.....	95
3.2.6. VARIABLES RELACIONADAS EL ÍNDICE PRONÓSTICO DE VAN NUYS MODIFICADO (USC/IPVN).....	96
3.2.7. VARIABLES RELACIONADAS CON TRATAMIENTOS DEL CDIS.....	98
3.2.8. VARIABLES RELACIONADAS A VALIDEZ DEL USC/IPVN.....	99
3.3. METODOLOGÍA ESTADÍSTICA.....	100
4. RESULTADOS.....	101
4.1. ESTUDIO DESCRIPTIVO DE LAS VARIABLES DE LA SERIE.....	101
4.1.1. VARIABLES CLÍNICO-EPIDEMIOLOGICAS.....	101
4.1.2. VARIABLES HISTOPATOLÓGICAS.....	103
4.1.3. TRATAMIENTO.....	104
4.1.4. DESCRIPCIÓN DEL SEGUIMIENTO.....	105
4.2. ESTUDIO DESCRIPTIVO DEL IPVN Y DE LAS VARIABLES QUE CONFIGURAN CADA UNO DE LOS GRUPOS DEL IPVN.....	105
4.3. ANÁLISIS COMPARATIVO DE LA TASA DE RECIDIVAS EN FUNCIÓN DEL IPVN.....	107
4.4. ANÁLISIS COMPARATIVO ENTRE LAS VARIABLES DEL IPVN Y LAS RECIDIVAS.....	108

4.4.1. EDAD.....	108
4.4.2. TAMAÑO	109
4.4.3. GRADOS HISTOLÓGICOS TUMORALES	109
4.4.4. MÁRGENES.....	110
4.5. ANÁLISIS DE LA RELACIÓN ENTRE LOS GRUPOS DEL IPVN Y LA SUPERVIVENCIA LIBRE DE ENFERMEDAD (SLE) EN LA SERIE.	111
4.6. ANÁLISIS DE LA SLE PARA CADA VARIABLE DEL IPVN.....	113
4.6.1. EDAD.....	113
4.6.2. TAMAÑO TUMORAL.....	114
4.6.3. MÁRGENES.	115
4.6.4. GRADO HISTOLÓGICO.....	116
4.7. VALIDEZ EN LA APLICACIÓN DEL IPVN POR GRUPOS.....	117
4.8. INFLUENCIA PRONÓSTICA DE LA VALIDEZ EN LA APLICACIÓN DEL IPVN.	118
4.8.1. EN CUANTO A RECIDIVAS.....	118
4.8.2. EN CUANTO A SLE.	119
5. DISCUSIÓN.....	122
5.1. EN RELACIÓN A LAS CARACTERÍSTICAS DE LAS PACIENTES.....	122
5.2. EN RELACIÓN AL DIAGNÓSTICO Y TÉCNICAS QUIRÚRGICAS.....	127
5.3. EN RELACIÓN A RECIDIVAS Y TERAPIAS ADYUVANTES.....	131
5.3.1. RADIOTERAPIA.....	132
5.3.2. HORMONOTERAPIA.....	133
5.4. VARIABLES ESTUDIADAS QUE COMPONEN EL USC/IPVN.....	135
5.4.1. DISTANCIA ENTRE LOS MÁRGENES QUIRÚRGICOS HASTA EL BORDE TUMORAL.....	136
5.4.2. TAMAÑO TUMORAL.....	138
5.4.3. GRADO HISTOLÓGICO.....	139
5.4.4. EDAD.....	140
5.5. RESUMEN DE LAS VARIABLES QUE COMPONEN EL USC/IPVN SEGÚN EL NÚMERO DE PACIENTES.....	143
5.6. VALIDEZ DE LOS TRATAMIENTOS HECHOS SEGÚN USC/IPVN.....	143
6. CONCLUSIONES.....	145

LISTA DE FIGURAS

Figura 1-1 : incidencia Mundial de cáncer de mama. Fuente: Globocan/2012.	2
Figura 1-2 : factores que influyen en el aumento de la velocidad de duplicación celular.....	3
Figura 1-3 : estimativa de Incidencia de cánceres en hombre y mujeres y estimativa de muertes por cánceres en EEUU/2018. Fuente: 2018, American Cancer Society, Inc, Surveillance Research.....	6
Figura 1-4 : riesgos Relativos de Cancer de Mama en España 04 / 08. Fuente: Informe Anual del Centro Nacional de Epidemiología – 2017.	8
Figura 1-5 : ducto mamario con CDIS. Membrana basal preservada.....	24
Figura 1-6 : evolución de un ducto normal hasta carcinoma invasivo.....	27
Figura 1-7 : ejemplo de CDIS unicéntrico, multifocal y sementario.....	28
Figura 1-8 : imágenes microscópicas (80x) de los subtipos histológicos del CDIS. Fuente: webpathology.com.	31
Figura 1-9 : resumen de los sub grupos del CDIS y sus características. Fuente: WHO Classification of Tumours of the Breast. Fourth Edition, 2014.	31
Figura 1-10 : comportamiento biológico del CDIS	34
Figura 1-11 : resumen - Clasificación histopatológica del CDIS con base en el grado nuclear ...	34
Figura 1-12 : comedocarcinoma y su correlación entre hallazgos radiológicos y anatomopatológicos (40 x). Fuente: Jackson Memorial Hospital, MI, USA.	36
Figura 1-13 : esquema de microcalcificaciones. Fuente: American Cancer Society.	39
Figura 1-14 nódulo calcificado (cortesía Dr ^a Guzmán - Radióloga HCUVA).....	39
Figura 1-15 : CDIS. Cortesía de Dr ^a Guzmán. F; Radióloga del HCUVA.	42
Figura 1-16	43
Figura 1-17 : esquema de descripciones BI-RADS de distribución de microcalcificaciones.....	45
Figura 1-18 : diferentes tipos de calcificaciones sospechosas.	46
Figura 1-19 : ejemplo de mamografía BIRADS 3 y su detalle.....	47
Figura 1-20 : BIRADS 1 – normal. Cortesía Dr ^a Guzmán, F - Radiologa del HCUVA.....	49
Figura 1-21 : mamografías BIRADS 4 - A, B, C. Cortesía de Dr ^a Guzmán, F. Radiologa – HCUVA.	51
Figura 1-22 : ecografía de nódulo de mama con Doppler (carcinoma infiltrante). Cortesía de Dr ^a Guzmán F. A - Radióloga del HCUVA.	53
Figura 1-23 : ecografia de cáncer infiltrante de mama. Cortesía de Dr ^a Guzmán, F. - Radiologa del HCUVA.....	54
Figura 1-24 : CDIS de alto grado. Imagen RM - MIP (máxima intensidad de proyección) de una paciente cuya mamografía (abajo) muestra un grupo de microcalcificaciones agrupadas, sospechosas de malignidad (flecha). La imagen de RM muestra extensión mayor que en la mamografía, lo cual obligo a extirpar un área mayor de la prevista para obtener bordes libres (RM del HCUVA - Unidad de Mama)	57
Figura 1-25 : galactografía. Papilomas intraductales y marcaje con arpón a través del galactóforo. Fuente: Hospital San Carlos – Madrid.	59
Figura 1-26 : galactografía. Defectos de repleción característicos de papiloma intraductal. Fuente: Hospital San Carlos – Madrid.....	59
Figura 1-27 : algoritmo del cribado de cáncer de mama según Código Europeo Contra el Cáncer (CECC).....	62
Figura 1-28 : Secuencia de mama con diagnostico de CDIS con arpón en preoperatorio. Mamografía tras colocación de arpón/pieza quirúrgica referenciada. Mamografía de pieza quirúrgica con bordes positivo (afectos).	70

Figura 3-1 : población femenina en la Región de Murcia en 2017. Fuente INE.....	88
Figura 3-2 : áreas y zonas de salud de la RM que tienen el HCUVA como referencia. Fuente: Consejería de Sanidad de la Región de Murcia.....	90

Gráfico 1-1 : incidencia de CDIS y Carcinoma Infiltrante de 1975 - 2015 en EEUU - CDIS 6 veces más que Ca infiltrante. Fuente: US National Cancer Institute Surveillance, Epidemiology and End Results – SEER.	5
Gráfico 1-2 :tasas de Incidencia de Carcinoma in situ X edad.Fuente: Cancer statistics: Breast Cancer in situ, Cancer Journal for Clinicians, 2015; 65.	6
Gráfico 1-3 : incidencias de tumores más frecuentes en España, 2017.Fuente: Informe anual del Centro Nacional de Epidemiología – 2017.	7
Gráfico 1-4 : incidencia de Ca mama por CCAA en relación a población mundial. Fuente: Informe Anual del Centro Nacional de Epidemiología – 2017.	10
Gráfico 1-5 : tasa de mortalidad por Cáncer de Mama/2015 X CCAA. Fuente: Informe Anual del Centro Nacional de Epidemiología – 2017	11
Gráfico 1-6 : incidencia de cánceres en la Región de Murcia/2015. Fuente: Registro de Cáncer de Murcia. Servicio de Epidemiología de la Dirección General de Salud Pública de la Región de Murcia, 2015.	12
Gráfico 1-7 : tasa de mortalidad por cáncer de mama comparativa España y Murcia. Fuente: Servicio de Epidemiología de la Dirección General de Salud Pública de la Región de Murcia, 2010.	12
Gráfico 1-8 : tasas de mortalidad e incidencia de cáncer de mama/año - Reg. Murcia.Fuente: Servicio de Epidemiología de la Dirección General de Salud Pública de la Región de Murcia, 2007.	13
Gráfico 1-9 : incidencia de Cánceres in situ x edad Fuente: Cancer statistics: Breast Cancer in situ, Cancer Journal for Clinicians, 2015; 65.	15
Gráfico 1-10 incidencia de Ca mama ajustada X edad X periodo y comportamiento. RM 1983 – 2007. Fuente: Servicio de Epidemiología de la Dirección General de Salud Pública de la Región de Murcia, 2007.	15
Gráfico 1-11 : incidencia Ca mama in situ en la Región de Murcia X edad (Fuente: Servicio de Epidemiología de la Dirección General de Salud Pública de la Región de Murcia, 2007)	17
Gráfico 1-12 : mamografías de screening hechas en la Región de Murcia X Fuentes Pagadoras.Fuente: Servicio de Epidemiología de la Dirección General de Salud Pública de la Región de Murcia, 2010.	64
Gráfico 1-13 : recidivas locales. Márgenes libres en relación cirugía y cirugía + Rt Fuente: NSABP protocol B-17.....	77
Gráfico 1-14 : recidivas de CDIS de grados bajos y moderados según localización ipsilateral o contralateral. Fuente: J Natl Cancer Inst. 2013 May 15; 105(10): 701–710.	78
Gráfico 1-15 : Recidivas de tumores de alto grado X localizaciones - ipsilateral o contralateral. Fuente: J Natl Cancer Inst. 2013 May 15; 105(10): 701–710.	78
Gráfico 1-16 : recidiva considerando grados tumorales después de tumorectomía y radioterapia. Fuente: J Natl Cancer Inst. 2013 May 15; 105(10): 701–710.	79
Gráfico 1-17 : riesgo de recidiva local fue de 5% a 5 años y 9,6% a los 10 años.....	79
Gráfico 3-1 : tasa de natalidad en España y en Murcia. Fuente: INE.	87
Gráfico 3-2 : evolución de PIB <i>per cápita</i> en España y en Murcia de 1996 a 2017. Fuente INE.88	
Gráfico 3-3 : criterios de exclusión adoptados en ese trabajo.	92
Gráfico 4-1 : pacientes intervenidas en las que se hizo BSGC.	103
Gráfico 4-2 : técnicas quirúrgicas utilizadas.	104
Gráfico 4-3 : curva de Kaplan-Meier donde se aprecian los tres grupos que componen el USC/IPVN según el tiempo libre de enfermedad (SLE).	112
Gráfico 4-4 : curva de Kaplan-Meier de grupos de edades (IPVN) y SLE.	113
Gráfico 4-5 : curva de Kaplan-Meier de grupos por tamaño tumoral (IPVN) y SLE.	114

Gráfico 4-6 : curva de Kaplan-Meier de grupos por márgenes tumorales (IPVN) y SLE.	115
Gráfico 4-7 : curva de Kaplan-Meier entre grado histológico y periodo libre de enfermedad.	116
Gráfico 4-8 : demostrativo entre los casos válidos y no válidos divididos en los tres grupos del USC/IPVN, donde se puede apreciar que el grupo 2 (7-9 puntos) resalta en ambas situaciones de validez.	117
Gráfico 4-9 : curvas Kaplan-Meier de la SLE, dependiendo de si los pacientes corresponden al grupo de aplicación válida o no válida del IPVN.	¡Error! Marcador no definido.

LISTA DE TABLAS

Tabla 1-1: tasas de supervivencia relativa a 5 años ajustada por edades, 2000 - 2007 en UE. Fuente: Red Española de Registro de Cáncer - Informe anual del Centro Nacional de Epidemiología – 2007.....	9
Tabla 1-2: casos y tasas de incidencia/100.000 ajustadas por edad (PEE) de Ca mama por periodo y comportamiento. RM 1983 – 2007. Fuente: Servicio de Epidemiología de la Dirección General de Salud Pública de la Región de Murcia, 2007.....	16
Tabla 1-3: porcentaje de cambio anual (PCA) en incidencia de Ca de mama según comportamiento. RM 1983 - 2007 (Fuente: Servicio de Epidemiología de la Dirección General de Salud Pública de la Región de Murcia, 2007)	18
Tabla 1-4: tasas de incidencia/100.000 de Ca mama in situ X grupo de edad y periodo. RM 1983 - 2007 (Fuente: Servicio de Epidemiología de la Dirección General de Salud Pública de la Región de Murcia, 2007)	18
Tabla 1-5 : expresión inmunohistoquímica de cada subtipo fenotípico de CDIS	32
Tabla 1-6: características morfológicas de los subtipos de CDIS según el grado nuclear.Tomado y modificado de Brown y colaboradores.	33
Tabla 1-7 - Vías oncogénicas en CDIS- Fuente: Journal of National Cancer Institute Monographs, Nº 41, 2010.....	35
Tabla 1-8 : algoritmo de Recomendaciones en BIRADS 3.	50
Tabla 1-9: protocolos NCCN (National Comprehensive Cancer Network), Versión 1.2018.....	66
Tabla 1-10 : tratamiento post quirúrgico en CDIS según NCCN.....	74
Tabla 1-11: estudios randomizados prospectivos sobre Rt en CDIS.	76
Tabla 1-12: sistema de puntuación del IPVN Modificado o USC/IPVN. Fuente: Silverstein MJ. Oncology, 2003.....	82
Tabla 1-13: tratamientos preconizados según el USC/IPVN	83
Tabla 3-1: población de la Región de Murcia de 2010 a 2018 según Edad y Sexo. Fuente: Padrón Municipal de Habitantes de la Región de Murcia.....	89
Tabla 3-2: población de la Región de Murcia por áreas de salud. Murcia Oeste y Lorca drenan directamente a HCUVA. Fuente: CREM. Padrón Municipal de Habitantes.....	89
Tabla 3-3: zonas, según la Secretaría de Sanidad, que drenan para el HCUVA. Fuente: Consejería de Sanidad de la Región de Murcia.	91
Tabla 3-4: zonas, según la Secretaría de Sanidad, que drenan para el HCUVA. Fuente: Consejería de Sanidad de la Región de Murcia.	91
Tabla 3-5 : Puntuación y conductas según USC/IPVN (Fuente: Silverstein et al, 2003).....	97
Tabla 4-1: aspectos clínico-epidemiológicos relacionados con el CDIS. Las variables cualitativas se expresan en número de casos y porcentaje, y las cuantitativas en media, desviación estándar y rango.....	¡Error! Marcador no definido.
Tabla 4-2: tamaño, margen, grado tumoral con recuento y porcentaje.	103
Tabla 4-3: abordaje quirúrgico conservador inicial en relación con el nº de reintervenciones.	104
Tabla 4-4 tratamientos adyuvantes y reconstrucción mamaria.	105
Tabla 4-5: seguimientos hechos a las pacientes, en meses.....	105
Tabla 4-6: cantidad de pacientes según los grupos de USC/IPVN.	105
Tabla 4-7: distribución de pacientes por edades.....	106
Tabla 4-8: distribución del tamaño tumoral en la serie.....	106
Tabla 4-9: distribución de casos según el grado histológico.....	107
Tabla 4-10: márgenes tumorales según USC/IPVN.....	107

Tabla 4-11: cantidad de recidivas por grupos de USC/IPVN.	108
Tabla 4-12 : pacientes agrupados por edades según USC/IPVN y recidivas.	108
Tabla 4-13: tamaño tumoral según USC/IPVN y recidivas.	109
Tabla 4-14: grado histológico tumoral y recidivas.	110
Tabla 4-15: distancia de márgenes libres según USC/IPVN y recidiva.	110
Tabla 4-16: regresión logística univariante de las variables que componen el USC/IPVN.	111
Tabla 4-17: grupos de USC/IPVN y SLE. Valores en meses.	112
Tabla 4-18: grupos de edad (IPVN) y la supervivencia libre de enfermedad.	113
Tabla 4-19: variable tamaño (IPVN) y SLE. Valores en meses.	114
Tabla 4-20: variable márgenes (IPVN) y SLE. Valores en meses.	115
Tabla 4-21: variable grado histológico (IPVN) y SLE. Valores en meses.	116
Tabla 4-22: grupos según USC/IPVN y no válido (según la conducta preconizada por USC/IPVN).	117
Tabla 4-23: grupo válido y no válido según el n° de eventos (recidivas)	118
Tabla 4-24: grupo válido y no válido según SLE.	119

AGRADECIMIENTOS

En el año 2015 empecé a trabajar en el Hospital Clínico Universitario Virgen de la Arrixaca (HCUVA). En ese momento conocí a la mayoría de los compañeros y hoy, a algunos los tengo como amigos.

Tuve como mi primer Jefe directo al Dr. José Eliseo Blanco Carnero, Dr. Blanco para las paciente y para nosotros, Joseli, así de simple. Fue Joseli el que, seguramente sin la intención por su humilde forma de ser, me ha devuelto la ilusión de trabajar, me ha devuelto la dignidad de ser médico.

Con ese recomienzo, me sentía motivado a seguir estudiando y fue ahí cuando me surgió la oportunidad de empezar el Doctorado sobre el “uso del Índice de Van Nuys”. Nada sabía a respecto del tema, pero me lo tomé como un reto personal, porque en el fondo siempre quise haberlo hecho. En el país donde desarrolle muchos años de mi vida laboral son inúmeras las dificultades para que se pueda compaginar la vida laboral y académica. Ascender al Doctorado implica una vida académica muy extensa, de exclusiva dedicación y altos costes. Desafortunadamente pocos son que logran hacerlo, impidiendo así, la progresión académica.

Por suerte para mí, la vida me acercó a un sistema más adecuado a la vida del médico clínico y a unas personas maravillosas que lo han posible y así empecé después de muchos años, a dar continuidad a mi vida académica.

En este trayecto tengo que agradecer a un gran número de personas que me ayudaron a desarrollar un proyecto sobre el Índice Pronóstico de Van Nuys y a escribir la tesis.

Dra. M. Concepción Carrascosa Romero, Conchi Carrascosa, persona increíble, ejemplo de ser humano, como compañera en el trabajo, como médico y como Jefa.

También tuve la ayuda de profesionales de otras especialidades que siempre me recibieron con mucha amabilidad y que de todo hicieron para que este estudio evolucionase, como el Dr. Luis Alberto Polo García, el cuál participó de este trabajo en distintas perspectivas, desde la recogida de informes anatómo-patológicos de todos los casos de carcinoma ductal in situ hasta impartiendo “mini-clases” de anatomía patológica tanto a nivel teórico como práctico enseñándome las diferentes variantes histológicas de los tipos del carcinoma in situ.

Muy importante ayuda fue la que recibí por parte de la Dra. Florentina Guzmán Aroca, nuestra Tina, radióloga del HCUVA que me ha facilitado las imágenes radiológicas de su archivo personal.

Imprescindible también la labor, la disposición, y el incentivo para que yo siguiera adelante proporcionado por Doña Guadalupe Ruiz Merino del Área de Investigación e Innovación

Biosanitarias de la Fundación para la Formación e Investigación Sanitarias de la Región de

Murcia, que se ha encargado de ayudarme con el análisis de toda la parte estadística.

No puedo dejar de nombrar a una persona que en las situaciones más complicadas a los años de esta tesis doctoral ha estado presente. Un ser humano único. Prof. Dr. Antonio José Ortiz Ruiz. Imposible llegar hasta aquí sin tu apoyo.

Seguramente se me esté olvidando mencionar a personas que han contribuido para realización de este estudio, pero dejo aquí mis más sinceros agradecimientos.

¿Sobre mis Directores de Tesis, qué decir? Dr. Antonio Piñero Madrona, profesional médico de primer nivel, serio, trabajador incansable, ser humano envidiable, un generoso mentor con sus conocimientos, amable y con mucha, pero mucha, paciencia en enseñarme y repetir hasta que consiga yo mismo hacer lo necesario para desarrollo del trabajo.

Dr. Anibal Nieto Diaz, para el Servicio Murciano de Salud, Jefe del Servicio de Ginecología y Obstetricia del Hospital General Clínico Universitario Virgen de la Arrixaca, para la Universidad de Murcia, Catedrático de la Universidad, Coordinador del Programa de Doctorado en Ciencias de la Salud, y para mi personalmente, un amigo, con esto expreso toda mi admiración por su parte profesional como profesor, como médico y como hombre. Subentendido se queda su conocimiento científico, su excelente parte técnica, su característica humana de siempre ver primero un semejante, un ser humano y no, una paciente, una enferma. Como compañero, cercano, humilde.

Para mí es un honor hacer parte de un Equipo dirigido por ti, Anibal.

Finalmente, pido a Dios por todos que me han ayudado en este trabajo y aquí dejo mi “muito obrigado”, gracias en portugués, o traduciendo literalmente mi “muy obligado”. Existen dos grandes idiomas en el mundo que reflejan la disposición a la otra persona en el acto del agradecimiento: el portugués y el japonés. Con ello se pretende transmitir la idea de obligación a retribuir lo hecho ayudando al benefactor cuando éste lo necesite. Así que de todo mi corazón: muito obrigado!

A mi familia,

Agradezco a Dios por la familia que tengo.

¿Qué puede un padre decir de sus hijas? Livia la mayor y Thaís la pequeña de la casa. Dos joyas, personas maravillosas. Ejemplos de mujeres luchadoras, dos profesionales admirables. Son tantas las calidades que se me hace una tarea difícil adjetivarlas. Hijas, que siempre ven el mundo de forma positiva y siempre me han servido de estímulo. Son dos regalos que Dios me ha dado. Soy muy feliz y estoy muy orgulloso de vosotras Livia y Thaís!

A mi esposa, tarea difícil la tuya. Reconozco que estar a mi lado en estos más de treinta años de convivencia no ha sido fácil. Una persona excepcional como esposa, madre, profesional. Cabezota no, lo siguiente - es gallega - pero una persona fuerte que siempre me ha ayudado mucho en los momentos difíciles y seguramente gracias a ti, Amparo he conseguido hacer esta Tesis.

Amparo, te quiero y tú lo sabes...

UTILIDAD DEL ÍNDICE PRONÓSTICO DE VAN NUYS EN EL MANEJO DEL CARCINOMA INTRADUCTAL DE MAMA

1. INTRODUCCIÓN.

A pesar de muchos estudios y años de investigación, la historia natural del cáncer de mama sigue siendo un tema de notoria controversia. La falta de exactitud acerca de este tema dificulta la valoración terapéutica y por consiguiente el pronóstico de la enfermedad.

La importancia de esta entidad se ve reflejada entre otros factores, en su incidencia. La incidencia del cáncer en los de países de nuestro entorno sigue constituyendo una de las principales causas de morbimortalidad y también en el mundo, **(Figura:1.1)** con aproximadamente 14 millones de casos nuevos en el año 2012 (OMS). Las estimaciones poblacionales indican que el número de casos nuevos probablemente aumente en un 70 % en las próximas décadas. Los tumores más frecuentemente diagnosticados en mujeres son a día de hoy: mama, colorrectal, útero, pulmón, cérvix y estómago.

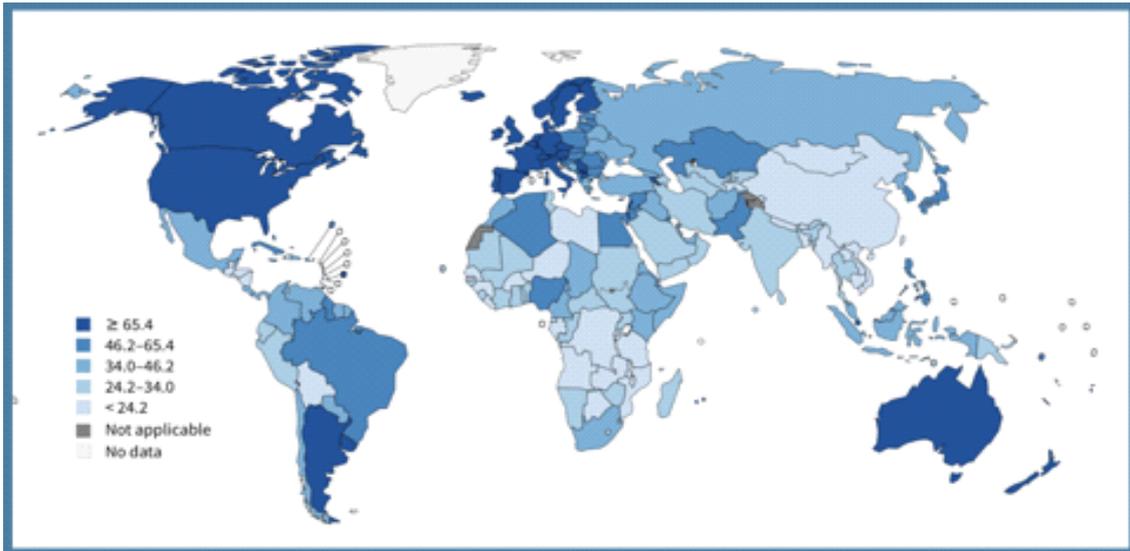


Figura 1-1 : incidencia Mundial de cáncer de mama. Fuente: Globocan/2012.

Las neoplasias epiteliales de la mama constituyen la causa más frecuente de tumor maligno en la mujer y representan cerca de 28% de los tumores malignos en este grupo de población por delante del tumor colorrectal y ginecológico, siendo este dato sobre todo propio de países desarrollados. Actualmente se cifra que una mujer al nacer tiene un riesgo de 1:8 de desarrollar un tumor maligno de la mama(1). Su frecuencia general tiende a aumentar, sobre todo entre los 35 - 75 años. En este periodo lineal existe un incremento de 1 al 2% al anual. Todo ello corrobora a que estamos ante un tema de alta relevancia.

El comportamiento biológico del cáncer de mama, con todos los factores pronósticos tanto clínicos como patológicos y moleculares, continúa siendo impredecible. No obstante, sí conocemos que el riesgo de muerte por cáncer de mama se relaciona con su extensión en el momento del diagnóstico y con la agresividad biológica del tumor. Ambos factores influyen en la rapidez de desarrollo tumoral.

La rapidez de desarrollo tumoral depende de la velocidad de duplicación celular. Determinar la aparición de la primera célula tumoral sigue siendo una tarea imposible; sin embargo, el estudio de la velocidad de duplicación celular ha aportado importante información sobre el desarrollo de la enfermedad.

Diversos autores han estudiado la duplicación celular en el cáncer de mama y su influencia sobre el diagnóstico y tratamiento. Para que un cáncer de mama sea clínicamente notado se requiere un tamaño aproximado de un centímetro o el equivalente celular, es decir, mil millones de células tumorales(2). La velocidad de duplicación de estas células se ven influenciadas por el tipo tumoral, el grado de diferenciación nuclear y la presencia o ausencia de receptores hormonales y agentes externos.

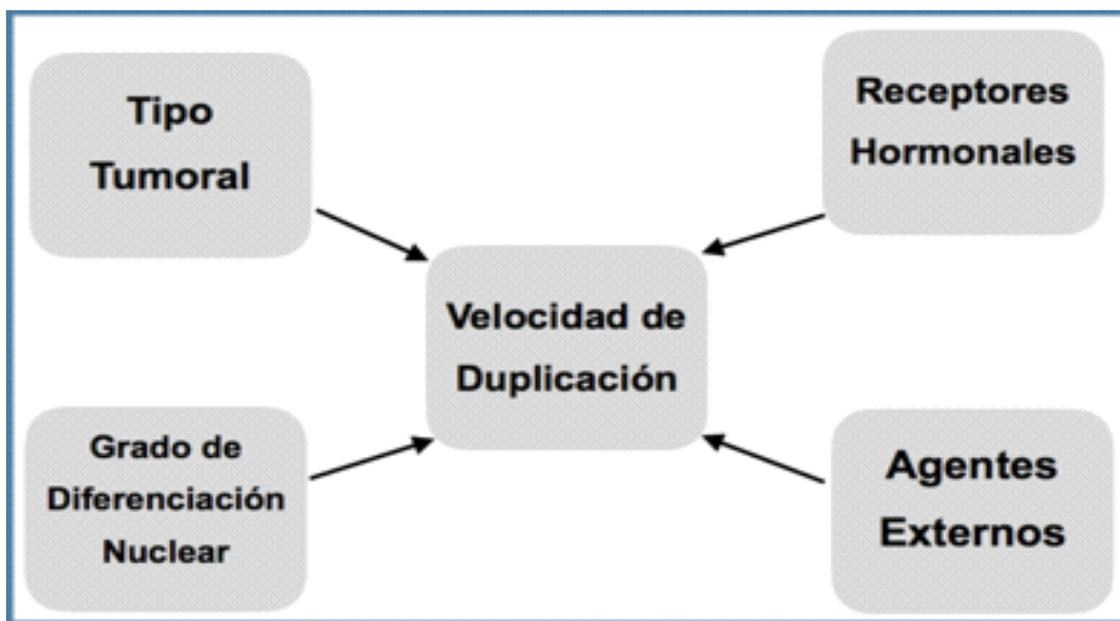


Figura 1-2: factores que influyen en el aumento de la velocidad de duplicación celular.

Meyer et al. 1996, determinaron que la velocidad de duplicación celular de las diferentes células mamarias varían de 23 a 90 días. Por lo tanto, desde el inicio de las primeras células tumorales hasta que el tumor adquiere un tamaño de un centímetro, pasarán entre 8 a 12 años(3).

El tema de la velocidad de duplicación ha despertado desde los años 70 el interés de diversos autores, entre ellos Gonzalez(4), realizó unos estudios muy sagaces e interesantes sobre la celeridad del crecimiento de un tumor, estableciendo así que, para el carcinoma mamario estándar, el tiempo de duplicación tumoral es de 28 días. Dicha velocidad de crecimiento se daba en determinados tipos de células tumorales, bajo la influencia de la presencia de

receptores hormonales, con el grado de diferenciación nuclear y la presencia de receptores hormonales, con el grado de diferenciación nuclear y la presencia de agentes externos (**Figura 2**). Asimismo basándose en cálculos del tamaño celular, se requieren 30 duplicaciones para que un tumor originado en una sola célula alcance un diámetro de un centímetro(5).

Silvestrini, 1987 (6) consiguió establecer el tiempo medio de duplicación del tumor. Por sus estudios, se concluyó que los carcinomas mamarios crecen con mayor lentitud en las pacientes de mayor edad y que cuanto más grande es el tamaño tumoral crece más lentamente.

Desafortunadamente pese a que existen numerosos estudios acerca de la historia natural del cáncer de mama, la etiología y la velocidad de crecimiento tumoral siguen siendo factores difíciles de determinar. Para aportar objetividad al tema, la histología ha sido capaz de clasificar los tipos de cáncer de mama a partir de su tronco celular precursor, ya sea desde células epiteliales ductales o lobulillares.

En cuanto a la característica invasiva del tumor, se establece la capa basal del tejido como punto determinante. El cáncer de mama puede ser no invasivo (no infiltrante o «in situ»), afectando en este caso al epitelio de los conductos - Carcinoma Ductal in situ (CDIS)- o al epitelio de los lobulillos - Carcinoma Lobulillar in situ (CLIS), o bien puede ser invasivo o infiltrante, es decir, cuando rompe el epitelio basal y se difunde por el estroma afectando a los vasos linfáticos y sanguíneos. Los tumores no invasivos tradicionalmente carecen de metástasis ganglionares o sistémicas(4). Una vez que la capa basal del tejido se ve afectada por el tumor, estas lesiones metastásicas se hacen posibles.

Este estudio fue enfocado en el Carcinoma Ductal in situ puesto que es el tipo más común de cáncer de mama no invasivo, y en el estudio del Índice Pronóstico de Van Nuys Modificado (USC/IPVN), que está basado en ese tipo tumoral(6).

El Carcinoma Ductal in situ (CDIS) corresponde a una proliferación de células neoplásicas confinadas en el interior del ducto con posible necrosis y aparición de microcalcificaciones. Es el ejemplo típico de lesión precancerosa, ya que representa la lesión histológica con mayor riesgo de desarrollar cáncer de mama con el tiempo, multiplicándose este riesgo hasta por diez. Al comparar el CDIS con Carcinoma Invasivo (Invasor o Infiltrante) de mama (CI), la incidencia del primero es hasta 6 veces mayor (**Gráfico1.1**)(7).

Es importante destacar que lo carcinomas in situ presentan una incidencia que aumenta(8) a la razón de 0,6 x 1000 hasta los 49 años y a 1,3 x 1000 entre los 70 y 80 años (**Gráfico1.2**).

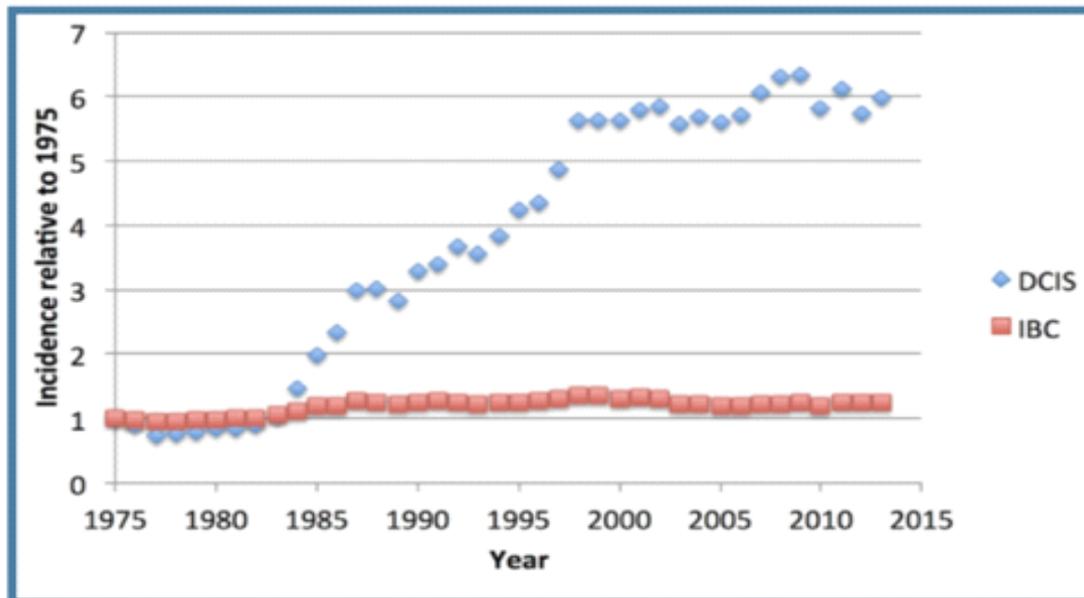


Gráfico 1-1 : incidencia de CDIS y Carcinoma Infiltrante de 1975 - 2015 en EEUU - CDIS 6 veces más que Ca infiltrante. Fuente: US National Cancer Institute Surveillance, Epidemiology and End Results – SEER.

Las neoplasias epiteliales de la mama constituyen la causa más frecuente de tumor maligno en la mujer y representan cerca de 30% de los tumores malignos en este grupo de población. En los países latinoamericanos y africanos ocupa el segundo lugar detrás del cáncer de cérvix uterino, y en los países del continente asiático es también el segundo detrás del cáncer gástrico. En el año 2010, en Estados Unidos se produjeron aproximadamente

207.000 casos de carcinoma infiltrante de mama y 39.840 muertes por esta causa(9). En el año de 2018 se espera una incidencia 266.120 nuevos casos, con una mortalidad de 70.500, un 25% de todas las muertes en mujeres en Estados Unidos (Figura1.3).

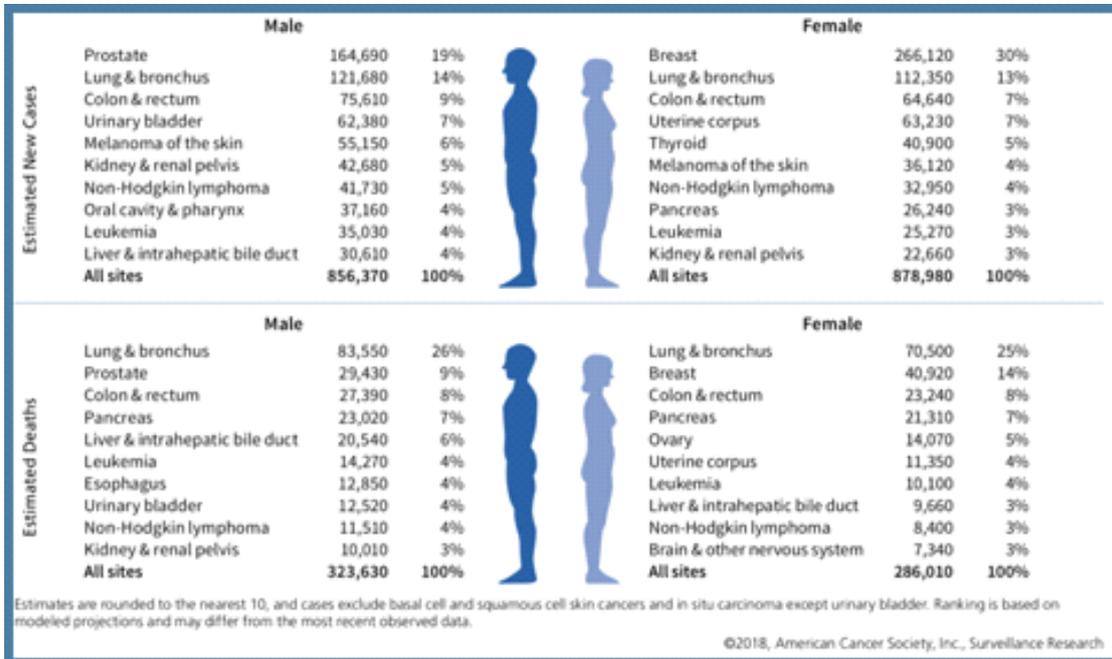
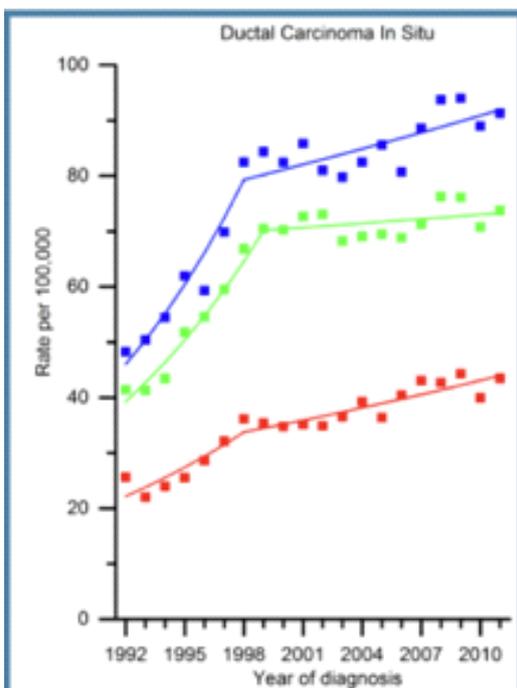


Figura 1-3: estimativa de Incidencia de cánceres en hombre y mujeres y estimativa de muertes por cánceres en EEUU/2018. Fuente: 2018, American Cancer Society, Inc, Surveillance Research.



La tasa de CDIs y CLIs se incrementa con la edad.
0.6x1000 entre 40-49 años
1.3x1000 entre 70-84 años

La incidencia de CDIS se ha incrementado de 5,8 x 100,000 en 1970 para 32,5 x 100,00 en 2004 en EEUU

Gráfico 1-2:tasas de Incidencia de Carcinoma in situ X edad.Fuente: Cancer statistics: Breast Cancer in situ, Cancer Journal for Clinicians, 2015; 65.

1.1 CÁNCER DE MAMA EN ESPAÑA.

Según la Asociación Española Contra el Cáncer - AECC - el cáncer de mama representa el tipo de cáncer más frecuente en la mujer, con una incidencia anual de más de 26.370 casos (**Gráfico 1.3**) en España, siendo el 29% de todos los tumores femeninos. Además, fue la primera causa de mortalidad por cáncer en mujeres con 6.477 fallecimientos en 2016.

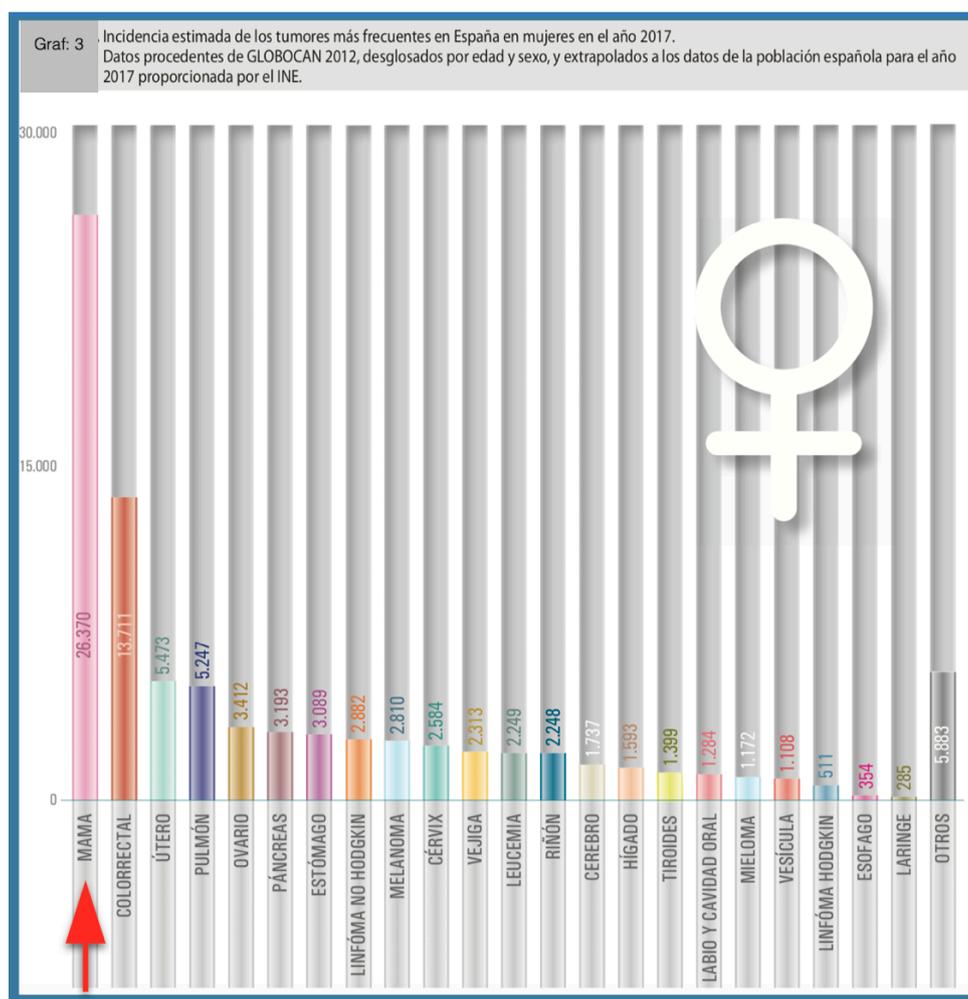


Gráfico 1-3: incidencias de tumores más frecuentes en España, 2017. Fuente: Informe anual del Centro Nacional de Epidemiología – 2017.

La mayoría de los casos se diagnostican en edades comprendidas entre los 35 y los 80 años, con un máximo entre los 45 y los 65. Las tasas de incidencia(10) están aumentando lentamente en España y en el mundo,

probablemente debido al envejecimiento de la población y al diagnóstico cada vez más temprano.

La supervivencia por cáncer de mama ha mejorado notablemente en los últimos 20 años (anualmente se incrementa la supervivencia por este tumor un 1,4%). Cada año disponemos de mayor información para diagnosticar precozmente y tratar el cáncer de mama, lo que ha permitido que la supervivencia(10) global a los 5 años del diagnóstico de este tumor sea del 82,8% (Tabla 1.1) en nuestro país (Eurocare-5), por encima de la media europea y similar a los países con las mejores cifras de supervivencia.

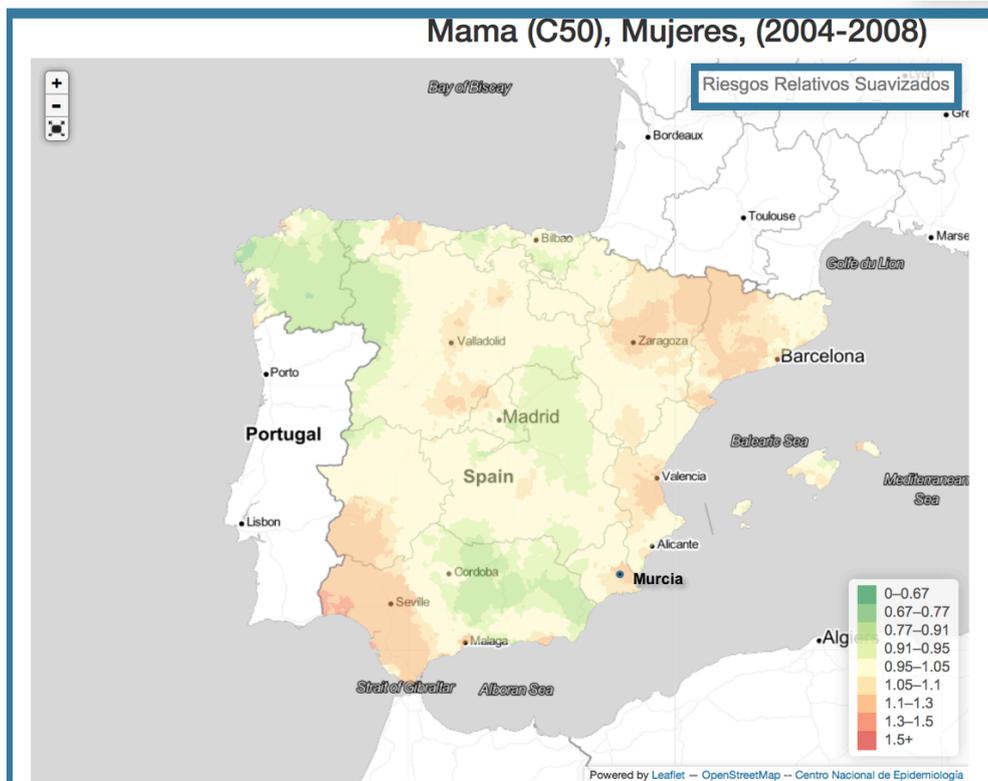


Figura 1-4: riesgos Relativos de Cáncer de Mama en España 04 / 08. Fuente: Informe Anual del Centro Nacional de Epidemiología – 2017.

Tabla 1-1: tasas de supervivencia relativa a 5 años ajustada por edades, 2000 - 2007 en UE. Fuente: Red Española de Registro de Cáncer - Informe anual del Centro Nacional de Epidemiología – 2007.

Tasas de supervivencia relativa a 5 años de cáncer ajustadas por edad para 10 tipos tumorales en 2000-2007 en los países de la Unión Europea (UE-27). Mujeres											
Tipo Tumoral	Mama	Colon-recto	Cuerpo uterino	Pulmón	Ovario	Linfomas no Hodgkin	Tiroides	Vejiga urinaria	Cuello uterino	Estómago	Todos
Dinamarca	81,51	55,69	78,30	11,26	35,49	64,94	80,21	62,59	64,57	16,75	53,84
Finlandia	85,74	62,74	83,22	15,55	43,14	62,69	88,88	72,94	67,27	27,39	62,24
Islandia	87,24	65,85	80,75	14,40	39,10	78,90	89,49	65,79	69,59	42,12	60,89
Noruega	84,74	62,55	82,92	14,50	41,41	66,00	88,68	68,98	71,01	24,56	59,90
Suecia	85,98	63,29	85,48	17,00	44,06	66,54	86,69	71,05	66,77	24,18	63,88
Irlanda	78,97	56,38	74,16	14,52	30,34	65,13	76,90	71,41	58,67	20,92	54,04
Inglaterra	79,29	53,15	75,72	9,94	30,57	59,13	82,96	67,31	59,59	18,32	52,70
Irlanda del Norte	81,94	55,59	73,58	11,95	32,27	63,55	83,50	70,38	61,13	21,12	53,66
Escocia	78,51	54,87	76,87	9,48	34,02	62,35	84,42	41,84	57,89	18,85	49,57
Gales	78,23	52,33	73,65	9,54	31,66	59,77	78,14	67,42	58,10	20,75	51,93
Austria	82,09	62,33	77,86	20,43	41,43	62,59	92,82	74,37	66,14	31,95	60,76
Bélgica	82,68	63,39	78,58	18,73	42,41	67,02	83,38	72,26	66,49	36,26	63,97
Francia	86,11	60,67	72,99	16,48	40,13	68,36	92,98	51,88	61,36	30,12	63,31
Alemania	83,6	62,93	81,29	18,49	40,32	65,98	89,76	68,93	63,53	32,61	62,12
Suiza	84,57	62,25	78,45	17,49	38,95	69,07	87,79	69,04	63,91	35,55	61,85
Holanda	84,49	59,31	78,46	13,93	39,90	61,69	79,96	43,04	65,83	22,55	59,01
Croacia	76,30	50,51	75,45	17,06	38,58	51,19	94,69	74,04	65,08	25,02	53,42
Italia	85,49	60,53	76,06	17,33	38,13	62,93	92,23	76,77	67,51	35,36	60,66
Malta	80,79	54,22	80,18	17,97	39,26	56,64	81,03			17,98	58,00
Portugal	83,29	58,57	72,08	17,50	40,96	55,71	91,62	75,72	61,26	35,73	60,75
Eslovenia	78,71	52,99	78,58	12,79	37,93	58,65	86,22	62,65	68,18	29,15	54,09
España	82,76	57,62	74,42	14,72	36,80	63,26	86,81	70,82	63,91	28,29	57,96
Bulgaria	71,69	43,15	69,56	10,03	33,40	43,65	78,48	67,41	50,98	14,19	47,79
República Checa	78,00	51,99	76,85	14,41	36,32	59,16	89,42	70,77	62,97	23,58	55,16
Estonia	72,11	52,00	69,98	15,56	34,13	56,24	91,48	66,32	64,19	24,43	51,62
Letonia	69,31	39,91	69,80	19,26	33,69	50,64	86,91	62,99	51,02	22,12	47,75
Lituania	66,71	45,31	73,44	13,06	31,73	53,84	90,96	64,95	56,04	25,43	48,96
Polonia	71,59	46,45	70,80	18,60	34,46	48,82	88,49	64,18	53,63	19,05	46,47
Eslovaquia	73,93	49,37	71,01	13,78	34,45	52,44	87,11	69,77	60,37	23,78	51,94
EUROPA	81,78	57,66	76,19	15,87	37,60	61,93	88,26	66,39	62,36	27,68	58,04

Aproximadamente 1 en cada 8 mujeres presentará esta enfermedad a lo largo de su vida(11).

Sin lugar a dudas, el diagnóstico precoz es la mejor herramienta para luchar contra esta enfermedad. A través de los programas de cribado con mamografías, se pueden diagnosticar los tumores de mama en estadios iniciales, en los que hay muchísimas posibilidades de curación(11). Generalmente se recomienda realizar mamografías periódicas a partir de los 45 hasta 50 años (AECC - 2017). De todos modos, existen excepciones a pacientes que se encuentren en condiciones especiales, como historia familiar de cánceres – BRCA- o lesiones sospechosas anteriormente diagnosticadas, por ejemplo, tema del cual se abordado posteriormente.

1.2 CÁNCER EN LA REGIÓN DE MURCIA.

El Registro de Cáncer de Murcia (RCM) y el Registro de Mortalidad, dependientes del Servicio de Epidemiología de la Dirección General de Salud Pública, son los responsables de medir la incidencia y la mortalidad por tumores malignos en este territorio. En la región de Murcia cada año 560 mujeres son diagnosticadas de un cáncer de mama invasivo y cerca de 180, mueren por esta causa(11), con un 4% de los fallecimientos totales en mujeres. El área en cuestión presentó tasas de 84/100.000 situándose en la media de las regiones españolas (**Gráfico 1.4**) que disponen de información sobre incidencia basada en registros poblacionales de cáncer.

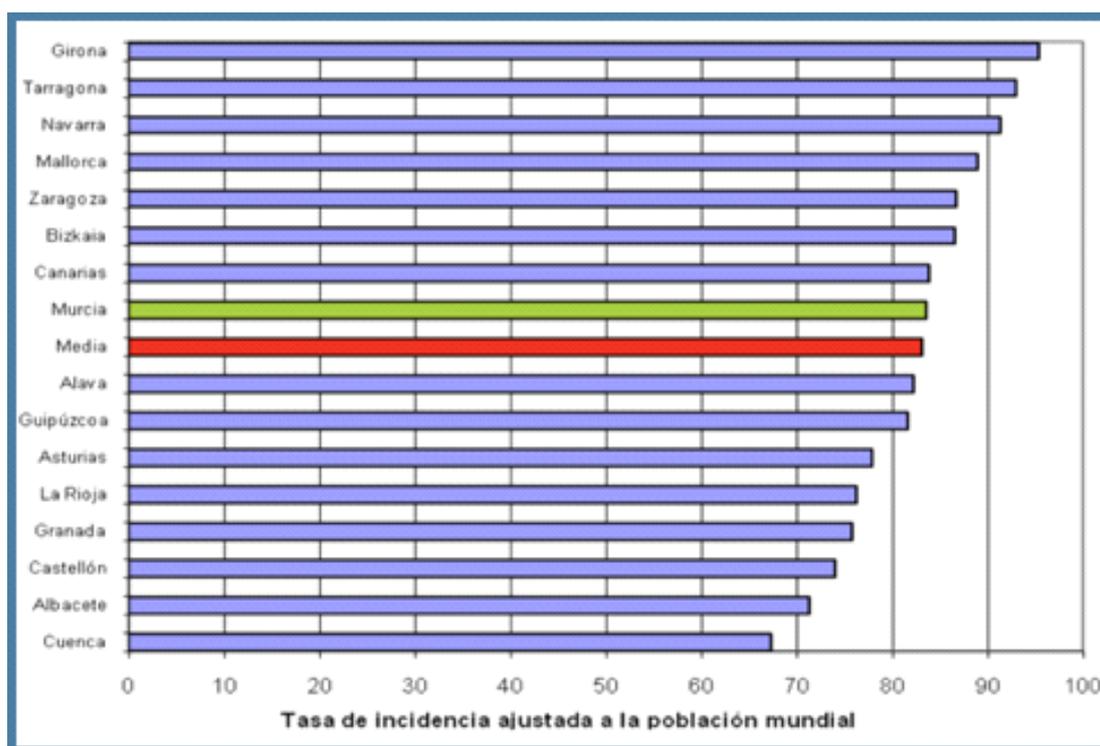


Gráfico 1-4 : incidencia de Ca mama por CCAA en relación a población mundial. Fuente: Informe Anual del Centro Nacional de Epidemiología – 2017.

Cada año fallecen 5.800 mujeres por cáncer de mama en España, de las cuales, 180 en Murcia. La mortalidad por cáncer de mama representa el 16% del total de las muertes por cáncer en mujeres tanto en Murcia como en España.

Las tasas de mortalidad ajustadas a la población europea estándar (PEE) tanto en España como en la región de Murcia desde 1980 a 2010 han oscilado entre 17 y 25 / 100.000 mujeres (**Gráfica 1.5**). La mortalidad más elevada se ha observado a mediados de los años noventa, con un máximo en España en 1993 y en la región de Murcia en 1992, momento a partir del cual las tasas de mortalidad inician un descenso continuado hasta 2010 (**Gráfico1.6**). La mortalidad al final del periodo analizado es menor que la mortalidad al inicio del periodo.

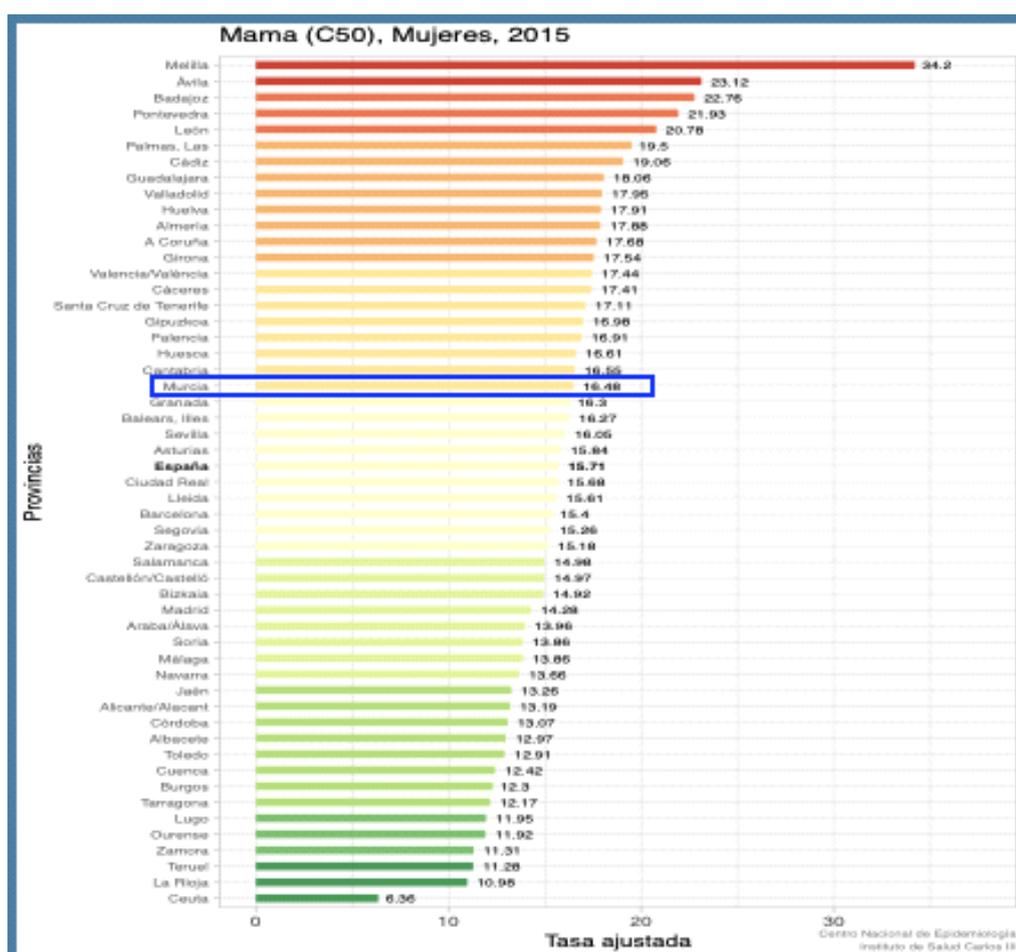


Gráfico 1-5 : tasa de mortalidad por Cáncer de Mama/2015 X CCAA.
Fuente: Informe Anual del Centro Nacional de Epidemiología – 2017

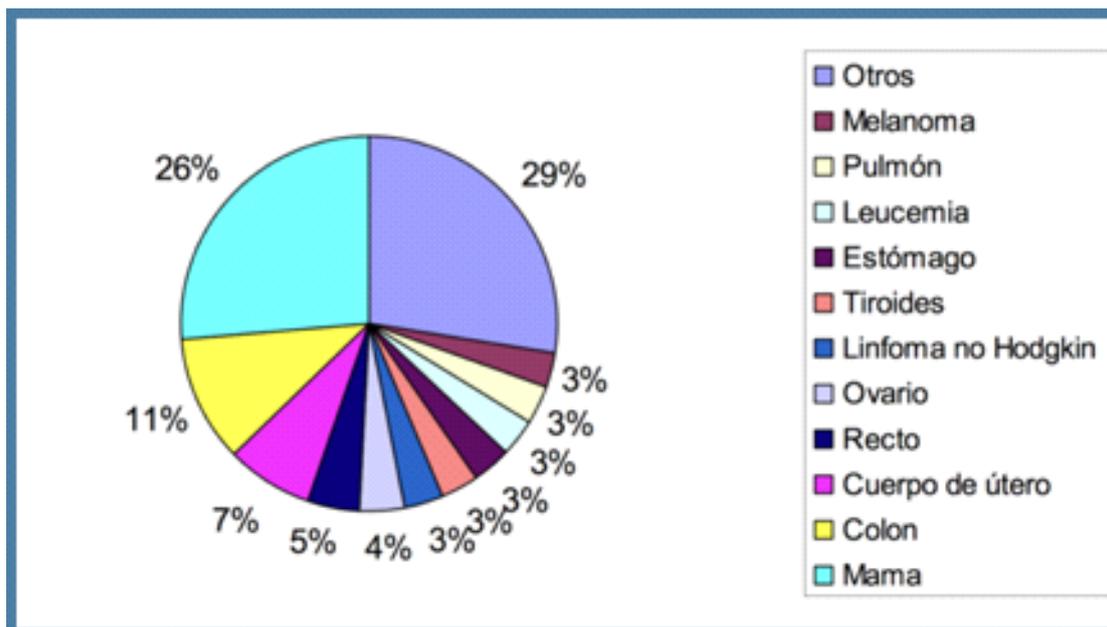


Gráfico 1-6 : incidencia de cánceres en la Región de Murcia/2015. Fuente: Registro de Cáncer de Murcia. Servicio de Epidemiología de la Dirección General de Salud Pública de la Región de Murcia, 2015.

Mediante el gráfica de puntos se observa en España un aumento en la tendencia del 2,8% anual hasta 1989. A partir de 1994 la mortalidad disminuye de forma significativa (**Grafica 1.7**).

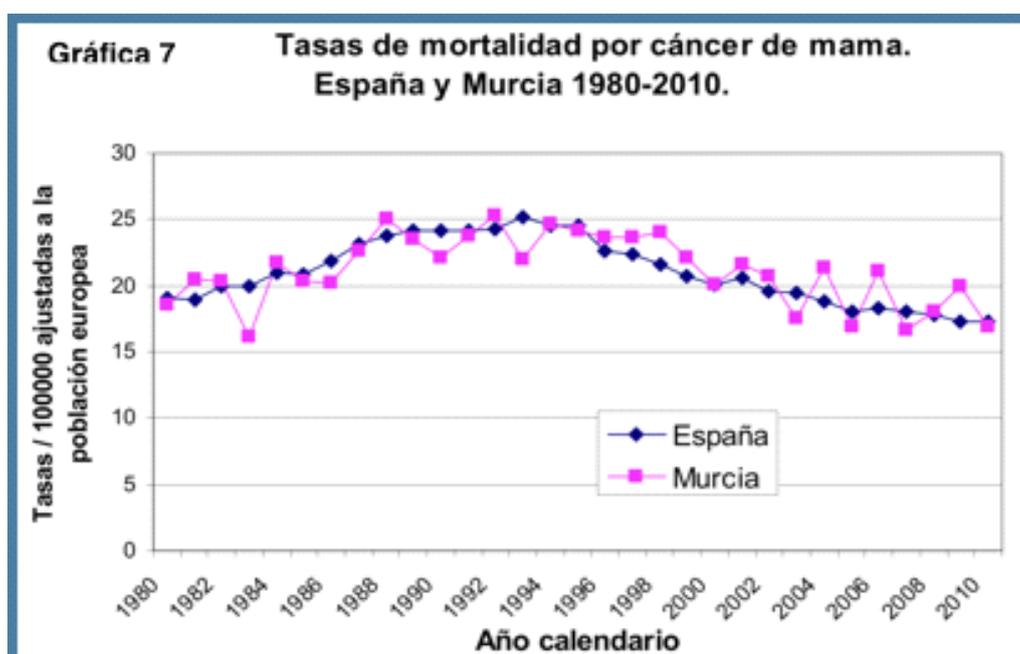


Gráfico 1-7 : tasa de mortalidad por cáncer de mama comparativa España y Murcia. Fuente: Servicio de Epidemiología de la Dirección General de Salud Pública de la Región de Murcia, 2010.

En la región de Murcia, la inversión de la tendencia ascendente a la descendente se observa en 1992, momento a partir del cual disminuye la mortalidad por cáncer de mama un 1,9% anual de forma significativa.

La razón mortalidad/incidencia en porcentaje es del 32%, indicando una diferencia importante entre la incidencia y la mortalidad(11).

En la **gráfica 1.8** se observa que la diferencia entre incidencia y mortalidad aumenta a lo largo del tiempo por disminución de la mortalidad y elevación de la incidencia. La razón mortalidad/incidencia es más elevada al principio (1983) que en el periodo del final (2007), indicando una disminución de la letalidad del cáncer de mama a lo largo del tiempo en la Región de Murcia.

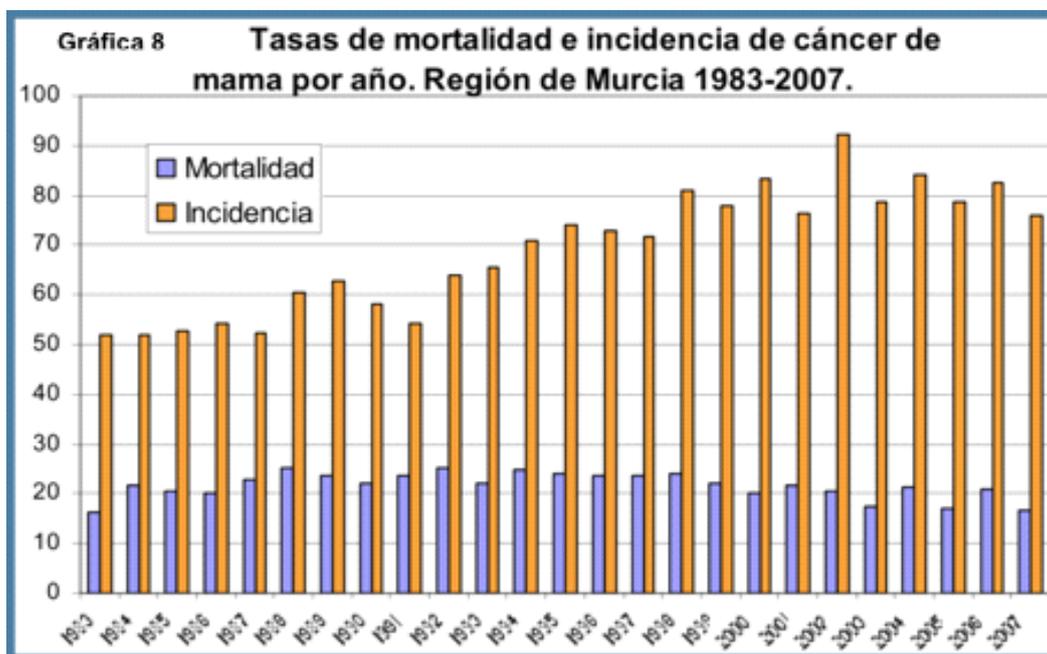


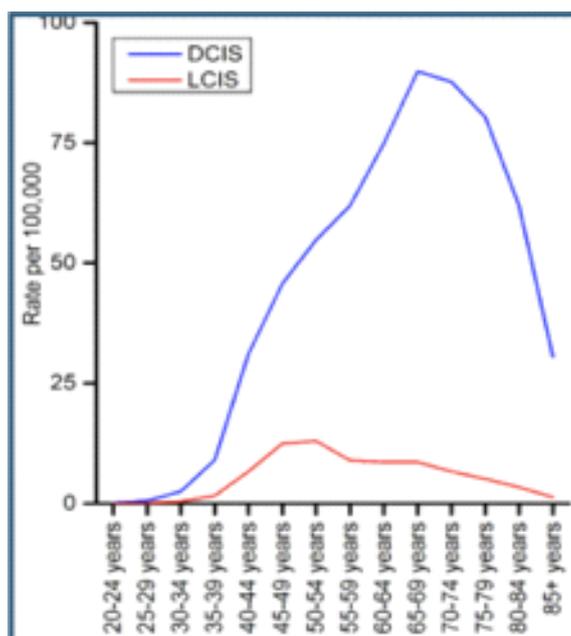
Gráfico 1-8 : tasas de mortalidad e incidencia de cáncer de mama/año - Reg. Murcia. Fuente: Servicio de Epidemiología de la Dirección General de Salud Pública de la Región de Murcia, 2007.

1.3 INCIDENCIA DE CÁNCER DE MAMA.

El cáncer de mama es el tumor que se diagnostica con mucho más frecuencia en mujeres (solamente 1% en hombre), representando un 29% del total de casos de tumores malignos. La diferencia entre el tumor más frecuente en la mujer y el segundo en frecuencia, es de 15 puntos porcentuales. La mitad de los cánceres que se diagnostican en mujeres corresponden por orden de frecuencia a mama, colon, cuerpo de útero y recto.

A partir de los 20 años de edad empiezan a aparecer casos, con tasas muy bajas, que van ascendiendo hasta alcanzar un pico en el grupo de 65-69 años (**Gráfico 1.9, Tabla 1.1**). Cabe destacar en el cáncer de mama que las tasas inician su ascenso en mujeres adultas jóvenes y, a partir de 40 años, se observan tasas superiores a 100 casos por cada 100.000 mujeres.

El 41% de las mujeres diagnosticadas de cáncer de mama en el periodo de 2003-2007 tenían entre 50 y 69 años de edad. La tasa de incidencia de cáncer de mama en la Región de Murcia del periodo 2003 hasta 2007 es de 85 casos por cada 100.000 mujeres. La tasa ajustada a la población europea estándar (PEE) es de 80 y la ajustada a la población mundial estándar (PME) de 60/100.000.



CANCER STATISTICS: BREAST CANCER IN SITU CANCER JOURNAL FOR CLINICIANS 2015, 65: 481-495

Gráfico 1-9 : incidencia de Cánceres in situ x edad Fuente: Cancer statistics: Breast Cancer in situ, Cancer Journal for Clinicians, 2015; 65.

En el periodo 2003 hasta 2007, en la Región de Murcia se han diagnosticado 2827 tumores mamarios invasivos y 156 in situ con una media de 597 casos nuevos cada año, lo que representa aproximadamente, que dos mujeres son diagnosticadas cada día de cáncer de mama en esta Región.

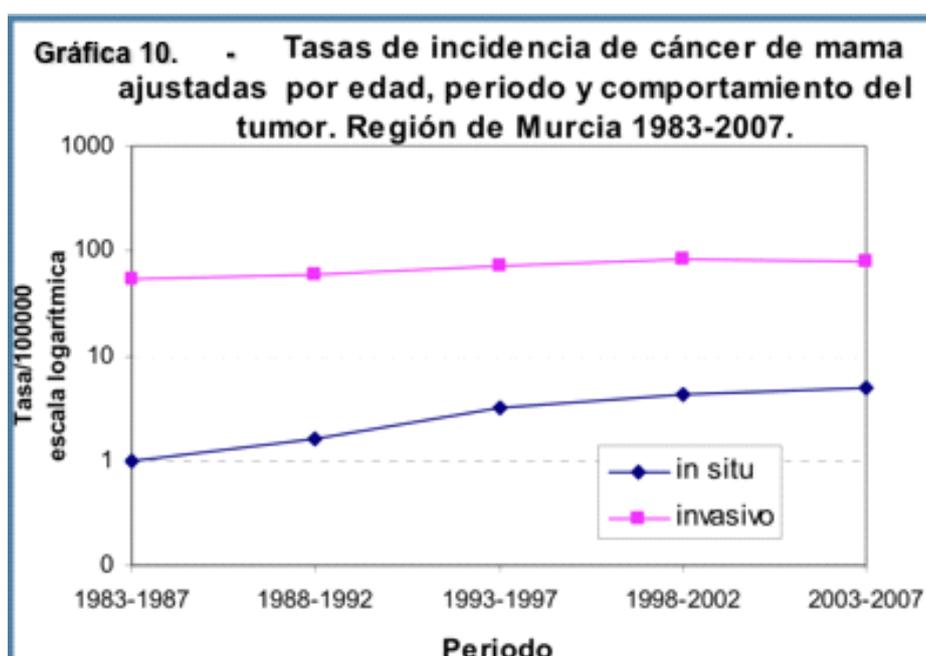


Gráfico 1-10 incidencia de Ca mama ajustada X edad X periodo y comportamiento. RM 1983 – 2007. Fuente: Servicio de Epidemiología de la Dirección General de Salud Pública de la Región de Murcia, 2007.

1.4 TENDENCIA DE INCIDENCIA DE CÁNCER DE MAMA EN LA REGIÓN DE MURCIA.

A lo largo del periodo 1983 hasta 2007 se han diagnosticado en mujeres residentes en la región de Murcia 395 casos de cáncer de mama in situ y 9988 casos de tumor invasivo (**tabla 2, gráfica 10**). Las tasas de cáncer de mama in situ se han multiplicado por 10 desde el inicio del periodo analizado hasta el final, y las de cáncer invasivo han aumentado en un 50%.

Para el grupo de edad de 50 a 64 años el cáncer de mama in situ experimenta el mayor ascenso en incidencia a través de los sucesivos periodos. En los grupos de edad de 0 a 49 años y mayores de 64 también se observa un incremento en las tasas pero menos pronunciado (**Gráfico 1.10, Tabla 1.2**).

Tabla 1-2: casos y tasas de incidencia/100.000 ajustadas por edad (PEE) de Ca mama por periodo y comportamiento. RM 1983 – 2007. Fuente: Servicio de Epidemiología de la Dirección General de Salud Pública de la Región de Murcia, 2007.

Periodo	in situ		invasivo	
	N	Tasa	N	Tasa
1983-1987	10	0,5	1225	52,7
1988-1992	37	1,6	1505	59,9
1993-1997	75	3,1	1933	71,1
1998-2002	117	4,3	2498	82,3
2003-2007	156	4,9	2827	79,9

1.4.1. INVASIVO.

La tendencia más ascendente se observa en el grupo de 50-64 años(11), que incrementan sus tasas de 0,5/100000 en el periodo 1983 hasta1987 a 13,4/100000 en el periodo 2003-2007.

El porcentaje de cambio anual de la tasa de cáncer de mama invasivo en el periodo 1983 hasta 2007 fue 2,1 (IC 95% 1,7; 2,6). El análisis muestra un punto de cambio significativo en el año 2002. La tendencia es ascendente hasta 2002, y a partirde ese momento hasta 2007, se observa una tendencia descendente pero no significativa (Tabla 1.3).

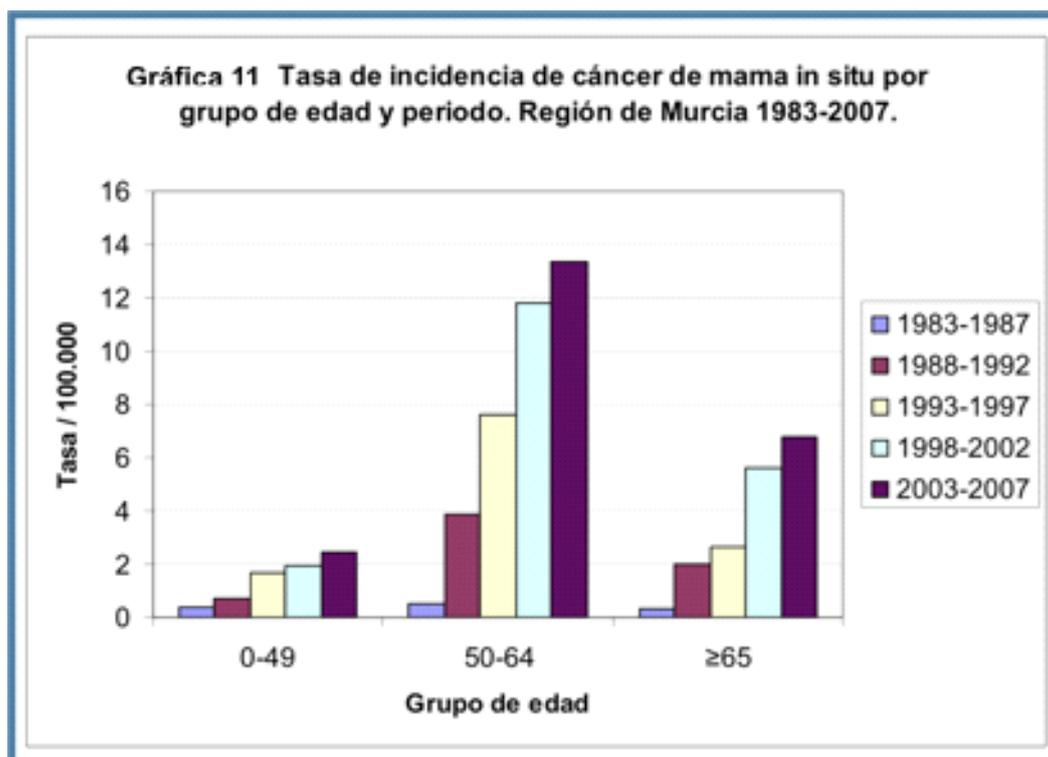


Gráfico 1-11 : incidencia Ca mama in situ en la Región de Murcia X edad (Fuente: Servicio de Epidemiología de la Dirección General de Salud Pública de la Región de Murcia, 2007)

1.4.2. IN SITU.

El porcentaje medio de incremento anual (PCA) de la tasa de cáncer de mama in situ en el periodo 1983-2007 fue 7,8 (IC 95% 5,3; 10,4). **(Gráfico 1.11)** El análisis para detectar puntos de inflexión en las tendencias, mostró un punto de cambio significativo en el año 1995⁽¹¹⁾.

Tabla 1-3: porcentaje de cambio anual (PCA) en incidencia de Ca de mama según comportamiento. RM 1983 - 2007 (Fuente: Servicio de Epidemiología de la Dirección General de Salud Pública de la Región de Murcia, 2007)

Tabla 3 . Porcentaje de cambio anual (PCA) en la incidencia de cáncer de mama según comportamiento. Región de Murcia 1983-2007.			
In situ		Invasivo	
Periodo	PCA (IC)	Periodo	PCA (IC)
1983 - 1995	18,8 (9,1; 29,4)	1983 - 2002	2,9 (2,4; 3,4)
1995 - 2007	3,7 (0,003; 7,6)	2002 - 2007	-2,1 (-4,9; 0,7)

Entre 1983 y 1995 el cáncer in situ aumentó una media del 19% anual y en el periodo 1995-2007 el incremento fue de un 3,7%, mostrándose ambas tendencias ascendentes significativas **(Tablas 1.3, 1.4)**.

Tabla 1-4: tasas de incidencia/100.000 de Ca mama in situ X grupo de edad y periodo. RM 1983 - 2007 (Fuente: Servicio de Epidemiología de la Dirección General de Salud Pública de la Región de Murcia, 2007)

Tabla 4 Tasas de incidencia/100.000 de cáncer de mama in situ por grupo de edad y periodo. Región de Murcia 1983-2007.			
	0-49	50-64	≥65
1983-1987	0,38	0,5	0,32
1988-1992	0,74	3,87	1,98
1993-1997	1,7	7,59	2,67
1998-2002	1,95	11,81	5,62
2003-2007	2,42	13,36	6,8

1.5 FACTORES DE RIESGO.

1.5.1. GENETICOS Y FAMILIARES.

1.5.1.A. Cáncer de mama esporádico.

Es el caso de 70% de todos los casos de cáncer de mama⁽¹³⁾ (CM) conocidos. Son los que se desarrollan en una persona que no tiene ningún caso de cáncer de mama en 2 generaciones anteriores.

1.5.1.B. Cáncer de mama familiar.

En relación al cáncer de mama familiar, este tiene una incidencia del 20 al 30 % de todos los casos de cáncer de mama. Se caracteriza por estar presente en uno o más individuos de la misma familia en 1º o 2º grado. El cáncer de mama familiar no está ligado a mutación genética.

1.5.1.C. Cáncer de mama hereditario.

Está presente en un 5-10% de todos los casos de cáncer de mama. Tiene una carga genética autosómica dominante como característica de los antecedentes de familiares con cáncer de mama u otros órganos, como colón y ovarios. Pueden ser bilaterales con debut en edades tempranas. Pueden presentar genes para mutaciones BRCA 1 y BRCA2.

1.5.2. SEXUALES Y HORMONALES(13)

Sexo: CM se presentan en 99% de las veces en el sexo femenino.

Edad: va en aumento durante los años de actividad de las hormonas sexuales.

Ciclo Menstrual: es más frecuente en mujeres con ciclos menstruales cortos, menarquia precoz y menopausia tardía.

Paridad: es más frecuente cuando no se tiene hijos o cuando se han tenido después de los 35 años de edad.

Lactancia: existen indicios de que una lactancia de más de 6 meses puede actuar como protector frente al CM.

Hormonas Exógenas: aumentan en un 35-40 % el riesgo de padecer de CM cuando se usa terapia hormonal substitutiva por más de 5 años. En cuanto a los anticonceptivos, hasta el momento no se ha demostrado su relación con el CM.

1.5.3. DIETÉTICOS.

Son muchos los trabajos que intentan establecer una relación entre la dieta (grasa, fibras, soja, carne, lácteos, frutas y vegetales) y el cáncer de mama. En un reciente metaanálisis en el cual se ha estudiado la relación entre grasa animal y cáncer de mama en 20.000 casos de cáncer de mama, se concluyó que no existe asociación entre dichos alimentos y el cáncer de mama(244). Un resultado similar fue encontrado entre mujeres menopáusicas que redujeron sus dietas en grasas, no reduciendo así la incidencia del cáncer de mama.

En un estudio de la Salud de las Enfermeras, demostró que dietas ricas en grasas durante la adolescencia estaban asociadas a un aumento moderado en el riesgo de cáncer de mama en la premenopausia(245). En principio se pensaba que el consumo de soja podría disminuir el riesgo de cáncer de mama debido a que las mujeres asiáticas que consumen dieta rica en soja, tienen un riesgo menor de cáncer de mama. En un metaanálisis que relaciona el consumo de soja y cáncer de mama en mujeres,(246) que seguían consumiendo altas cantidades de soja, presentaban una asociación inversamente proporcional al consumo de soja y cáncer de mama cuando comparadas a mujeres occidentales que también consumían soja, siendo que en estas, el

índice de riesgo de cáncer de mama seguía igual a las occidentales de no consumían soja. Como conclusión, el beneficio está en la edad temprana en que se empieza el consumo de soja. Existen también algunos trabajos en que evidencian que el consumo de frutas y vegetales pueden reducir el riesgo de cáncer de mama con receptores hormonales negativos(247). Lo que es indiscutible es que pacientes con IMC alto y bebedoras de bebidas alcohólicas, tienen un riesgo más elevado para el cáncer de mama(248).

1.5.4. FACTORES AMBIENTALES.

La irradiación ionizante, el tabaco y el estatus social elevado aumentan el riesgo de CM.

Radiación: la relación entre la exposición a la radiación y el cáncer de mama fue demostrada en estudios con supervivientes de las explosiones de las bombas atómicas y mujeres que recibieron terapias con altas dosis de radiación en tórax, particularmente aquellas de poca edad. Puede ser debido a que el tejido mamario es más susceptible a la carcinogénesis cuando no está completamente diferenciado, lo cual ocurre en la primera infancia(158, 159, 160).

Niñas y mujeres tratadas con altas dosis de radiación torácica entre los 10 y 30 años de edad, como ocurre por ejemplo en el tratamiento del linfoma de Hodgkin, tienen un riesgo aumentado que se eleva hasta 8 años después de la RT manteniéndose elevado incluso 25 años o más(159).

Tabaco: estudios actuales demuestran que en mujeres fumadoras existe un ligero aumento en el riesgo de desarrollar cáncer de mama, sobre todo si es fumadora por un periodo prolongado, como también si el inicio de esta actividad con el tabaco ha sido antes del primer embarazo. La American Cancer Society (2014) encontró un aumento en el riesgo de un 21% entre estas mujeres que fumaban antes del primer embarazo en relación a aquellas que nunca fumaron(118).

1.5.5. ENFERMEDADES BENIGNAS DE LA MAMA.

Las lesiones mamarias benignas pueden ser clasificadas en tres grupos principales en relación al riesgo de desarrollo de cáncer de mama.

La clasificación según **Dupont y Pages** es: lesiones no proliferativas, lesiones proliferativas sin atipia y lesiones proliferativas con atipia^(30,252). Esta diferenciación suele basarse en criterios patológicos de proliferación celular y la presencia de atipia. Su importancia clínica radica en el riesgo asociado de cáncer de mama en cada grupo. Las lesiones benignas no proliferativas de la mama no incrementan el riesgo de cáncer mamario, o lo incrementan de forma muy leve. Las lesiones proliferativas benignas sin atipia tienen un incremento del riesgo moderado. Las lesiones con atipia se asocian con un riesgo mayor.

Enfermedades no proliferativas: metaplasia apocrina, quistes, ectasia ductal, fibroadenoma pequeño sin otras manifestaciones como microcalcificaciones o irregularidades e hiperplasia ductal leve, son ejemplos de lesiones que prácticamente no añaden riesgos (**RR: 1,0-1,1**).

Lesiones proliferativas benignas sin atipias: papiloma intraductal, hiperplasia moderada, cicatriz radial y adenosis esclerosante, son lesiones que pueden elevar el riesgo relativamente (**RR: 1,5-2,0**).

Enfermedades proliferativas con atipias: hiperplasia ductal con atipias e hiperplasia lobulillar con atipia. Estas lesiones incrementan el riesgo significativamente (**RR: 4,5-5,0**).

Enfermedades no proliferativas: Metaplasia apocrina, quistes, ectasia ductal, fibroadenoma pequeños sin otras manifestaciones como microcalcificaciones o irregularidades e hiperplasia ductal leve, son ejemplos de lesiones que prácticamente no añaden riesgos (**RR: 1,0 - 1,1**).

Lesiones proliferativas benignas sin atipias: Papiloma intraductal, hiperplasia moderada, cicatriz radial y adenosis esclerosante, son lesiones que pueden elevar el riesgo relativo (**RR: 1,5 - 2,0**).

Enfermedades Proliferativas con atipias: Hiperplasia ductal con atipias y hiperplasia lobulillar con atipia. Esas lesiones incrementan el riesgo significativamente (**RR: 4,5 - 5,0**).

1.5.6. ANTECEDENTES ONCOLÓGICOS.

Los antecedentes personales de cáncer de mama aumentan el riesgo a padecer un segundo cáncer. Es crucial recordar que el factor más importante del riesgo es la mama tras un tratamiento conservador, donde existen 5 veces más riesgo de una segunda neoplasia, como también es la mama restante tras una mastectomía, donde a lo largo de la vida de la paciente puede aparecer otro tumor con una probabilidad de 2 %-7%.

Por lo tanto, el factor de riesgo más destacado entre todos para sufrir un cáncer de mama, es haber tenido anteriormente un cáncer de mama.

1.5.7. ACTIVIDAD FÍSICA.

Hay evidencias que sugieren que las mujeres que hacen actividad física regular tienen de un 10% a 25% menos el riesgo de padecer cáncer de mama, en comparación a las mujeres que llevan una vida sedentaria. También existe una fuerte evidencia para las mujeres en menopausia que las mujeres en la premenopausia^(241,242). La American Cancer Society ha publicado un trabajo con más de 73.000 mujeres menopaúsicas, concluyendo una disminución del riesgo de cáncer de mama en un 14% de las mujeres que relataron caminar al menos 7

horas por semana, en comparación con las demás, que caminaban 3 horas o menos por semana. El trabajo demostró que los beneficios(243) de una actividad física persistente conocidos, como la mejoría de la masa corporal, hormonal o del balance energético, disminuía el riesgo de cáncer de mama en la menopausia.

1.6. CARACTERÍSTICAS DEL CARCINOMA NO INVASIVO (IN SITU).

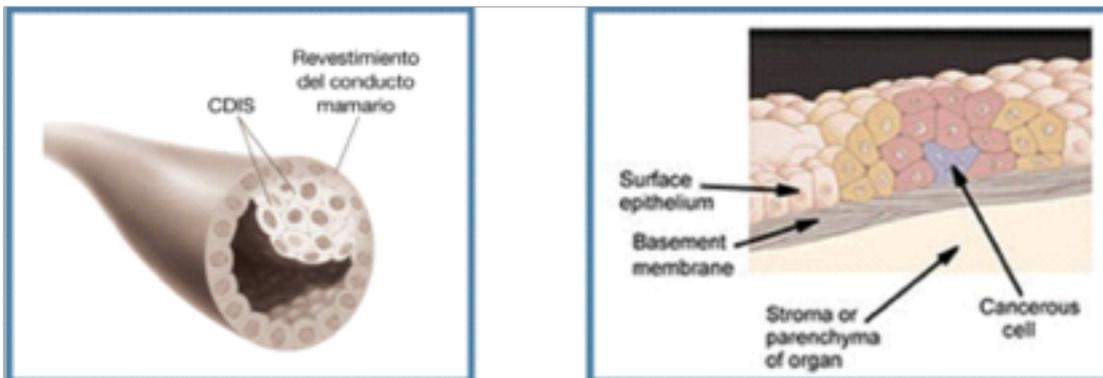


Figura 1-5 : ducto mamario con CDIS. Membrana basal preservada

El término Carcinoma Ductal in situ - CDIS fue usado por primera vez en 1932 por Broder(13). El CDIS forma parte de un grupo de lesiones heterogéneas con comportamientos clínicos diferentes. Está caracterizado por desarrollar células neoplásicas en los ductos mamarios y hace referencia a la lesión con células neoplásicas sin que estas infiltran en la membrana basal de los ductos mamarios (Wellings and Jensen)(14). El carcinoma intraductal anteriormente se consideraba una lesión rara. Con el aumento del uso de la mamografía y una mejor resolución, ha sido posible detectar las lesiones precoces y pequeñas que a día de hoy suponen aproximadamente un 20% de los carcinomas de mama (15). Este carcinoma está constituido por una población maligna de células que carecen de la capacidad de invadir a través de la membrana basal y que, por lo tanto, son incapaces de producir metástasis.

El CDIS es un tumor de mama no invasivo que se instala en los ductos mamarios. Es una proliferación anormal de células epiteliales. El término In situ se refiere que este tumor no invade la membrana basal, es decir, permanecen en las células de la pared de los ductos mamarios. Una vez diagnosticado el CDIS, se trata, por lo que no se conoce completamente la evolución natural de esta enfermedad. La poca información que se posee acerca del desarrollo natural del carcinoma ductal in situ viene de una serie de casos diagnosticados inicialmente como benignos tras una biopsia. Estos estudios sugieren que de un 14% hasta un 53% de los CDIS pueden evolucionar a un cáncer invasivo en un periodo mínimo de 10 años. Hoy se conoce que el 30% de los casos de carcinoma ductal in situ tienen algún componente de microinvasor(16). Hasta un 38,7% de todos los casos inicialmente diagnosticados como CDIS, tras el estudio de la pieza quirúrgica, fueron reclasificados en carcinomas invasores(17, 18).

1.6.1. ESTUDIO HISTOPATOLÓGICO.

Cuando se considera una mamografía sospechosa, se realiza una biopsia de las microcalcificaciones que se presentan en los grupos de más de cinco. En el caso que el área anormal sea extensa, se deben tomar múltiples cortes de varias áreas para aumentar la posibilidad de detectar si hay un tumor invasor simultáneamente.

Las biopsias se pueden guiar con esterotaxia, ecografía o con marcación con arpón. El fragmento extirpado mediante biopsia(18) con aguja cortante (también conocida como biopsia tru-cut) o marcado con arpón se somete a control radiológico con el fin de confirmar la presencia de las microcalcificaciones. En estos fragmentos, se realiza el mayor número posible de secciones histológicas. Cuando se utilizan agujas de 11 pulgadas o más, se realizan biopsias guiadas para reducir el riesgo de no diagnosticar un carcinoma invasivo. Por su parte, la punción con aguja fina no es una prueba fiable para el diagnóstico de carcinoma ductal in situ, ya que no se puede discriminar si se trata de un carcinoma in situ o de uno invasivo(19). La mayoría

de los centros del mundo no recomienda la biopsia por congelación en el carcinoma ductal in situ debido a la distorsión celular que se genera.

El material extirpado se debe manejar con mucho cuidado desde el momento de la extracción hasta que llegue al laboratorio de patología.

El tejido obtenido no debe permanecer mucho tiempo en el quirófano, se debe colocar inmediatamente en formol a 10% y rotularlo con el nombre y el número de identificación de la paciente. Se debe enviar inmediatamente al laboratorio de patología(19). Las biopsias tomadas mediante arpón y las tomadas con aguja cortante se someten a control radiológico antes de enviar el tejido al laboratorio de patología. Cuando se consigue una muestra a través de una toma abierta, es importante que el cirujano marque la cara anterior, posterior, medial, lateral, cefálica o superior, y caudal o inferior. Cada institución puede tener un convenio de marcación en coordinación con los equipos quirúrgicos y de patología(19). Los bordes se deben incidir con bisturí frío porque el calor del electro-bisturí puede alterar los márgenes.

Una vez que se reciben las muestras en el laboratorio de patología, los bordes o caras de la muestra se colorean con diferentes tintes, lo cual permite definir los márgenes. En muchas ocasiones, la superficie de los bordes no es uniforme, sino irregular, y si tiene hendiduras, el tinte puede penetrarlas, lo que dificulta la interpretación de los márgenes. Macroscópicamente, el tejido puede presentar zonas blanquecinas debido a depósitos de microcalcificaciones. El objetivo principal del estudio histopatológico es determinar si se trata de un carcinoma ductal in situ o de un carcinoma invasor (20).

Clasificación histopatológica de la neoplasia:

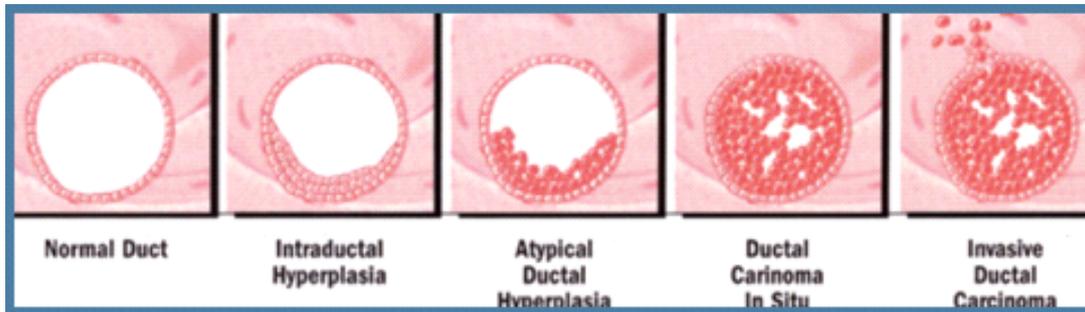


Figura 1-6 : evolución de un ducto normal hasta carcinoma invasivo

Histológicamente, el carcinoma ductal in situ se caracteriza por una proliferación de células neoplásicas en el epitelio ductal y confinadas a la membrana basal, de forma que no invaden el parénquima normal. El examen microscópico demuestra que el carcinoma ductal in situ se localiza en un solo segmento con progresión hacia el pezón⁽²¹⁾, si es unicéntrico, multifocal y segmentario (**Figura 1.7**). Cuando observamos multifocalidad, esta debida a que hay comunicación de un segmento al otro. En el carcinoma in situ de alto grado⁽²²⁾ las lesiones tienden a ser continuas, sin espacios o lechos mayores de 5 mm, a diferencia de las lesiones de grado bajo e intermedio, las cuales tienen un crecimiento discontinuo, con lechos o espacios hasta de más de 1 mm entre los focos del tumor.

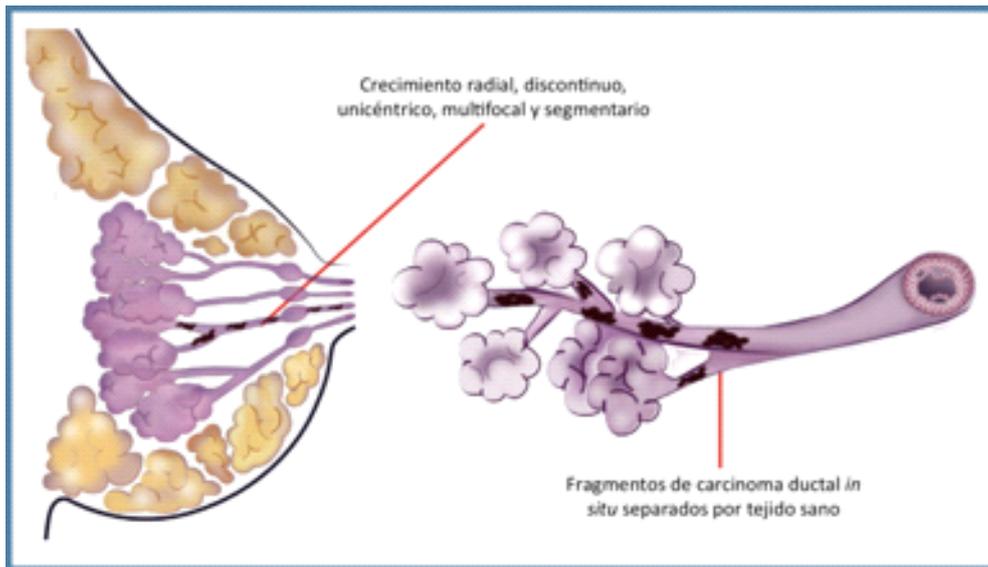


Figura 1-7 : ejemplo de CDIS unicéntrico, multifocal y segmentario

La obtención de los márgenes adecuados desde el punto de vista microscópico puede ser difícil debido al crecimiento discontinuo de los focos de carcinoma in situ^(23,24) entre los fragmentos de epitelio sano, principalmente en el carcinoma de bajo grado, que se difunde en el tejido. El electrocauterio dificulta la lectura de los márgenes dado que la electricidad y el calor alteran la morfología, alargando los núcleos celulares, especialmente en zonas de fibrosis. Otro aspecto a tener cuenta es la dificultad para valorar la tridimensionalidad del carcinoma, puesto que en las placas histológicas se valoran únicamente dos dimensiones. Para evaluar la tridimensionalidad se realizan cortes cada 3 mm y se evalúan los cortes que tienen carcinoma ductal in situ. En cuanto al tamaño, se determina midiendo la distancia mayor desde el borde de la lesión hasta el borde sano.

Subtipos histológicos del DCIS⁽²⁵⁾ (Figura 1.8)

- 1 - Comedocarcinoma
- 2 - Sólido
- 3 - Cribiforme
- 4 - Papilar
- 5 - Micropapilar
- 6- Características de los subtipos y patrones histológicos menos frecuentes.

1.6.1.A. Comedocarcinoma: el carcinoma ductal in situ tipo comedo se caracteriza por tener grupos de ductos de paredes gruesas que, cuando se comprimen, exudan material necrótico. Además, se caracteriza por la presencia de células pleomórficas atípicas abundantes que presentan necrosis intraluminal (apoptósicas y oncóticas asociadas con necrosis intraluminal, frecuentemente con microcalcificaciones; estas últimas se observan por radiología). La evaluación macroscópica demuestra crecimiento tisular que puede secretar material espeso y blanco-amarillento. Su aspecto es similar a la necrosis en mastitis. El carcinoma ductal in situ tipo comedo parece ser un tumor más agresivo que los demás subtipos y se relaciona con una probabilidad mayor de carcinoma ductal infiltrativo.

Cuando se diagnostica esta lesión, se debe descartar invasión. Además, las lesiones de tipo comedocarcinoma(25, 26) tienen alta tasa de proliferación, tendencia a la microinfiltración y HER2 positivo. El tipo comedocarcinoma está presente en 32-78% de todos CDIS. Las calcificaciones son frecuentes, muy típicas, así como en la fibrosis periductal (**Figura 8**).

1.6.1.B. Papilar: este tipo está presente entre un 6-24% de los CDIS. Se observa una proliferación celular con núcleos uniformes y monótonos. Los septos fibrovasculares son características propias. Presencia de papilas con centro fibrovascular y ramificaciones secundarias y terciarias entre una población celular dimórfica.

1.6.1.C. Cribiforme: este carcinoma ductal in situ se caracteriza por una proliferación central intraductal conectada al ducto periférico, en la que el lumen es redondo y rígido. Está rodeado por células cuboides, dando el aspecto de radios de bicicleta. La proliferación intraductal tiene el patrón fenestrado con presencia de microlúmenes. Las células tienen escasa atipia nuclear y rara vez se presenta un grado nuclear alto. Los núcleos con atipias son mínimos. Este tipo está presente en un 7-21% de todos los CDIS.

1.6.1.D. Sólidos: el carcinoma ductal in situ tipo sólido se caracteriza por una proliferación compacta que llena casi todo el ducto. En general tiene un grado nuclear bajo o intermedio. El citoplasma puede ser claro, granular o eosinófilo. En ocasiones se observan pequeños focos de necrosis y calcificaciones. Están presentes entre un 11-15% de los CDIS. En este tipo, el citoplasma es claro, granular, eosinofílico o apocrino. Suele coexistir con el tipo comedo.

1.6.1.E. Micropapilar: el carcinoma ductal in situ tipo micro papilar tiene papilas regulares que sobresalen en el lumen ductal. Normalmente no se observan secreciones, microcalcificaciones. Suele tener un grado nuclear bajo y una tasa baja de mitosis. Está presente en 11-14% de los CDIS. Está caracterizado por las papilas que protruyen hacia la luz del conducto en una distribución regular. La luz de los conductos pueden contener mucina o calcificaciones.

Características de otros subtipos: existen otros patrones histológicos menos frecuentes como el clinging, claro, apocrino, quístico secretorio y anillo de sello, entre otros, que usualmente están mezclados con los patrones histológicos característicos descritos anteriormente. Se ha de resaltar que algunas características de los tipos presentados, como el tipo sólido y cribiforme, rara vez son multicéntricos o microinvasores. Los micropapilares son usualmente multicéntrico, pero no microinvasor. Por último, el subtipo comedo se caracteriza por tener un mayor tamaño, mayor grado nuclear, mayor incidencia de multicentricidad, como en el caso de microinvasión, mayor índice de recurrencia y menor intervalo libre de enfermedad (**Figura. 1.9**).

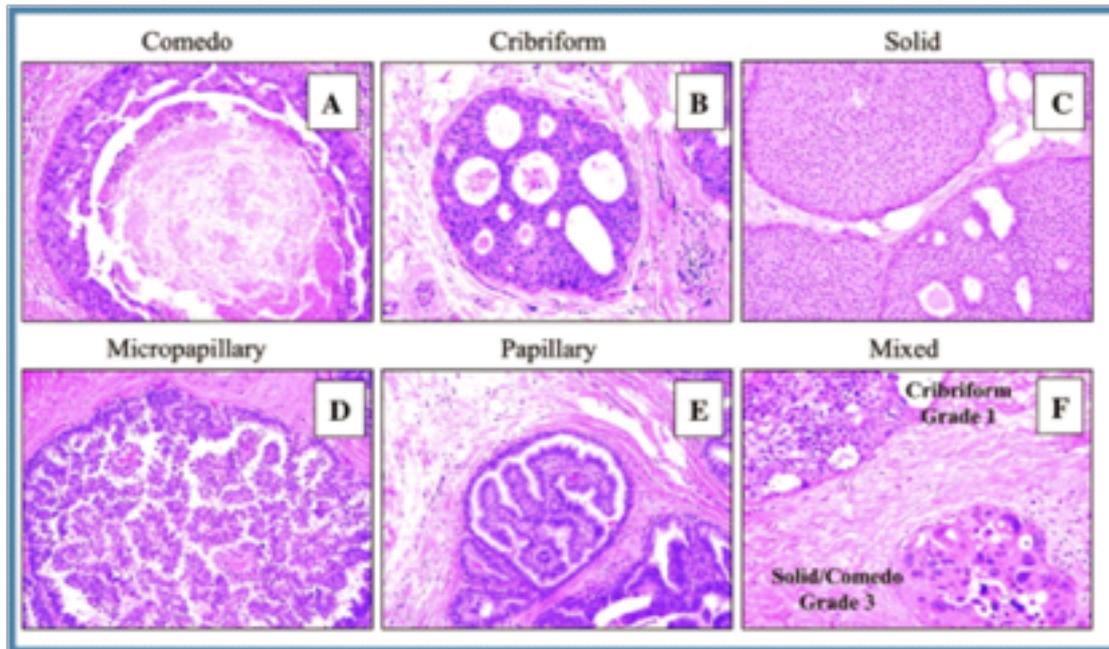


Figura 1-8 : imágenes microscópicas (80x) de los subtipos histológicos del CDIS. Fuente: webpathology.com.

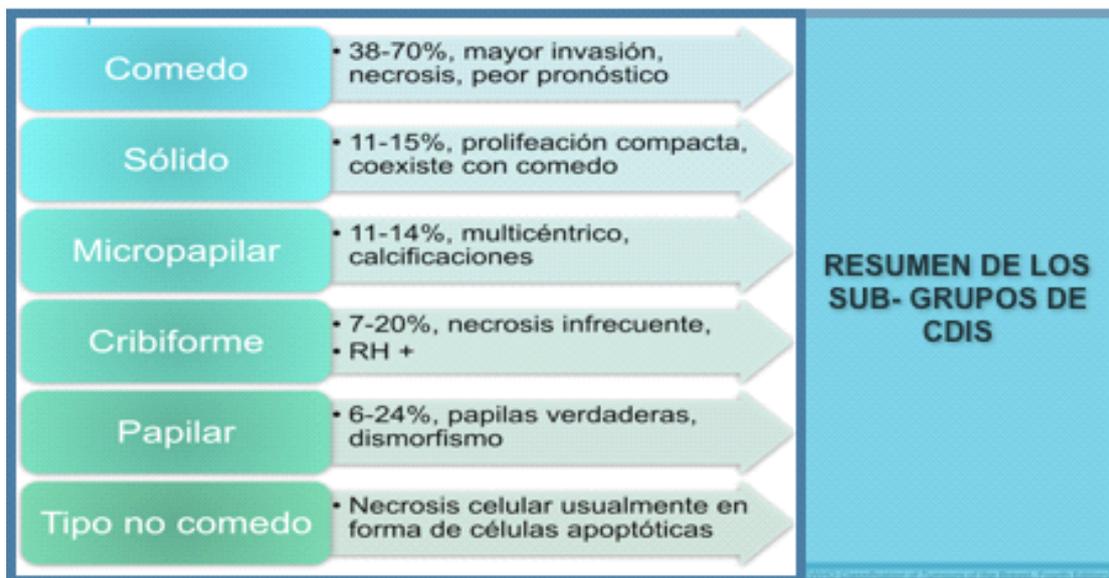


Figura 1-9 : resumen de los sub grupos del CDIS y sus características. Fuente: WHO Classification of Tumours of the Breast. Fourth Edition, 2014.

1.6.2. PERFIL INMUNOHISTOQUÍMICO.

Por regla general, casi todos los casos de carcinoma ductal⁽²⁷⁾ in situ expresan E-cadherina, no expresan p120 citoplasmática y pueden perder la

expresión de una o varias citoqueratinas de alto peso molecular, entre ellas. En ocasiones, el carcinoma ductal in situ tiene perfiles inmunohistoquímicos similares al carcinoma ductal invasivo, de ahí que ambos se pueden diferenciar en fenotipo luminal A, luminal B, positivo para HER2 o inclasificable (**Tabla 1.5**). Lo expuesto anteriormente se realiza en base en la expresión tisular de receptores de estrógenos, receptores de progesterona, HER2 y citoqueratinas 5/6 (CK 5/6). Estas similitudes favorecen que el carcinoma ductal in situ se considere un precursor del carcinoma ductal invasivo. Como se ha mencionado antes, existen diferencias en la expresión génica, el grado nuclear y el comportamiento clínico de cada subtipo fenotípico, de ahí que su diferenciación sea de gran importancia.

Tabla 1-5 : expresión inmunohistoquímica de cada subtipo fenotípico de CDIS

Fenotipo	Receptores de estrógeno	Receptores de progesterona	HER2	Citoqueratinas 5/6
Luminal A	Positivos	Positivos o negativos	Negativo	Positivas
Luminal B	Positivos	Positivos o negativos	Positivo	Positivas
Con expresión de HER2	Negativos	Negativos	Positivo	Positivas
Similar al fenotipo basal	Negativos	Negativos	Negativo	Positivas
No clasificable	Negativos	Negativos	Negativo	Negativas

En cuanto a HER2⁽²⁸⁾ es una glicoproteína con actividad tirosinaquinasa y se expresa de forma variable en el cáncer de mama, tanto en los carcinomas in situ como en los invasivos. Su expresión se relaciona con mayor probabilidad de desenlaces clínicos adversos, como recurrencia de la neoplasia o muerte. Se recomienda su evaluación en el carcinoma ductal in situ.

La evaluación de la expresión de los receptores de estrógeno y progesterona cobra especial interés al ser predictores de respuesta a la terapia hormonal, entre ellas el tamoxifeno, por lo que es importante la estandarización de los procedimientos de inmunohistoquímica, incluyendo los aspectos metodológicos y los puntos de corte para definir una muestra como positiva.

1.7. COMPORTAMIENTO BIOLÓGICO DEL CDIS.

Se dividen en alto grado nuclear, bajo grado y grado intermedio (**Figura 1.10**).

El de bajo grado nuclear se caracteriza (**Tabla 1.6**) por la proliferación de células monótonas con un núcleo redondo u oval, cromatina uniforme, nucleolo ausente y escasas mitosis (raras). El CDIS de alto grado nuclear tiene la proliferación de células de mayor tamaño (2,5 veces). Tiene, además, núcleos pleomórficos, cromatina burda, nucleolos múltiples y prominentes, como también mitosis numerosas. Estas características (**Figura 1.11**) de alto, bajo y grado Intermedio son importantes, ya que se sabe que el 66% de los pacientes con grado bajo(28) o Intermedio tienen enfermedad multifocal con distancia mayor de 1 cm entre los focos tumorales. Los CDIS de alto grado suelen ser discontinuos con huecos no mayores de 5 mm. Los de alto grado se asocian con tumor microinvasor oculto.

Tabla 1-6: características morfológicas de los subtipos de CDIS según el grado nuclear. Tomado y modificado de Brown y colaboradores.

Característica histológica	Grado bajo	Grado intermedio	Grado alto
Pleomorfismo celular	Población monótona	Población intermedia	Población muy pleomórfica
Tamaño del núcleo	Entre 1,5 y 2,0 veces el tamaño de un eritrocito o del núcleo de una célula epitelial ductal normal	Entre 2,0 y 2,5 veces el tamaño de un eritrocito o del núcleo de una célula epitelial ductal normal	Más de 2,5 veces el tamaño de un eritrocito o del núcleo de una célula epitelial ductal normal
Patrón de cromatina	Generalmente difuso, finamente dispersa	Intermedia	Usualmente vesicular, distribución regular de la cromatina
Nucleolo	Ocasional	Intermedio	Prominente, generalmente múltiples
Presencia de mitosis	Ocasionales	En cantidad intermedia	Pueden ser frecuentes
Necrosis	Ausente	Variable	Presente
Polaridad celular	Presente, hacia los espacios luminales	En algunas células	Ausente, no se polarizan hacia los espacios luminales
Patrones histológicos frecuentemente asociados	Cribiforme y micropapilar	Cribiforme, sólido y micropapilar	Comedo

La identificación de los CDIS de bajo riesgo de recurrencia puede permitir un tratamiento menos agresivo, pero por ahora esta idea no está totalmente aceptada. Investigaciones que han buscado diferencias en los

CDIS entre mujeres en menopausia y no menopaúsicas no revelan diferencias significativas.

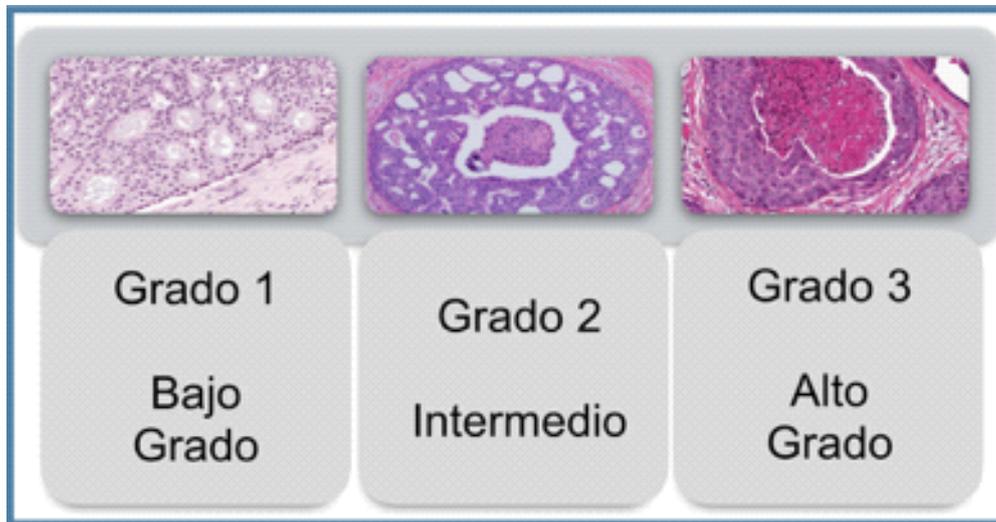


Figura 1-10 : comportamiento biológico del CDIS

Cuando se hace un diagnóstico de CDIS, es inmediatamente tratado. Por este motivo, no se entiende completamente la historia y evolución natural de la enfermedad. La poca información de que se dispone del desarrollo natural del carcinoma ducal in situ viene de una serie de casos diagnosticados inicialmente como benignos tras una biopsia. Estos estudios sugieren que del 14-53% de DCIS pueden evolucionar a un cáncer invasivo⁽²⁹⁾ en un periodo mínimo de 10 años (**Tabla1.7**).

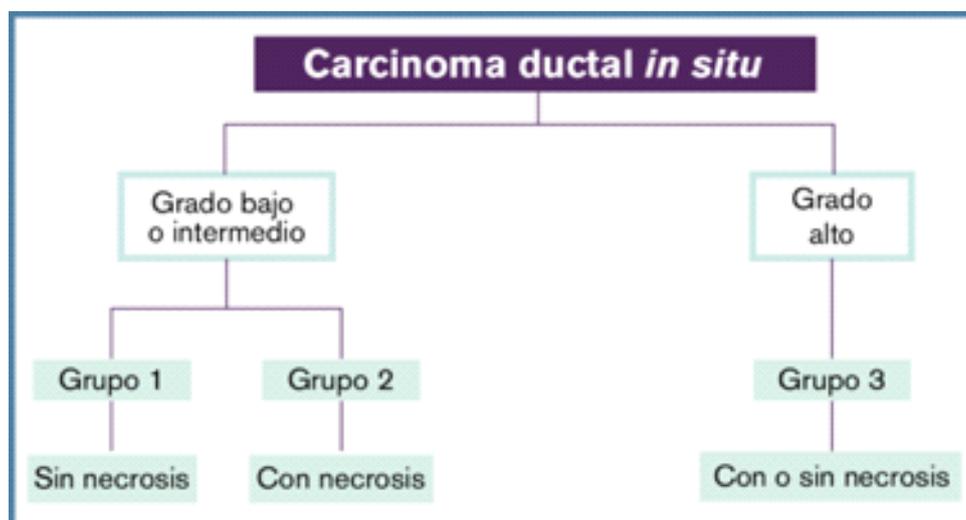


Figura 1-11 : resumen - Clasificación histopatológica del CDIS con base en el grado nuclear

Con excepción del comedocarcinoma donde las lesiones son habitualmente ocultas a la clínica y se detectan como hallazgo casual en mamografías o por biopsias de mama (**Figura 1.12**). El comedocarcinoma se caracteriza por células de alto grado de malignidad de proliferación rápida. Se piensa que fundamentalmente el comedocarcinoma, siendo de los con menos probabilidad tiene de entre los subtipos restantes, es precursor del cáncer infiltrante (**Tabla 1.7**).

El carcinoma intraductal es un claro precursor del carcinoma(30) invasivo, aunque los pasos iniciales de los caminos que llevan a la tumorigénesis mamaria todavía no están definidos. Parece ser que prácticamente todos los cánceres de mama invasivos proceden de un carcinoma intraductal.

La presencia de cambios cromosómicos compartidos tanto en el carcinoma intraductal como en el tejido maligno adyacente invasivo demuestra su relación clonal evolutiva. Existen múltiples diferencias entre el tejido normal, las lesiones benignas y el carcinoma intraductal. En el CDIS (**Tabla 1.7**) tienen lugar desbalances cromosómicos, con pérdida o ganancia de múltiples loci, a medida que las lesiones hiperplásicas progresan hacia la invasividad.

Tabla 1-7 - Vías oncogénicas en CDIS- Fuente: Journal of National Cancer Institute Monographs, N° 41, 2010

Grado	Alteraciones citogenéticas	Datos histopatológicos	Evolución	
Bajo grado	Patrón simple de alteraciones genómicas Pérdida 16q Ganancias 1q	Húcleos pequeños grado I Ausencia de necrosis Receptores hormonales positivos	Periodo largo de tiempo 10 a 20 años →	Carcinoma invasor bien diferenciado
Alto grado	Patrón complejo de alteraciones genómicas Pérdidas 16q, 11q, 14q, 8p, 13q y 18q Ganancias 1q, 17q, 8q, 20q y 5p Amplificaciones 17q12, 17q22-24, 6q22, 8q22, 11q13 y 20q13	Grado nuclear alto Presencia de comedo-necrosis Receptores hormonales negativos, HER-2 neu positivo	Periodo corto de tiempo 2 a 5 años →	Carcinoma invasor poco diferenciado

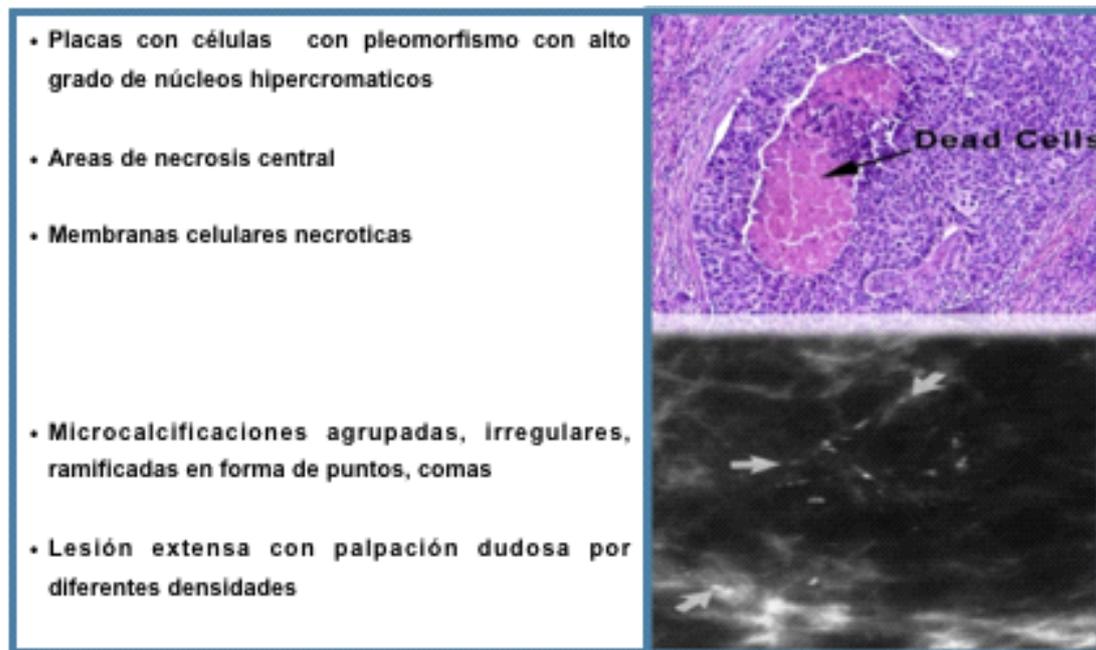


Figura 1-12 : comedocarcinoma y su correlación entre hallazgos radiológicos y anatomopatológicos (40 x). Fuente: Jackson Memorial Hospital, MI, USA.

La pérdida de heterocigosidad se aprecia en un 70% de los tumores intraductales de alto grado comparado con un 35% de hiperplasias con atipia. Se han identificado marcadores moleculares relacionados con la tumorigénesis mamaria(30). El receptor de estrógenos está expresado en un 70% de los carcinomas intraductales; el protooncogén Her2/neu, en el 50%, pero no en las hiperplasias atípicas o en el tejido normal(30, 31). El gen supresor de tumores p-53 está mutado hasta en el 25% de los casos; muy raramente se encuentra mutado en tejido normal o en lesiones benignas.

La frecuencia con la que estos marcadores moleculares están expresados, en general, refleja su traducción ulterior en carcinomas invasivos. Los cambios más dramáticos en los patrones de expresión génica ocurren durante la transición del tejido normal al carcinoma intraductal, mientras que el perfil de expresión génica(32) del carcinoma intraductal es muy similar al del carcinoma invasivo. La historia natural de los carcinomas intraductales de grado bajo y medio (**Tabla 1.7**) sin tratamiento, da lugar a los 10 años hasta 60% de los casos un diagnóstico de cáncer invasivo normalmente bien diferenciado, al contrario que los de alto grado, que evolucionan hacia un

carcinoma invasor poco diferenciado en un periodo de 2 a 5 años. Aún así, no está de todo clara la historia natural de los carcinomas ductales in situ, porque en general se resecan quirúrgicamente y por lo tanto el seguimiento de dicha lesión se pierde.

1.8 DIAGNOSTICO.

1.8.1. MAMOGRAFÍA.

El cáncer de mama muestra una tendencia ascendente en los últimos 30 años. Esta tendencia es aún más evidente cuando se analiza por separado el carcinoma in situ. Este parece ser más continuo y progresivo, sobre todo desde la introducción del screening mamográfico y el uso de equipos de alta definición. De los cánceres de mama diagnosticados por la mamografía, hasta un 20 - 30% corresponde a carcinoma intraductal in situ^(33, 34).

La habilidad del radiólogo para percibir anomalías en el epitelio ductal está relacionada con la detección de calcificaciones, el mejor signo indirecto. El carcinoma in situ sin calcificaciones puede no ser detectado por mamografías, o bien la extensión de la enfermedad puede ser desestimada. El hallazgo más común hallazgo de CDIS en la mamografía es la presencia de microcalcificaciones⁽³⁴⁾. Esas microcalcificaciones (**Figura 1.13**) pueden presentarse de diferentes tipos, como se muestra en la secuencia. Además de las estas, también se valora, en caso de que existan, distorsiones del parénquima, presencia de nódulos o masas y sus respectivas características. También la presencia de quistes, retracciones de los tejidos mamarios, diferentes densidades en diferentes estructuras mamarias y la presencia de asimetrías.

El tamaño y la localización exacta son de extrema importancia cuando se aprecia cualquiera de estas alteraciones y deben ser reportadas de forma escrita y unificada, es decir, de manera que cualquier especialista que lea las

descripciones de cualquier lesión las pueda entender. Para eso, se creó el Sistema BI-RADS⁽³³⁾ que se recomienda utilizar.

1.8.1.A. Alteraciones en mamografías:

Alteraciones en la densidad.

- Grasa: mama de composición predominante grasa.
- Densidad media: mama con tejido fibroglandular disperso.
- Heterogénea: mama con tejido glandular heterogéneamente denso.
- Densa: mama con parénquima glandular extremadamente denso que puede ocultar lesiones.

1.8.1.B. Nódulos/masas.

El sistema BI-RADS lo define como una lesión ocupante de espacio vista en dos proyecciones diferentes. Si una masa se ve en una única proyección, se denomina densidad/asimetría hasta que su carácter tridimensional haya sido confirmado (con otras proyecciones adicionales). La descripción mamográfica^(33, 34) de los nódulos se realiza en función de tres factores: forma, contorno y densidad respecto al parénquima circundante. El concepto de nódulo (**Figura 1.14**) se aplica tanto a lesiones sólidas como quísticas, aunque en la mamografía no debe asumirse a priori hasta que no sea confirmado en estudio ecográfico.

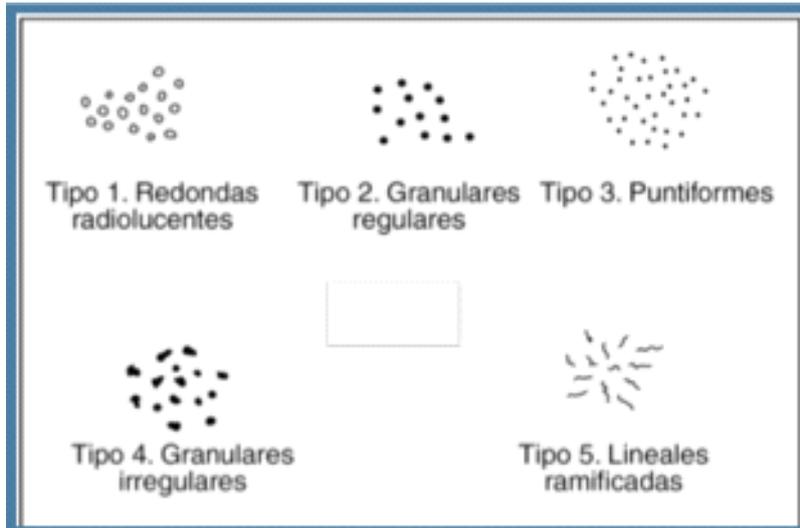


Figura 1-13: esquema de microcalcificaciones. Fuente: American Cancer Society.

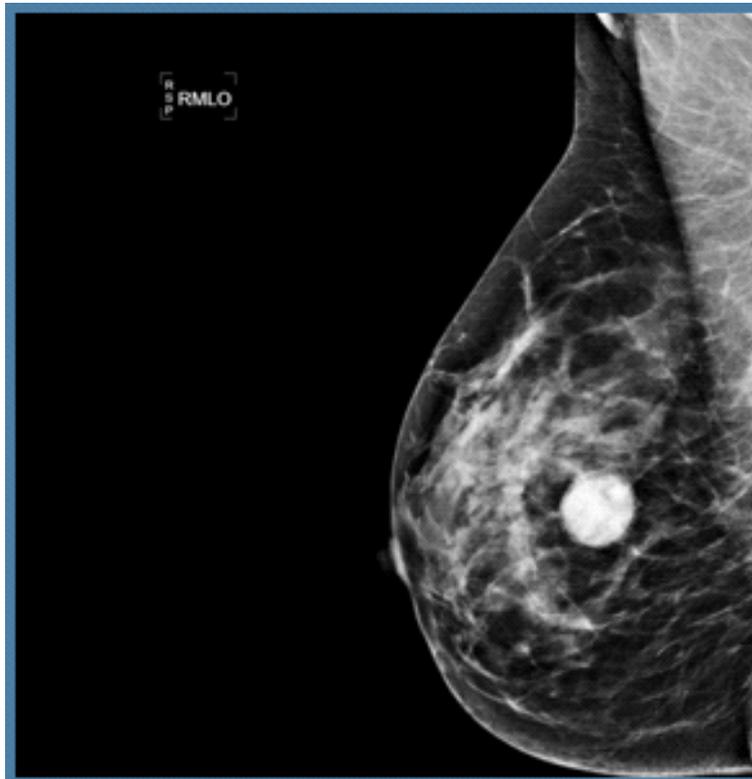


Figura 1-14 nódulo calcificado (cortesía Dr^a Guzmán - Radióloga HCUVA).

1.8.1.C. Densidad asimétrica focal y distorsión arquitectural.

En ausencia de antecedentes traumáticos o quirúrgicos, la distorsión de la arquitectura(33) es sospechosa de malignidad.

1.8.1.D. Tejido mamario asimétrico

Representa mayor volumen o densidad de tejido mamario en una mama con respecto a la mama contralateral en la misma área. A menudo representa una variante de la normalidad, o puede ser secundario a cirugía previa. En ocasiones, son necesarias proyecciones mamográficas complementarias. Si no existe anomalía palpable, no necesita pruebas complementarias a la mamografía(33, 34) de despistaje.

1.8.1.E. Densidad asimétrica focal.

Es una densidad volumétrica de tejido visualizada en dos proyecciones mamográficas con morfología similar y carece de bordes. Se cataloga como una lesión probablemente benigna (BI-RADS 3). Puede representar una variante de la normalidad o ser debida a cirugía, traumatismo, tratamiento hormonal sustitutivo o CM. Se debe comparar con mamografías previas para decidir el manejo de la paciente. La ecografía mamaria es de gran utilidad.

1.8.1.F. Distorsión arquitectural.

Se utiliza esta terminología cuando se observa una alteración de la arquitectura mamaria normal sin observar nódulos. Representa una reorganización del tejido mamario hacia un punto excéntrico del pezón. Se considera una lesión BI-RADS 4. Puede ser debida a cirugía, biopsia, traumatismo, cicatriz radial o CM(33). Existen lesiones en espículas que radian de un punto común, creando la imagen típica de “estrella”

1.8.1.G. Tipos de calcificación.

Las microcalcificaciones del carcinoma de mama suelen deberse a secreción celular o a necrosis de las células cancerosas. La composición química diagnóstica de las microcalcificaciones no es un claro diagnóstico a día de hoy^(34, 35). Prácticamente todas las calcificaciones del CDIS, como las del carcinoma invasivo, se forman en la zona intraductal del carcinoma, adoptando morfologías variadas y distribuciones agrupadas. Las microcalcificaciones redondeadas y puntiformes, malignas, dificultan el diagnóstico diferencial con las formas benignas. Las amorfas, lineales, ramificadas, en “coma”, cilíndricas lisas y dentadas tienen una mayor probabilidad de carcinoma, que se incrementa con el pleomorfismo desorganizado de las mismas. El 20-30% de las microcalcificaciones agrupadas y de morfología indeterminadas corresponden a procesos malignos. La nitidez del contorno de las microcalcificaciones es un signo de importante valor diagnóstico (**Figura 1.14**).

Son altamente sospechosas de malignidad las microcalcificaciones amorfas o redondeadas con bordes difuminados, aunque muchas de ellas pueden estar depositadas en pequeños quistes o en adenosis. Cuando las microcalcificaciones tienen estas características su diagnóstico diferencial se realiza exclusivamente mediante biopsia.

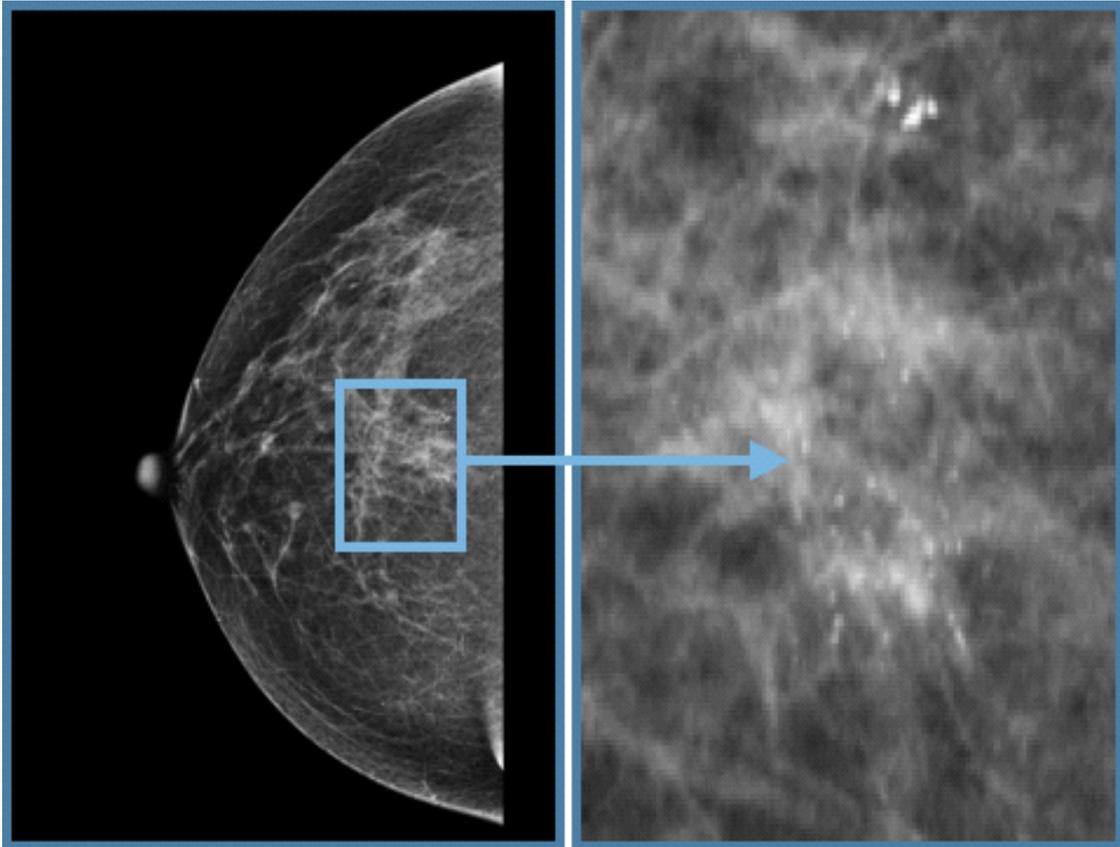


Figura 1-15 : CDIS. Cortesía de Dr^a Guzmán. F; Radióloga del HCUVA.

La presencia de calcificaciones repartidas está relacionada a una unión de vasos con indicios de necrosis. Las calcificaciones puntiformes⁽³⁵⁾ es causada por calcificación por mucina dentro del espacio intercelular - ese tipo de calcificación es más común en una arquitectura cribiforme sin necrosis y HER-2 negativo, ER: +. Las calcificaciones granulares pueden ser causadas tanto por necrosis como por mucina en los espacios intercelulares, lo cual es clínicamente importante porque las calcificaciones (**Figura 1.15**) puntiformes y granulares mayores, pueden ser encontradas en el CDIS de alto grado.

Pueden coexistir microcalcificaciones agrupadas de visualización perfecta de su contorno, asociadas a otras con pobre definición. En estos casos de pobre definición, identificamos un “rodete o anillo” de menor densidad⁽³⁶⁾ alrededor de la microcalcificación. En los casos de carcinoma, dicho “rodete” coincide con zonas de celularidad tumoral asociada a necrosis

tumoral o zonas de aumento de celularidad sin necrosis. En los casos benignos, solo encontramos hiperplasia.

El “rodete o anillo” de las microcalcificaciones se trata de un signo radiológico de gran importancia para la valoración diagnóstica del subtipo del CDIS, pues puede asociarse al CDIS poco diferenciado o de alto grado, o bien a la asociación del CDIS con carcinoma microinvasivo. Para la mayoría de los radiólogos, está íntimamente relacionado con la densidad y la nitidez de las microcalcificaciones, y ante la existencia de microcalcificaciones agrupadas de diferente densidad y borrosidad, que precisen biopsia con aguja gruesa, se cree que son las que más probablemente presenten necrosis o hiperplasia, y las más probablemente relacionadas con un carcinoma.

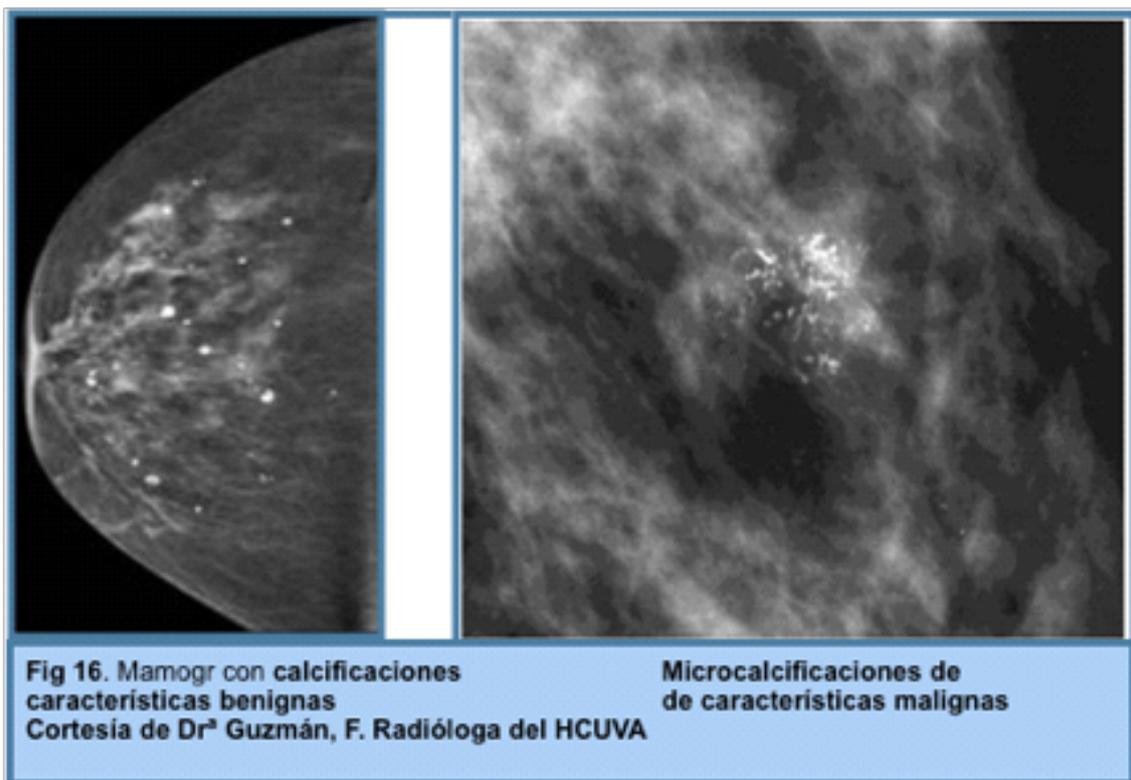


Figura 1-16

Las calcificaciones benignas (**Figura 1.16**) pueden no excluir la existencia de otro proceso maligno coincidente^(35, 38), como de hecho ocurre frecuentemente en el CDIS y Carcinoma lobulillar in situ, en el que puede

asociarse a zonas de adenosis mamaria. La distribución segmentaria, regional y dispersa de microcalcificaciones altamente sospechosas de CDIS constituyen un “mapa” de decisión quirúrgica importante entre cirugía conservadora o radical.

Podemos ver calcificaciones lineales altamente sospechosas, extendidas por toda la mama. El tamaño de las mismas es importante, las malignas son más pequeñas que las benignas. Cuando son iguales o menores de 0,5 mm son altamente sospechosas de malignidad. Cuando son mayores de 2 mm, lo más probable es que sean benignas.

Se considera como número sospechoso la agrupación de cinco o más microcalcificaciones. Pero ¿qué constituye una agrupación importante? Los carcinomas con menos de 5 calcificaciones son extraordinariamente raros; no obstante, si en una mamografía identificamos menos de 5 microcalcificaciones agrupadas con aspecto heterogéneo sospechoso, deben ser biopsiadas(40). La estabilidad de las microcalcificaciones en el tiempo no descarta malignidad, aunque las microcalcificaciones que permanecen estables durante al menos dos años son casi siempre benignas. El progreso en extensión de las mismas sugiere malignidad. Se conocen casos de microcalcificaciones benignas que desaparecen por efecto del sistema fagocitario. También se han descrito microcalcificaciones en el seno de un CDIS que desaparecen cuando son destruidas por el propio tumor en la progresión del CDIS a carcinoma invasivo. Sin embargo, este hecho no está aceptado por unanimidad de los radiólogos. Kopans(41) indica textualmente que <<no se ha informado ningún caso de calcificaciones cancerosas que desaparezcan espontáneamente>>.

Según el sistema BI-RADS, la descripción de las microcalcificaciones(42) se realiza según su morfología y distribución en el parénquima mamario (**Figura 1.17**). El descriptor principal es el tipo según el grado de sospecha (morfología) y la distribución.

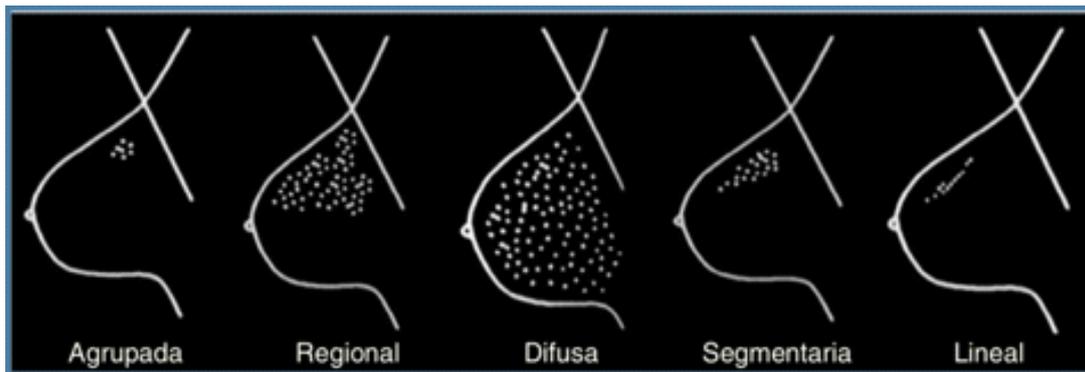


Figura 1-17 : esquema de descripciones BI-RADS de distribución de microcalcificaciones.

1.8.1.H. Tipos de calcificación según el grado de sospecha.

Típicamente benignas: se visualizan con más facilidad que las calcificaciones de aspecto maligno. Las calcificaciones claramente benignas(42, 43), no es necesario mencionarlas siempre en el informe mamográfico, a no ser que el radiólogo piense que pueden mal interpretarse por otros profesionales.

- Cutáneas o dérmicas: localización típica junto al pliegue inframamario. Puede confirmarse su origen cutáneo realizando proyecciones con incidencias tangenciales a la piel.
- Vasculares: calcificaciones tubulares o huellas paralelas “en raíles de tren”.
- Groseras o “en palomitas de maíz”: por involución de fibroadenomas.
- Calcificaciones lineales grandes o con forma de barra: se aprecia en la enfermedad secretora, mastitis de células plasmáticas y ectasia ductal. Son las únicas calcificaciones de origen ductal y con carácter benigno. Distribución ductal, orientándose hacia el pezón difusa uni- o bilateral.
- Redondeadas: 0,5-1 mm, de contornos bien definidos y de distribución difusa en acinos glandulares. Si se presentan en mamas grasas, son consecuencia de la involución del tejido glandular. Si se encuentran en mamas densas, se asocian a adenosis esclerosante.
- En cáscara de huevo o en anillo: suelen depositarse en la pared de los quistes.

- Leche cálcica: depositadas en macro- o microquiste.
- Con centro radiotransparente: se producen por áreas de necrosis grasa.
- Suturas: depósito de calcio sobre el material de sutura. Frecuente en mamas sometidas a radioterapia tras cirugía.
- Distróficas: presentan morfología irregular. Tamaño > 0,5 mm. En mamas sometidas a radioterapia o a traumatismo.
- Punteadas: tamaño < 0,5 mm y contorno definido. Ante un grupo aislado de microcalcificaciones puntiformes, se puede recomendar realizar un control avanzado o incluso biopsia si son de nueva aparición o ipsilaterales a un cáncer.

1.8.1.I. Sospecha Intermedia.

- Calcificaciones(43, 44) amorfas: son demasiado pequeñas como para clasificar su morfología. Si son de distribución agrupada, pueden justificar una biopsia (Figuras 1.18, 1.19).



Figura 1-18 : diferentes tipos de calcificaciones sospechosas.

1.8.1.J. Alta sospecha.

Suelen ser de pequeño(45) tamaño y espiculadas. Heterogéneas/pleomórficas: son más visibles que las amorfas. Tamaño < 0,5 mm. Lineales y ramificadas: calcificaciones delgadas, irregulares y discontinuas <0,5 mm. Su apariencia sugiere moldes de un conducto irregular afectado por cáncer de mama.

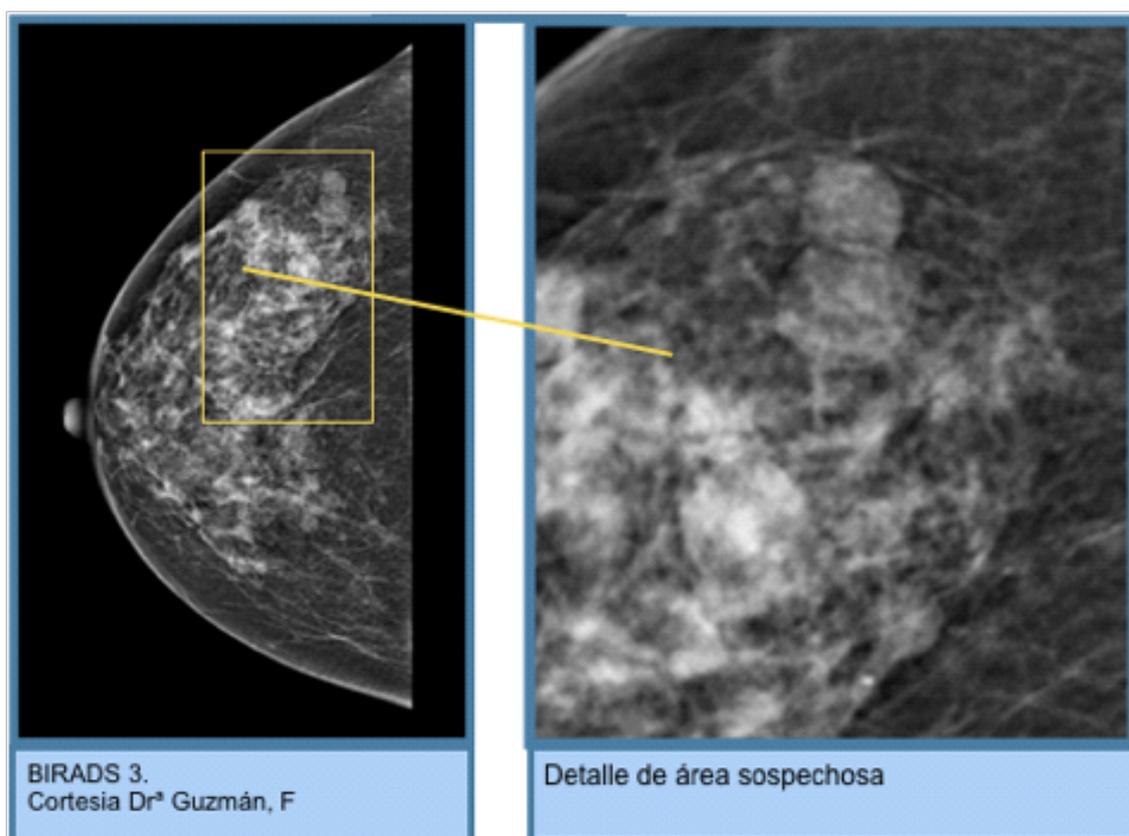


Figura 1-19 : ejemplo de mamografía BIRADS 3 y su detalle.

1.8.2. BIRADS.

El Sistema **BIRADS** - **B**reast **I**maging **R**eporting **A**nd **D**ata **S**ystem-, desde la 1.a edición(27), ha sido aceptado por la comunidad médica como herramienta de descripción y asignación de categorías de sospecha en las lesiones mamarias. La primera edición del BI-RADS® fue publicada en el año 1992 por el Colegio Americano de Radiología (ACR) con la finalidad de estandarizar la descripción de las lesiones mamarias en las mamografías. Los objetivos de la estandarización fueron unificar y disminuir la variabilidad en los informes radiológicos para facilitar el entendimiento no solo entre radiólogos, sino con los demás especialistas que necesitasen el informe. Las tres primeras ediciones se dedicaron de forma exclusiva a la mamografía, mientras que las dos últimas incluyeron la ecografía y la resonancia magnética (RM). La mayoría de las novedades de la 5.a edición son la inclusión de modificaciones en términos y recomendaciones. Donde más aporta la 5ª edición del BIRADS es en su estadio 3 y 4, que lo divide en tres apartados con consejos claros, como repetir la prueba o hasta hacer biopsia a una lesión sospechosa.

- BI-RADS 0: Evaluación adicional.
- BI-RADS 1: Negativa.
- BI-RADS 2: Benigna.
- BI-RADS 3: Probablemente benigna.
- BI-RADS 4: - Anormalidad sospechosa
 - 4A: Bajo grado de sospecha de malignidad.
 - 4B: Medio grado de sospecha.
 - 4C: Alto Grado de sospecha.
- BI-RADS 5: Altamente sugestiva de malignidad.
- BI-RADS 6: Malignidad conocida.

Características y recomendaciones:

BI-RADS 0: se considera una categoría incompleta; para establecer una categoría, se precisa evaluación adicional, bien sea mediante técnicas de imagen (proyecciones adicionales, ecografía) o mediante comparación con mamografías anteriores. Se utiliza fundamentalmente en los programas de cribado.

BI-RADS 1: normal, ningún hallazgo a destacar. Se recomienda seguimiento a intervalo normal

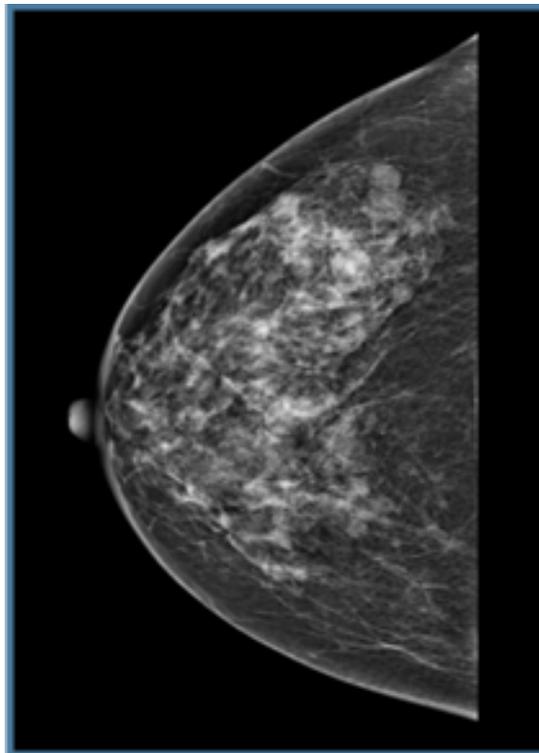


Figura 1-20 : BIRADS 1 – normal.
Cortesía Dr^a Guzmán, F - Radióloga del HCUVA.

BI-RADS 2: normal, pero existen hallazgos benignos. Se recomienda seguimiento a intervalo normal. Se suele corresponder con fibroadenomas de mama. Más información sobre fibroadenomas en este [enlace](#).

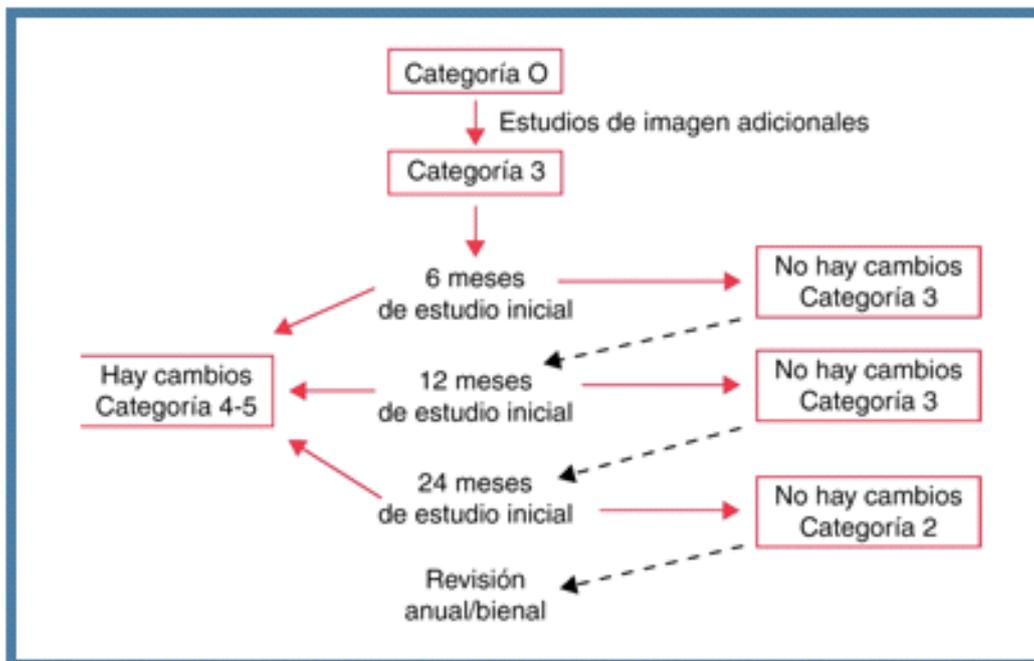
BI-RADS 3: hallazgos con una probabilidad de malignidad <2%. Se describen 3 hallazgos específicos:

- Nódulo sólido circunscrito no calcificado.
- Asimetría focal.
- Microcalcificaciones puntiformes agrupadas.

Para su asignación es preciso realizar una valoración completa por la imagen (proyecciones adicionales, ecografía, comparación con estudios previos) y, por definición, se excluyen las lesiones palpables. La actitud recomendada es el seguimiento con intervalo corto, que consistirá en una mamografía unilateral a los 6 meses (**Tabla 1.9**) y bilateral a los 12 y 24 meses. En caso de aumento o progresión de la lesión es recomendable practicar biopsia.

Tabla 1.8

Tabla 1-8 : algoritmo de Recomendaciones en BIRADS 3.



BI-RADS 4: incluye aquellas lesiones que van a requerir intervención, si bien tienen un rango de probabilidad de malignidad muy amplio (2-95%). Por ello, se sugiere una división en tres subcategorías (**Figura 1.21**):

- 4A: baja sospecha de malignidad (el resultado esperado es de benignidad).
- 4B: riesgo intermedio de malignidad (requiere correlación radiopatológica).
- 4C: riesgo moderado de malignidad (el resultado esperado es de malignidad).

La asignación de lesiones específicas a estas categorías no está establecida y se hará de forma intuitiva. La actitud recomendada es la biopsia, aunque no se especifica qué técnica intervencionista se debe utilizar en cada caso (punción citológica, con aguja gruesa, con sistemas asistidos por vacío o biopsia quirúrgica).

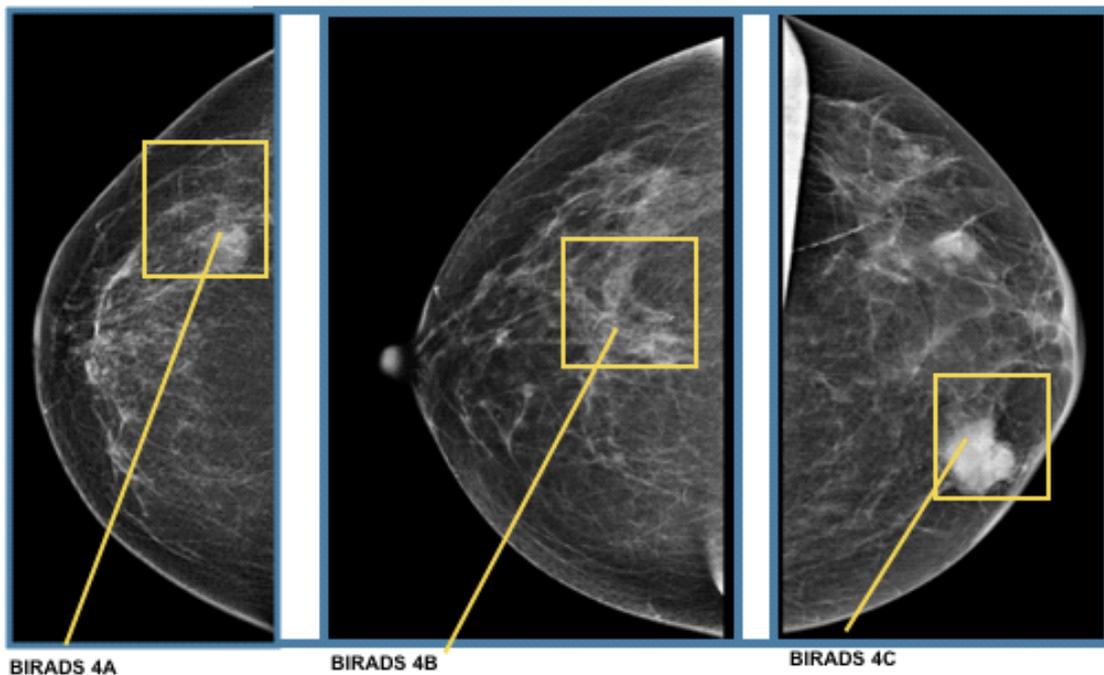


Figura 1-21 : mamografías BIRADS 4 - A, B, C. Cortesía de Dr^a Guzmán, F. Radióloga – HCUVA.

BI-RADS 5: hallazgos típicamente malignos, con una probabilidad >95%. La actitud recomendada es tomar acciones apropiadas.

BI-RADS 6: lesiones con malignidad demostrada mediante biopsia, previa a terapias definitivas (cirugía, radioterapia o quimioterapia) y, por lo tanto, no se

debe confirmar su malignidad. Se utiliza en casos de segundas opiniones o en la monitorización de la quimioterapia neoadyuvante.

Anteriormente a la implantación del screening mamográfico, el diagnóstico del CDIS frecuentemente era posible cuando se tenía ya un nódulo palpable o algún síntoma como la descarga papilar. El screening mamográfico, implantado en la década de los 90, como herramienta médica a disposición de la población y también la concientización de las mujeres de la necesidad del chequeo periódico, fue el punto de inflexión para el desarrollo de técnicas y estudios que siguen mejorando el diagnóstico y tratamiento del CDIS.

Son considerados factores de riesgos para el desarrollo del carcinoma ductal in situ: la baja paridad, edad tardía para el primero embarazo y también para la menopausia y un índice de masa corporal elevado.

1.8.3. ECOGRAFIA DE MAMA.

La ecografía tiene un papel importante en la evaluación del cáncer de mama. Es frecuentemente utilizada en masas mamarias palpables que no son visibles a la mamografía en una exploración física en paciente con sospechas o con historia que nos haga pensar en cáncer de mama. Característicamente, esas pacientes son jóvenes menores de 30 años de edad, posiblemente con alguna alteración vista en la mamografía.

La ecografía⁽⁴⁷⁾ también está bastante relacionada a valoración de imágenes que se presentan en la mamografía en jóvenes de una forma complementar en el estudio mamario. Otro uso de la ecografía, en el cáncer de mama, es como protagonista en la biopsia dirigida⁽⁶⁴⁾, así como en procedimientos terapéuticos, y una vez más, como herramienta complementaria de la mamografía en el screening de cáncer de mama.

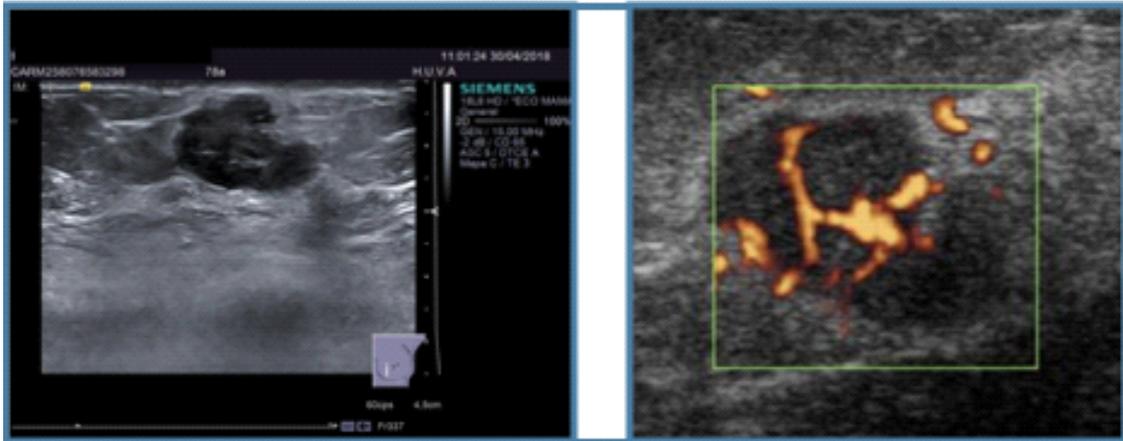


Figura 1-22 : ecografía de nódulo de mama con Doppler (carcinoma infiltrante). Cortesía de Dr^a Guzmán F. A - Radióloga del HCUVA.

Originariamente, la ecografía se ha usado como un método barato y eficaz para diferenciar quistes y masas solidas en la mama. Sin embargo, la ecografía se fue desarrollando hasta pasar a ser una herramienta aceptada en la valoración de lesiones mamarias estableciendo formas, límites, inclusiones de calcificaciones, o incluso demostrando lesiones complejas con áreas de necrosis en el interior de las lesiones, así como la presencia de la vascularización (**Figura 1.22**) en áreas próximas y dentro de la lesión.

También, la ecografía se empleada en la valoración en la desestructuración de los tejidos afectos próximos a lesiones oncológicos. Además, la ecografía no expone a la paciente a radiaciones ionizantes, un factor importante, particularmente para paciente embarazadas o jóvenes que, generalmente, presentan mamas densas, lo que hace que la mamografía no sea la prueba más indicada para ellas. Tanto en la mama densa(48) como en la mama extremadamente densa dificultan el diagnóstico del nódulo, de ahí la importancia de la ecografía complementaria. Está bien asentado el uso de la ecografía de mama en los casos de procesos inflamatorios de manera general y sobre todo en los casos de abscesos de mamas.

A veces, ya con el diagnostico hecho de carcinoma de mama, se necesita de la ecografía para ver hasta dónde existe distorsión del tejido mamario (**Figuras 1.23**) para preparar la resección quirúrgica. Por otro lado,

también se hace necesaria la ecografía de los nódulos pequeños o de difícil visualización en la mamografía simple de mamas grasas.

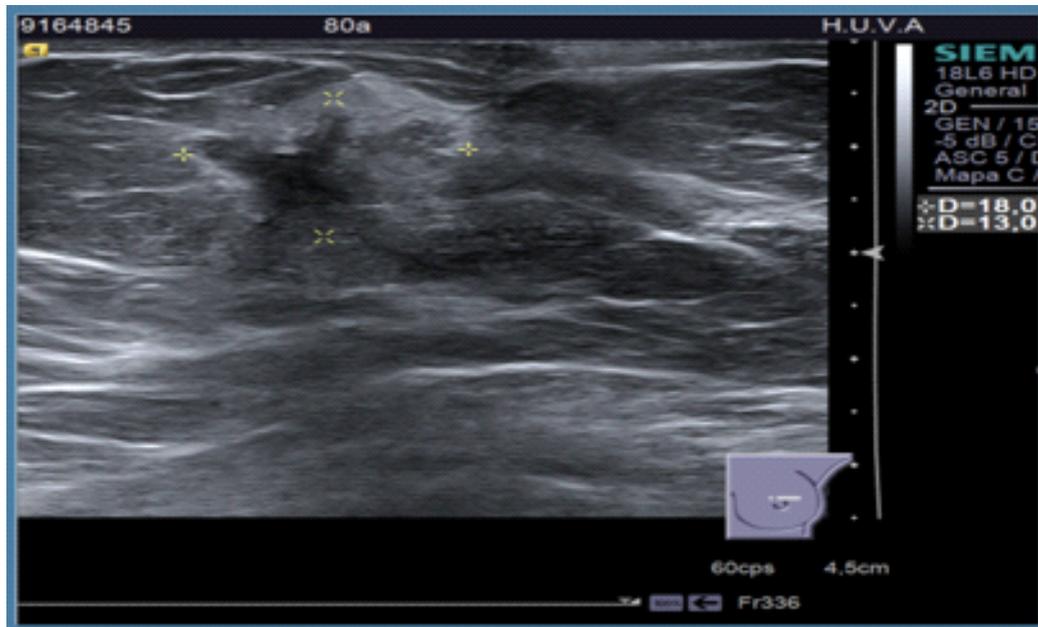


Figura 1-23: ecografía de cáncer infiltrante de mama.
Cortesía de Dr^a Guzmán, F. - Radióloga del HCUVA.

1.8.4. RESONANCIA MAGNÉTICA.

1.8.4.A. Criterios de diagnóstico de resonancia magnética.

La resonancia magnética (RM) mamaria posee una excelente sensibilidad, superior al 95% en el diagnóstico del cáncer invasor, mientras que en la detección del cáncer in situ es menor, alrededor del 77-96% (Nadrljanski et al., 2013). En casos de CDIS, la RM es principal en la valoración de la extensión y ayuda en la planificación de la cirugía conservadora⁽⁴⁹⁾.

El 98% de los cánceres invasores de la mama captan el contraste en forma precoz e intensa. Sus criterios de diagnósticos incluyen:

- Lesiones con bordes irregulares o especulados.
- Captación precoz e intensa, con realce superior a 90% en un tiempo inferior a 2 minutos, mostrando posteriormente una meseta o un descenso de la señal.

- Captación centripeta.

El cáncer in situ muestra impregnación con el medio de contraste en el 60%-90% de los casos, aunque su patrón de captación no es tan característico como el del cáncer infiltrante(46, 47). La especificidad de la RM es baja, entre 60%-80%, debido a que un gran número de lesiones mamarias benignas capta el gadolinio de la misma forma que los cánceres. Se trata de lesiones muy vascularizadas por su naturaleza inflamatoria o tumoral, como por ejemplo fibroadenomas con un alto contenido celular, lesiones papilomatosas, cicatriz radiada y necrosis grasa. Los falsos negativos encontrados en la RM son poco frecuentes, alrededor de un 5% en los cánceres infiltrantes(48).

En general, se trata de tumores poco vascularizados, de tipo fibroso o ya tratados por quimioterapia neoadyuvante. En los cánceres estrictamente in situ y de bajo grado(49, 50), hay una mayor proporción de falsos negativos dado que la angiogénesis tumoral, en la que se basa la detectabilidad en la resonancia, es menor. Por el contrario, en el cáncer in situ de alto grado o con focos de micro invasión, la sensibilidad de la técnica aumenta y es semejante a lo observado en el cáncer infiltrante(51).

1.8.4.B. Factores que dificultan el diagnostico con RM.

Hay situaciones en las cuales el cáncer capta el contraste, no obstante, resulta muy difícil identificarlo en la RM(52) debido a otros factores que condicionan su detectabilidad como:

- Tamaño tumoral < 5,0 mm.
- Características del tejido vecino.
- Captación fisiológica del tejido normal en la fase premenstrual del ciclo.
- Terapia hormonal substitutiva.
- Enfermedad proliferativa de la mama, ya que las pequeñas captaciones nodulares en el parénquima se confunden con la lesión tumoral si ésta es del mismo tamaño.

Por otra parte, existen numerosas lesiones de alto riesgo, como por ejemplo la HDA (Hiperplasia Ductal Atípica), CLIS (Carcinoma Lobulillar In situ) o cicatriz radiada que pueden necesitar cirugía, pero en las cuales la RM no aporta mayor información. Por lo tanto, cuando la RM es negativa, hay que entender que es negativa para cáncer infiltrante y probablemente para el CDIS de alto grado, pero no necesariamente⁽⁵³⁾ para este último grupo de lesiones en teoría de bajo y moderado riesgo.

1.8.4.C. Indicaciones de RM.

1.8.4.C.1. Evaluación preparatoria.

Es esencial determinar adecuadamente la extensión tumoral^(53, 54) cuando se plantea un tratamiento conservador. La RM ayuda a optimizar el tratamiento⁽⁵⁴⁾, descartando multifocalidad, multicentricidad, extensión intraductal asociada, compromiso retroareolar e invasión de la pared torácica en tumores profundos de la mama. De esta manera ayuda a evitar un tratamiento local incompleto o insuficiente⁽⁵⁵⁾, ya que los focos residuales macroscópicos, tras la resección local y la irradiación de la mama, son los responsables de la mayoría de las recurrencias locales precoces (**Figura 1.24**).

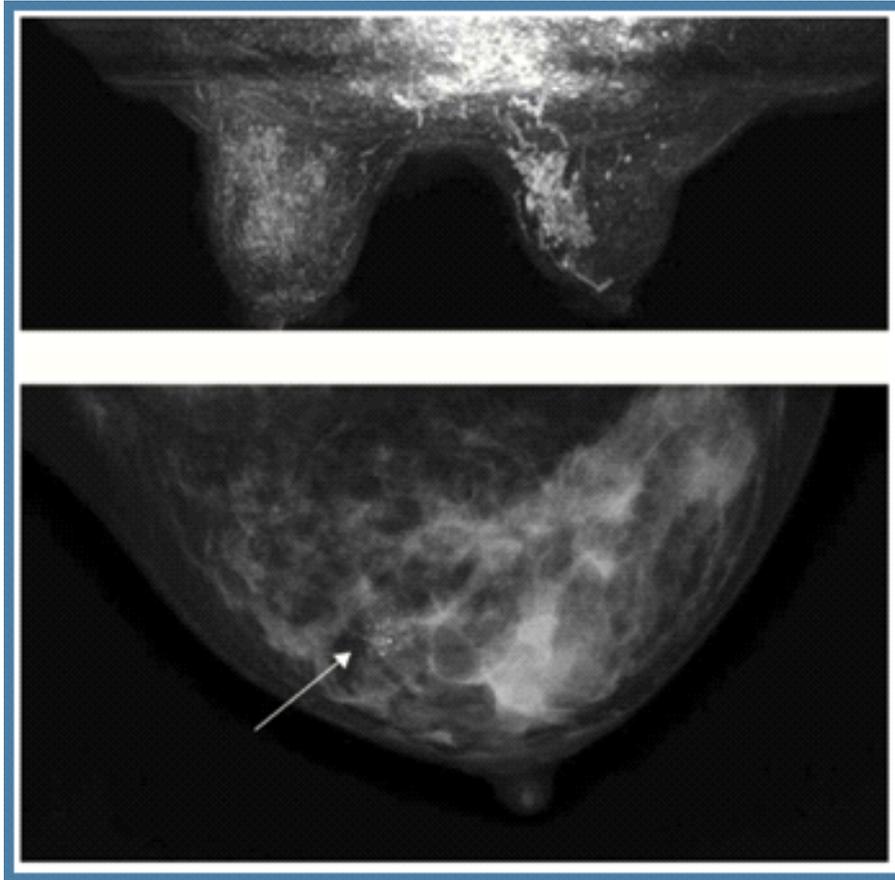


Figura 1-24 : CDIS de alto grado. Imagen RM - MIP (máxima intensidad de proyección) de una paciente cuya mamografía (abajo) muestra un grupo de microcalcificaciones agrupadas, sospechosas de malignidad (flecha). La imagen de RM muestra extensión mayor que en la mamografía, lo cual obligo a extirpar un área mayor de la prevista para obtener bordes libres (RM del HCUVA - Unidad de Mama)

1.8.4.C.2. Detección precoz de recidiva en mama tratada.

La evaluación de la mama tratada con cirugía y radioterapia es difícil con los métodos habituales (examen físico, mamografía, ultrasonido)⁽⁵⁷⁾, debido a diversos factores como son el engrosamiento de la piel, la retracción del área cicatricial, los cambios fibrosos con distorsión de la arquitectura fibroglandular y el desarrollo de calcificaciones inespecíficas^(56, 57).

1.8.4.C.3. Detección de neoplasia ocultas.

En presencia de metástasis axilares de un carcinoma oculto, en el cual no es posible demostrar la lesión primaria en la mamografía o en el ultrasonido, se propone la RM mamaria como un método diagnóstico(58).

1.8.4.C.4. Monitoreo de la quimioterapia neoadyuvante.

En los tumores de mayor tamaño, en los cuales no es factible la cirugía conservadora, se está usando cada vez más la quimioterapia previa a cirugía (neoadyuvancia). Esto ha creado un nuevo problema diagnóstico: cuantificar la magnitud de la respuesta tumoral, para planificar la cirugía. Los métodos clásicos no son capaces de discriminar entre fibrosis, necrosis intratumoral y tumor residual activo, ya que se basan en la evaluación de los cambios morfológicos(59).

1.8.4.C.5. Otras indicaciones.

Grupos de alto riesgos: se incluyen pacientes con estudio genético positivo o aquellas con historia familiar cargada de cáncer. El seguimiento de estas pacientes, generalmente jóvenes, consiste en mamografía, ecografía y RM mamaria con frecuencia anual(59,60).

- Evaluación previa a retumorectomía: después de una tumorectomía con los márgenes quirúrgicos positivos, se recomienda realizar una RM para evaluar la magnitud de tumor residual en la mama(61).
- Paciente portadoras de prótesis mamarias.

1.8.5. GALACTOGRAFÍA.

La indicación de explorar un canal ductal se basa en la sospecha de patología en la pared del galactóforo y precisa que haya telorrea o telorragia uniductal y unilateral para orientar su canalización (**Figuras 1.25,1.26**). La telorrea blanquecina, amarillenta o verdosa suele ser funcional y la acuosa, opalina como miel y hemática suele tener base orgánica. La patología detectable puede ser ectasia, papilomas, que cuando son únicos, incluso de gran tamaño, suelen ser benignos, o múltiples que malignizan en alto porcentaje o ya son malignos en el momento del diagnóstico(62). También se puede usar la sonda de canalización guía con arpón para hacer la marcación del sitio sospechoso(63).

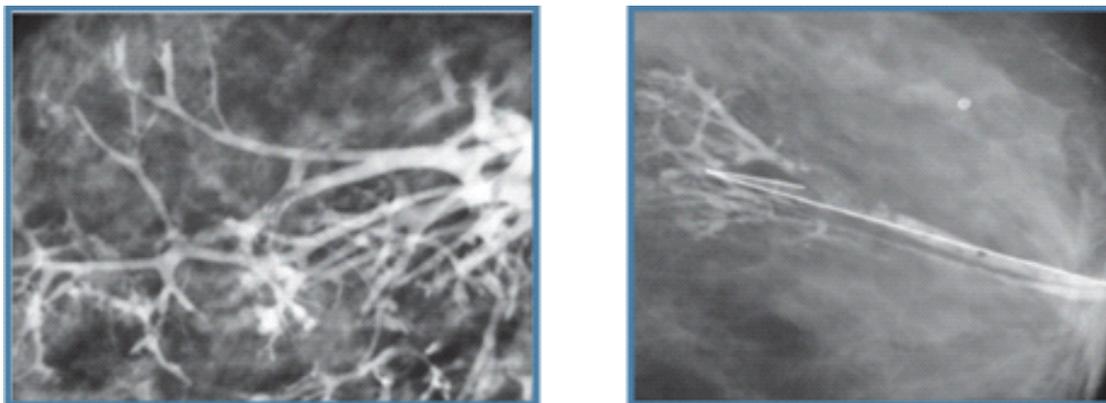


Figura 1-25 : galactografía. Papilomas intraductales y marcaje con arpón a través del galactóforo. Fuente: Hospital San Carlos – Madrid.

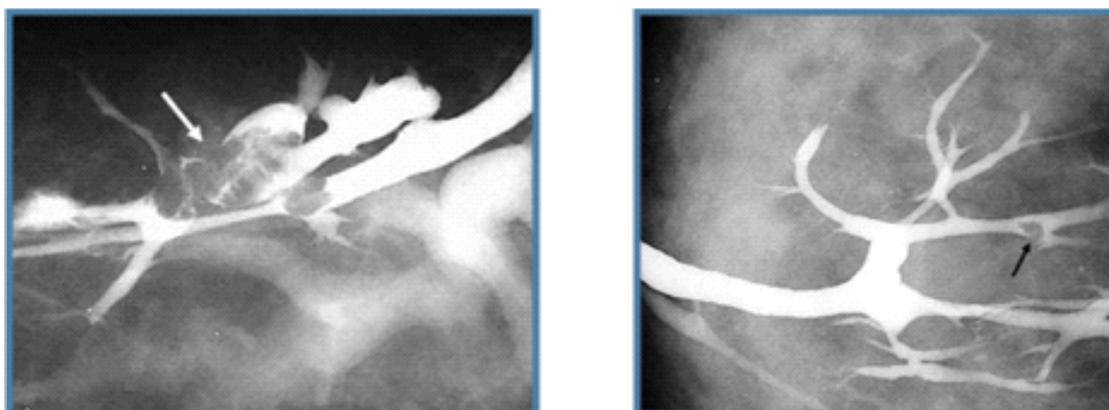


Figura 1-26 : galactografía. Defectos de repleción característicos de papiloma intraductal. Fuente: Hospital San Carlos – Madrid.

1.8.6. BIOPSIA.

Para la biopsia puede usarse tanto una aguja fina con aspiración o con una aguja gruesa para esterotaxia(64). La esterotaxia o la biopsia dirigida por ecografía son las más frecuentemente usadas. La ecografía tiene ventaja de que permite hacer el procedimiento mientras se ve la aguja y el área biopsiada. La biopsia del nódulo centinela en CDIS no forma parte del procedimiento habitual, porque por definición, el CDIS no es invasor(65). Sin embargo, en una paciente con CDIS de alto grado, en que se sospeche de posible invasión, debe considerarse hacer la biopsia del ganglio centinela para evitar una innecesaria segunda cirugía si en el estudio anatomopatológico se confirmase un carcinoma invasor(66).

1.8.7. SCREENING.

El cribado poblacional, detección selectiva de la población, screening o diagnóstico precoz puede definirse como el conjunto de actividades aplicadas a grandes poblaciones no seleccionadas que tiene como objetivo detectar la enfermedad antes de que se manifieste clínicamente y así poder iniciar el tratamiento de forma precoz con el fin de mejorar el pronóstico. La efectividad del cribado del cáncer se ha demostrado de forma clara en el cáncer de mama(69). En el cáncer de mama existe evidencia clara sobre la efectividad del cribado poblacional.

Por otro lado, hay grupos de riesgo elevado de desarrollar cáncer que pueden beneficiarse de actividades de cribado diferentes a las planteadas, como sucede en los casos de síndromes hereditarios de predisposición al cáncer(70, 73). De esta manera, en relación con la prevención secundaria, en la última revisión de Código Europeo Contra el Cáncer (CECC), el punto 12 sobre cáncer de mama/2017(71, 74), recomienda las siguientes pruebas de cribado que deberán ser articuladas en los programas de detección precoz del cáncer a través del Plan Integral del Cáncer del Sistema Nacional de Salud.

El beneficio del cribado ha de medirse por la reducción de la mortalidad y ha de confirmarse con la realización de un ensayo clínico controlado aleatorio que evite los sesgos y que avance en el diagnóstico y duración de la enfermedad. Es importante tener en cuenta todos estos aspectos, ya que un programa de cribado (**Figura 1.27**) produce costes económicos, psicológicos y sociales derivados de la realización de pruebas diagnósticas innecesarias por los falsos positivos y su coste psicológico o la falsa seguridad de los falsos negativos. La relación entre el coste y la efectividad debe formar parte de la evaluación de todo programa de cribado antes de recomendar su aplicación(72).

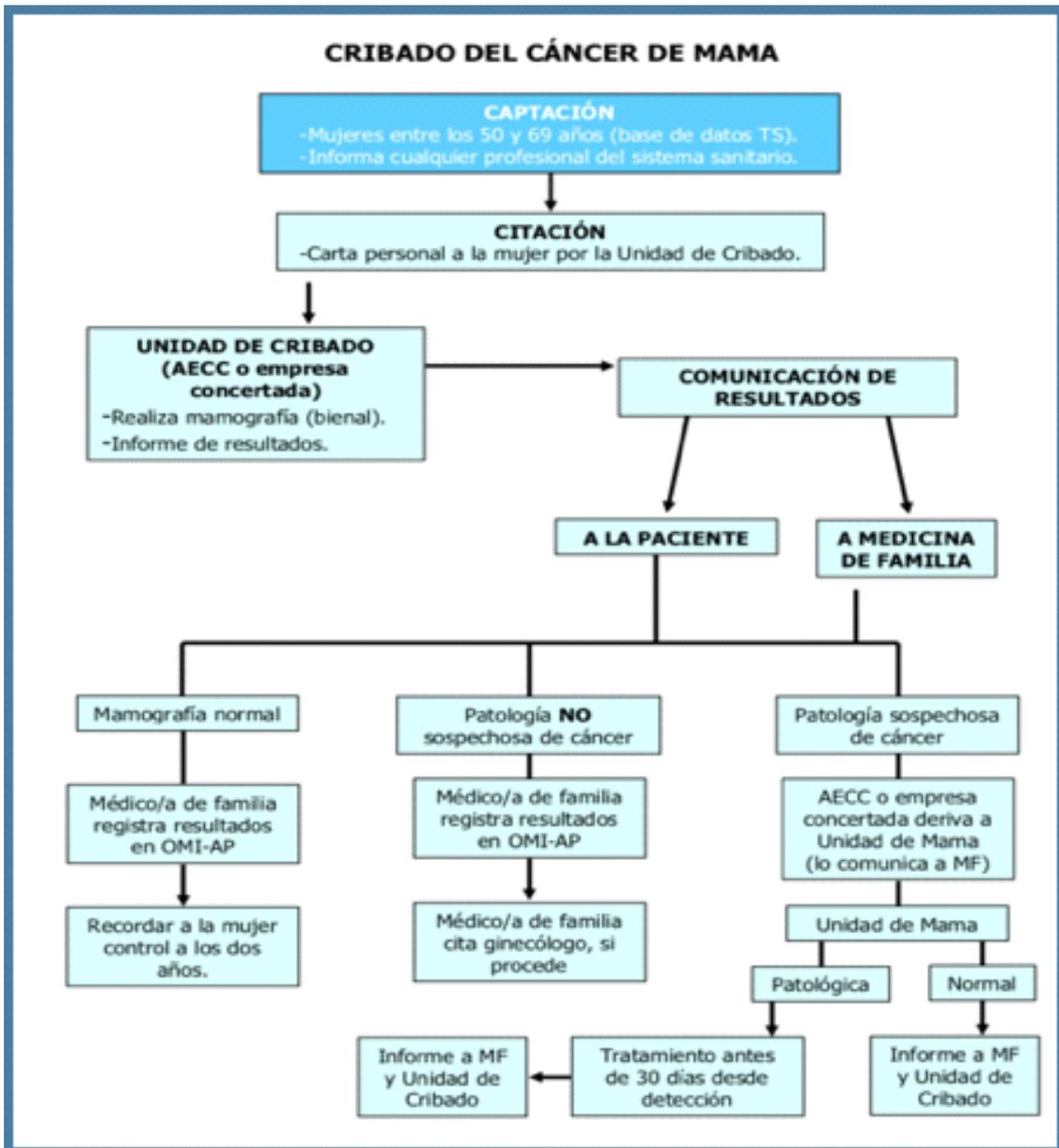


Figura 1-27 : algoritmo del cribado de cáncer de mama según Código Europeo Contra el Cáncer (CECC).

1.8.8. SCREENING MAMOGRÁFICO.

En las últimas tres décadas, con la implantación del screening mamográfico hemos asistido un aumento en la detección del CDIS. Por ejemplo, en UK, la incidencia ha crecido un 534% desde la década de los 70 hasta los días actuales. Un 20% de todas las mamografías hechas en UK a

través del National Health System (NHS) en la actualidad(72), tiene como diagnóstico CDIS.

Su efecto protector se ha confirmado para las mujeres en edades comprendidas entre los 50 y 69 años. En este grupo de edad, numerosos estudios han demostrado que se puede adelantar(72) el diagnóstico en 2-4 años, detectando tumores en estadios más precoces (menores de 1 cm en más de la mitad de los casos y sin afectación axilar en más del 75%) y reduciendo la mortalidad causa-específica en un 20%.

La recomendación actual es la realización de una mamografía de forma bienal en mujeres entre 50 y 69 años basándose en la relación entre riesgos y beneficios. Su beneficio es controvertido entre 40 y 49 años. En las mujeres mayores(73) de 70 años tampoco hay evidencias suficientes como para recomendar el cribado. En mujeres de alto riesgo, tales como mujeres que han recibido radioterapia torácica para Enfermedad de Hodgkin, se recomienda el cribado con una mamografía y/o RM, comenzando no más tarde de 7 años tras la finalización del tratamiento radioterápico. En caso de alto riesgo familiar o síndromes hereditarios, las recomendaciones son:

- La autoexploración mamaria, ineficaz en el diagnóstico(77) precoz de cáncer de mama esporádico, es una medida aplicable en esta población, dadas las cifras del 10-40% de tumores indetectables por mamografía. Debe realizarse mensualmente después de la menstruación a partir de los 18 años.
- La exploración clínica mamaria puede detectar casos palpables y ocultos por mamografía. Se recomienda repetirla cada 6 meses a partir de los 25 años.

Grafico 12 Distribución porcentual de mujeres que acuden a la realizarse la prueba de cribado dentro del periodo recomendado, según tipo de programa público o privado. Grupo de 50-69 años. Región de Murcia.

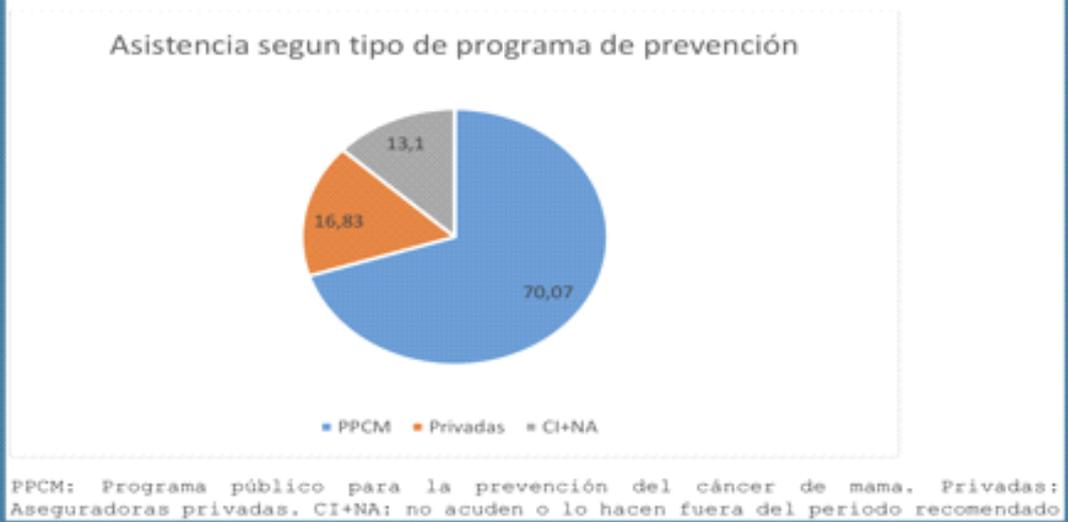


Gráfico 1-12 : mamografías de screening hechas en la Región de Murcia X Fuentes Pagadoras. Fuente: Servicio de Epidemiología de la Dirección General de Salud Pública de la Región de Murcia, 2010.

En las exploraciones radiológicas mamarias, el sistema estándar por excelencia para la detección de cáncer de mama esporádico es la mamografía. Sin embargo, en mujeres portadoras de mutaciones en los genes BRCA(73), el cáncer de mama aparece a edades más tempranas, donde la mama es más densa y la mamografía pierde rendimiento. Por ello, debería individualizarse, en función de las características de la paciente, la realización de mamografía con ecografía complementaria o RM de mama. Se recomienda iniciar el cribado a los 25 o 10 años antes del caso más joven de la familia diagnosticado.

La mastectomía bilateral profiláctica es una opción para disminuir el riesgo de cáncer de mama asociado a mutaciones en BRCA1 y BRCA2. Deben valorarse riesgos, beneficios y limitaciones. En mujeres con antecedente de cáncer de mama y portadora de mutación en BRCA, se recomienda la mastectomía bilateral, ya que ha demostrado beneficio en supervivencia(78).

1.9 –TRATAMIENTOS PARA CDIS.

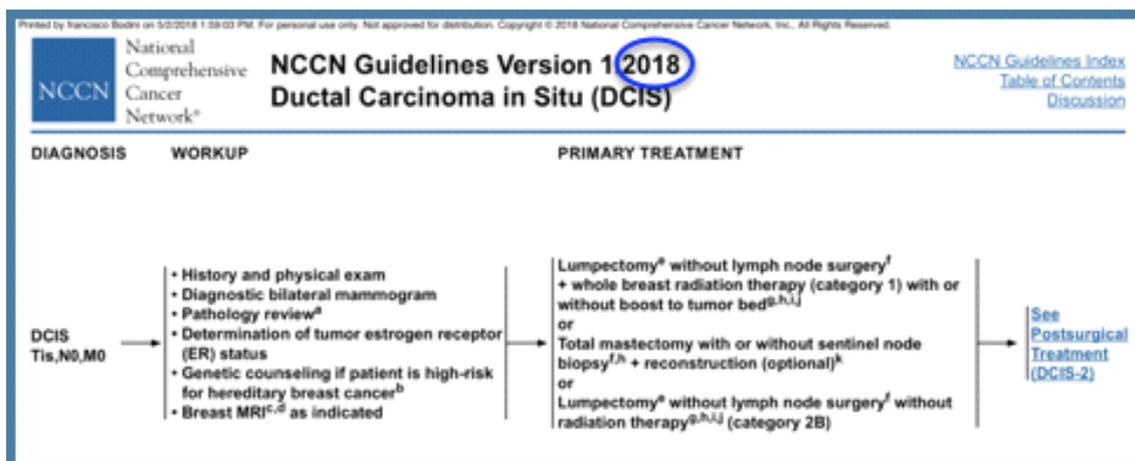
1.9.1. CONSIDERACIONES SOBRE TRATAMIENTOS EN RELACIÓN A CIRUGÍA DEL CARCINOMA DUCTAL IN SITU (CDIS) DE MAMA.

- CDIS es una enfermedad de pronóstico favorable. El riesgo de morir en consecuencia de este tipo de cáncer es de 3,3% en 20 años, es decir, el doble del riesgo estimado para la población general(79). De acuerdo con Morrow y Katz, estudiosos expertos en mastología oncológica, considerando los recursos de la cirugía para CDIS, el grado de supervivencia en 10 años es actualmente de 98%(80). Aproximadamente el 40% de las pacientes diagnosticadas de CDIS con 70 años o mayores, mueren por otras enfermedades, como las cardiocirculatorias; solo 5,4% de estas pacientes mueren en consecuencia del CDIS(81).
- Hasta un 39% de los diagnósticos del DCIS son hechos durante la autopsia en pacientes que fallecieron por causas ajenas al cáncer, y esas paciente nunca fueron diagnosticadas en vida de ninguna enfermedad mamaria(82).
- Las observaciones de las pacientes con CDIS prueban que de 50-85% de los casos, nunca desarrollan cáncer invasivo(83).
- **Silverstein y Lagios**, autores de soluciones sobre el diagnóstico y tratamiento del CDIS, dicen(84) en la reciente literatura, *“el problema es sobre el diagnóstico y consecuente tratamiento que en los cánceres de mamas son frecuentemente. Nosotros aceptamos la mayoría de las opciones presentadas. Sin embargo, cuando tenemos un caso de CDIS diagnosticado por radiología y por biopsia, una acción tiene que ser emprendida: resección con posibilidad de mejores resultados estéticos, usando técnicas de oncoplastia y tratamientos adyuvantes como primera elección. En muchos casos de CDIS, el IPVN nos permite una cirugía conservadora. Mastectomía es nuestra última elección”*.

Para el tratamiento del carcinoma ductal in situ se puede aplicar el índice modificado de Van Nuys en las instituciones que se rijan por este. Asimismo, es de vital importancia que se cuente con un servicio de patología y con la posibilidad de discutir cada caso en el Comité de Oncología para tomar una decisión correcta. *“En este momento, en el que se proclama el tratamiento conservador para lesiones pequeñas de carcinoma invasivo, es ilógico insistir en mastectomía para lesiones de carcinomas ductales in situ”* (85) , Silverstein, 2007.

Hasta 1980, el tratamiento ideal para el carcinoma ductal in situ era la mastectomía(85); ahora, con mejor conocimiento del comportamiento biológico, las mejoras técnicas de la mamografía y la participación de la paciente en la toma de decisiones, surgen modalidades terapéuticas conservadoras (**Tabla 1.9**) con perspectivas más promisorias en el enfoque dinámico de esta entidad(86) .

Tabla 1-9: protocolos NCCN (National Comprehensive Cancer Network), Versión 1.2018.



Sí históricamente el manejo del CDIS ha contado con la mastectomía, también han habido múltiples ensayos clínicos y estudios a lo largo de estos años que han estimulado a la adopción de la cirugía conservadora, lo cual se

puede ver en el manejo del CDIS. De 1985 a 1990 se hicieron cuatro grandes trabajos randomizados y con grupo control en los que compararon los resultados de pacientes con CDIS tratados con tumorectomía solamente versus tumorectomía más radioterapia (llamado tratamiento conservador de cáncer de mama)(87). En todos esos ensayos, la tumorectomía con adyuvancia de la radioterapia produjo al menos un 50% de disminución de la recurrencia del CDIS o el aparecimiento de cáncer invasivo en mamas ipsilaterales(87).

En uno de los trabajos que formó parte del estudio, en Estados Unidos, un grupo de pacientes fueron intervenidas mediante tumorectomía más radioterapia (43%), otras sufrieron solo con tumorectomía (26,5%) y el tercer grupo fue intervenido con uso de mastectomía (23,8%). Las pacientes con CDIS y con receptores de estrógenos (ER) positivos usaron hormonoterapia, como el Tamoxifeno o inhibidoras de aromatasa si la paciente ya estaba en menopausia, ambas medicinas fueron usadas por 5 años post cirugía(88).

En este estudio queda demostrado que las pacientes que hicieron uso de la radioterapia y de la hormonoterapia presentaron una reducción de un 32% en recidivas del CDIS o recidivas presentando carcinoma invasor en mama ipsilateral o contralateral. No se evidencia una reducción significativa en la mortalidad en ningún de los grupos.

Uno de factores a ser llevado a la hora de elegir el tipo de cirugía, es el tamaño de la lesión en relación al tamaño de la mama. La mayoría de las pacientes con CDIS presentan microcalcificaciones que, muchas veces, la área del carcinoma es mucho mayor que la área inicialmente vista en la mamografía y además, pueden ser multifocal y discontinua. Resulta que, muchas veces, los márgenes tras tumorectomía(89) están afectados o se realiza con márgenes menores de 1 mm, lo que se considera inadecuado y nos obliga a ampliar los bordes quirúrgicos, siendo bastante más dificultoso por el reducido tamaño mamario.

En un reciente estudio danés concluí que pacientes con CDIS tienen 3 veces más probabilidad de reintervención por márgenes inadecuadas (< 2mm).

Históricamente, la definición de márgenes adecuadas para cirugías conservadoras en pacientes con CDIS es un motivo de controversias. En un reciente metaanálisis(89, 90) donde se incluyeron 8.651 pacientes que habían sido intervenidas con cirugías conservadoras por CDIS, todas con bordes quirúrgicos libres, es decir, más de 2 mm sanos, se confirma que los márgenes libres de más de 2 mm no confieren reducción en el número de recidivas locales desde que las pacientes fueron irradiadas postcirugía.

Silverstein y Lagios, basados en el IPVN modificado y tras estudio multinstitucional prospectivo randomizados de 12 años(90) de duración sobre las recidivas locales sugieren que en pacientes con CDIS de bajo grado, mayores de 60 años, con tumores relativamente pequeños (menores de 15 mm) y bordes quirúrgicos libres se podría evitar la radioterapia, pues son pacientes de bajo riesgo de recidivas, y en dicho trabajo no hubo diferencia significativa entre aquellas que fueron irradiadas(91).

Las pacientes con exéresis de más de 20% del volumen mamario por cirugía conservadora pueden presentar deformidad(91, 92), lo cual es importante para la estética y psicología de las mismas. Para estas pacientes, se propone una cirugía oncoplástica, utilizando técnicas de reconstrucción inmediatas y logrando así mantener las mamas. Sin embargo, es cada vez más frecuente que pacientes que padecen un CDIS, pidan la mastectomía bilateral con reconstrucción inmediata para así evitar la radioterapia, cuando es el caso, y también por el miedo de recidiva en la misma mama o en la contralateral(93). Este hecho ha sido también observado por National Cancer Database, que desde 2005 hasta 2011 confirma un aumento de las mastectomías bilaterales con reconstrucción inmediata. Trimbrell y cols(94) hicieron un estudio retrospectivo considerando los últimos 10 años, en la misma época de ese incremento de mastectomía, en pacientes que no optaron por mastectomías, sino por cirugías conservadoras. Todas las paciente tenían menos de 50 años y no se consideraron los bordes quirúrgicos antes de la radioterapia o si la anatomía patológica avisaba de microinvasiones o no. De todas, solamente 8/199 pacientes desarrollaron una recidiva local.

En pacientes que presentaban CDIS de 5 cm o mayor, alto grado nuclear o comedonecrosis, además de la mastectomía también se hizo biopsia de ganglio centinela, siendo diagnosticada en un 20% de las pacientes la concomitancia de CDIS con microinvasiones o tumores puramente invasivos, aunque inicialmente se diagnosticaron de CDIS(95).

1.9.2. TUMORECTOMÍA Y CUADRANTECTOMÍA.

La cirugía conservadora requiere una extirpación completa de la zona afectada y una orientación adecuada de espécimen, lo que facilita la ampliación de márgenes si es necesario (**Figura 1.28**). Algunos centros recomiendan incisiones radiales amplias, con resección de un fragmento de piel; en cuanto a la profundidad, se debe llegar hasta la fascia del pectoral. Es aconsejable dejar marcadores metálicos en el lecho quirúrgico, los cuales sirven para orientar la radioterapia y para el control mamográfico posterior. Por otra parte, los carcinomas ductales in situ tipo no comedocarcinoma se pueden tratar con resección local amplia, siempre que esta resección tenga márgenes libres. En caso que el carcinoma se asocie con focos de micro invasión, se clasifica como carcinoma de mama micro invasivo y se debe tratar de acuerdo con las guías de manejo de la enfermedad invasiva.

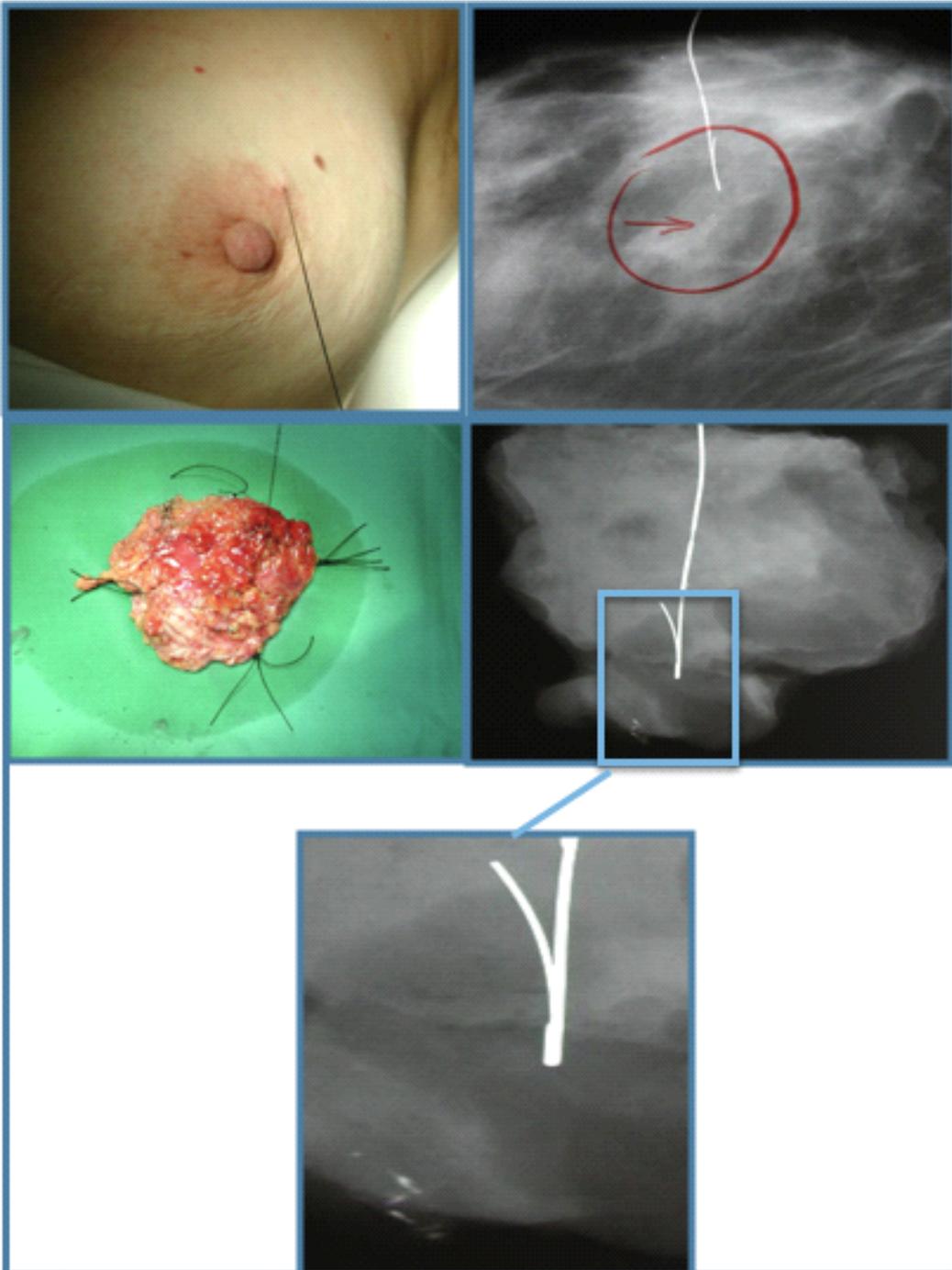


Figura 1-28 : Secuencia de mama con diagnostico de CDIS con arpón en preoperatorio. Mamografía tras colocación de arpón/pieza quirúrgica referenciada. Mamografía de pieza quirúrgica con bordes positivo (afectos).

1.9.3. INDICACIONES DE LA MASTECTOMÍA.

En algunos casos, la mastectomía es la mejor opción para las pacientes con carcinoma ductal in situ, como por ejemplo(96,97) :

- Microcalcificaciones difusas en la mamografía o lesión multicéntrica.
- Presencia de área nodular > 4 cm de diámetro.
- Dificultad para conseguir márgenes libres o el tumor se presenta excesivamente grande con una margen negativa muy pequeño o es imposible hacer una cirugía conservadora por no tener tejido para el cierre del lecho quirúrgico.
- La paciente es de difícil seguimiento.
- La paciente no se puede tratar con radioterapia, ya sea porque ha recibido radiación previa, tiene lupus eritematoso sistémico o no hay disponibilidad de radioterapia.
- La paciente no es apta para tratamiento conservador o tiene algún factor de riesgo de recurrencia local.
- La paciente pide la mastectomía expresamente.
- La paciente presenta recidiva local después de la cirugía conservadora y radioterapia.

A las pacientes sometidas a mastectomía se les recomienda la reconstrucción mamaria inmediata, denominada terapia de remplazo glandular, que consiste en mastectomía con conservación de la piel y reconstrucción con tejido autólogo del músculo recto del abdomen o dorsal ancho. Algunos centros preconizan la conservación del pezón con biopsia por congelación de conductos, lo cual parece algo controvertido en otros centros. El carcinoma ductal in situ no invade la piel, por lo que no es necesario realizar extirpación amplia de ella, así como tampoco se requiere vaciamiento axilar, puesto que no hay metástasis (97,98).

1.9.4. MASTECTOMÍA Y BIOPSIA DEL GLANCLIO CENTINELA.

El carcinoma ductal in situ no tiene capacidad de generar metástasis, por lo que el vaciamiento axilar y el estudio de ganglio centinela no son procedimientos de rutina. Sin embargo, algunos investigadores recomiendan la biopsia por congelación del ganglio centinela para evaluar los posibles focos de microinvasión. Es posible que en el 4%-7% de las pacientes exista una microinvasión que haya pasado desapercibida o que se diagnostique en el estudio histológico definitivo, por lo que algunos centros justifican la necesidad de la biopsia selectiva del ganglio centinela(99). Además, se sabe que los carcinomas ductales in situ multicéntricos y con comedonecrosis tienen mayor probabilidad de microinvasión(100).

El Instituto Europeo de Oncología - Milán, Italia, preconiza el estudio del ganglio centinela en casos de carcinoma ductal in situ y presenta su experiencia de 854 pacientes diagnosticadas con dicha neoplasia(101) entre 1996 y 2006. Durante este periodo, observaron 1,4% de metástasis al ganglio centinela; además, cuestiona cuántas veces se está seguro del diagnóstico de carcinoma ductal in situ puro en pacientes con microcalcificaciones sospechosas(102). Por estos cuestionamientos y a la luz de conocimientos actuales, ya se tienen establecidas unas indicaciones muy precisas sobre cuándo se debe realizar biopsia selectiva del ganglio centinela(102,103). Actualmente, se acepta que a las pacientes con este carcinoma y que se someterán a mastectomía se les debe realizar biopsia selectiva del ganglio centinela(103), porque, de resultar positivo, facilitará el vaciamiento axilar en el mismo acto operatorio, situación que evitará mayor morbilidad(104) en un acto quirúrgico posterior.

A las pacientes que se trataron con cirugía conservadora, se les debe realizar el primer control mamográfico seis meses después de terminar la radioterapia, luego otro control a los seis meses y si éste es normal, se continúa con controles anuales. Por su parte, a las pacientes sometidas a

mastectomía se les debe realizar controles mamográficos anuales de la mama contralateral(105).

1.9.5. USO DE TAMOXIFENO.

El Tamoxifeno (TMX) es un modulador selectivo del receptor de estrógenos que está siendo usado comúnmente durante las dos últimas décadas en el tratamiento y prevención del cáncer de mama receptor de estrógenos positivo (Osborne,1998). Tiene una eficacia demostrada en la reducción del riesgo del cáncer de mama del 50%(106). Ya en 1998 la FDA (Food and Drug Administration) americana aprobó el uso del TMX para la prevención del cáncer de mama en mujeres con alto riesgo de desarrollar la enfermedad(107). El TMX actúa como antiestrogenico en el tejido mamario interfiriendo con la actividad de los estrógenos, hormonas femeninas que promueven el crecimiento de las células cancerosas de la mama. Debido a su efecto agonista parcial, TMX ejerce efectos beneficiosos sobre el metabolismo lipídico y óseo. La pauta estándar se considera en una dosis de 20 mg/día durante 5 años.

Su eficacia ha quedado reafirmada tras los resultados publicados por el "Early Breast Cancer Trialists' Collaborative Group" (EBCTCG)(94) en el que, tras un metaanálisis con 194 estudios comparativos con tratamiento adyuvante, se ha objetivado una reducción del riesgo de muerte anual por carcinoma de mama en el 31% de las pacientes con RE-positivos que reciben Tamoxifeno así como una reducción a casi la mitad de la tasa de recaídas, independientemente de la edad de la paciente, del valor de los receptores hormonales o de la exposición previa a la quimioterapia. En el estudio NSABP(108) se estudiaron 1.804 pacientes con CDIS, las cuales recibieron manejo conservador; a 902 se les dio tamoxifeno (20 mg al día por 5 años) y a las otras 902, placebo, encontrando que en el grupo con tamoxifeno se redujo el porcentaje de recurrencias a 5 años de 13.4% a 8.2%; reduciéndose así mismo la incidencia de carcinoma invasor contralateral de 2.4% a 1.8% y de invasor homolateral de

3.4% a 2.1%, lo cual equivale a una reducción de casi un 50%. Por esto, muchos grupos recomiendan actualmente el uso del TMX.

Tabla 1-10 : tratamiento post quirúrgico en CDIS según NCCN.

DCIS POSTSURGICAL TREATMENT	SURVEILLANCE/FOLLOW-UP
<p>Risk reduction therapy for ipsilateral breast following breast-conserving surgery:</p> <ul style="list-style-type: none"> Consider endocrine therapy for 5 years for: <ul style="list-style-type: none"> Patients treated with breast-conserving therapy (lumpectomy) and radiation therapy[†] (category 1), especially for those with ER-positive DCIS. The benefit of endocrine therapy for ER-negative DCIS is uncertain Patients treated with excision alone[‡] Endocrine therapy: <ul style="list-style-type: none"> Tamoxifen for premenopausal patients Tamoxifen[†] or aromatase inhibitor for postmenopausal patients with some advantage for aromatase inhibitor therapy in patients <60 years old or with concerns for thromboembolism <p>Risk reduction therapy for contralateral breast:</p> <ul style="list-style-type: none"> Counseling regarding risk reduction <p>See NCCN Guidelines for Breast Cancer Risk Reduction</p>	<ul style="list-style-type: none"> Interval history and physical exam every 6–12 mo for 5 y, then annually Mammogram every 12 mo (first mammogram 6–12 mo, after breast conservation therapy, category 2B) If treated with endocrine therapy, monitor per NCCN Guidelines for Breast Cancer Risk Reduction

Claramente, el TMX continúa siendo el tratamiento hormonal de elección para el carcinoma ductal in situ (**Tabla 1.10**). Sin embargo, la respuesta clínica del TMX es variable y entre un 30 y un 50% de las pacientes que reciben tratamiento adyuvante con TMX padecen una recaída (EBTCG)(109). Se conoce la conversión en el organismo de Tamoxifeno en 3 metabolitos con una actividad antiestrogénica mucho mayor que la del propio TMX (4-hidroxi-TMX, N-desmetil-TMX y 4-hidroxi-N-dismetil-TMX)(110). Tanto la molécula de TMX como sus tres metabolitos son considerados SERMs (selective estrogen receptor modulator), es decir, moduladores selectivos de receptores estrogénicos debido a su capacidad para unirse a receptores de estrógenos en el DNA. En estudios in vivo se ha comprobado que los SERMs compiten(111) con los estrógenos para unirse a sus receptores, dando como resultado una atenuación en la respuesta celular mediada por estrógenos.

Se han descrito en algunos estudios(112) que el tamoxifeno causa efectos secundarios en algunas mujeres que lo toman. Los más frecuentes son náuseas, vómitos, dolores de cabeza, sofocos, fatiga, sangrados vaginales,

alteraciones en el metabolismo de los lípidos y pérdida de densidad ósea. Además, un efecto secundario muy importante del tratamiento con TMX es el desarrollo de cáncer de endometrio en algunas de las pacientes(113). Por otro lado, se ha descrito un aumento significativo de trombosis venosas profundas y embolismos pulmonares en pacientes en tratamiento con TMX frente a grupos control tratados con placebo(114), aunque estas diferencias desaparecieron tras la finalización del tratamiento con Tamoxifeno. Algunos estudios ponen de manifiesto que los efectos secundarios desaparecen tras cinco años de tratamiento mientras que la eficacia del tratamiento parece persistir durante al menos quince años(116).

1.9.6. RADIOTERAPIA.

Sobre la RT, se han realizado cuatro estudios randomizados prospectivos distintos (**Tabla 1.11**). Se puede observar que la mayor parte de la enfermedad había sido detectada a través de mamografías (80%), de las cuales todas recibieron radioterapia de mama entera y ninguna recibió una dosis de refuerzo.

Cuando el carcinoma ductal in situ se trata en forma conservadora, el pronóstico a 10 años es excelente; no obstante, se recomienda radioterapia para disminuir el riesgo de recaída. Esta se aplica a toda la mama y se da refuerzo al lecho tumoral. Varios estudios(117, 118) como NSABP-17, EORTC, UK/ANZ y el ensayo sueco, demuestran que la radioterapia asociada a tratamiento conservador reduce entre un 50% y un 60% el riesgo de recidiva local(118); este beneficio relativo persiste al menos por 12 años.

Tabla 1-11: estudios randomizados prospectivos sobre Rt en CDIS.

Randomized Trials of Excision ± RT in DCIS				
Trial	# Patients	% Mammo Detected	Boost	Tamoxifen
NSABP B17	813	80	No	No
EORTC 10853	1002	71	No	No
UK/ANZ	1030	100	No	Yes
Swedish	1046	78	No	No

El efecto de la radioterapia es mayor en el grupo de mujeres con riesgo aumentado de recidiva local, tales como las mujeres jóvenes, aquellas con márgenes comprometidas, con carcinoma ductal in situ de grado nuclear alto o tipo comedo. No obstante, se debe tener en cuenta que la radioterapia⁽¹¹⁹⁾ nunca puede remediar el defecto de una cirugía incompleta o inadecuada.

Solamente en uno de los estudios, el del Reino Unido (UK, ANZ), el tamoxifeno se incluyó de rutina. En total hubo casi 4.000 mujeres incluidas en estos estudios; 341 que han muerto, con un seguimiento de cerca de 9 años **(Gráfico 1.13)**. Analizados el resultado de estos estudios, en primer lugar, se presenta recidivas locales, ya sea CDIS recurrente o cáncer invasor. También, puede verse que el beneficio es aproximadamente equivalente en cuanto la recidiva, que se presenta como CDIS o cáncer invasor y que hay un beneficio total de hasta 10 años libre de enfermedades para las pacientes sometidas a radioterapia^(86, 120). Sin embargo, la radioterapia no cambia la supervivencia en el CDIS.

En este análisis general, también se ha hecho un intento para estudiar diferentes subgrupos de CDIS para ver si el beneficio de la radioterapia varía. El primero de esos subgrupos se forma según la edad: mujeres menores o mayores de 50. Se ve algo muy interesante, y es que el beneficio de la radioterapia, o sea, la reducción de recidivas, es mucho menor en las mujeres

más jóvenes que en el grupo de mayor edad. De manera similar, al considerar el tamaño del CDIS, se piensa desde hace tiempo que el tamaño del CDIS influya en el desarrollo de recidivas y que la radioterapia juega un importante papel. Nuevamente se observa que el carcinoma ductal in situ de 2 cm o menos, o hasta 5 cm, se beneficia más de la reducción de riesgo con la radioterapia, lo que se queda contrapuesto si se considera a largo plazo, 10 años o más, y siempre tras un procedimiento quirúrgico óptimo. Es decir, independientemente del tamaño tumoral, el beneficio de la radioterapia está claro.

Por lo tanto, tampoco el tamaño es un buen criterio para valorar la radioterapia. Queda más complicado cuestionar estas conclusiones, ya que son el resumen de los cuatro trabajos anteriormente citados (dos americanos, uno inglés y uno sueco). En cuanto al grado histológico del CDIS en relación a la radioterapia(121), queda patente que los grados tumorales bajos o moderados en los primeros 5 años tras la RT presentan menos recidivas que los de alto grado (**Gráfico 16**). Pero, al hacer un seguimiento durante un periodo cronológico mayor, se nota una estabilización del número de recidivas en los de alto grado y una progresión constante de los de bajo y moderado grado a largo del tiempo (**Gráfico 17**).

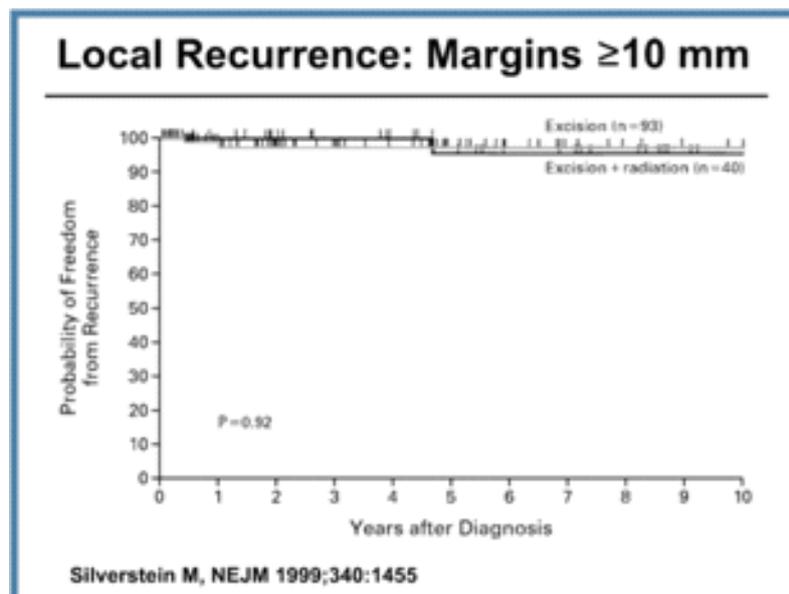


Gráfico 1-13 : recidivas locales. Márgenes libres en relación cirugía y cirugía + Rt
Fuente: NSABP protocolo B-17.

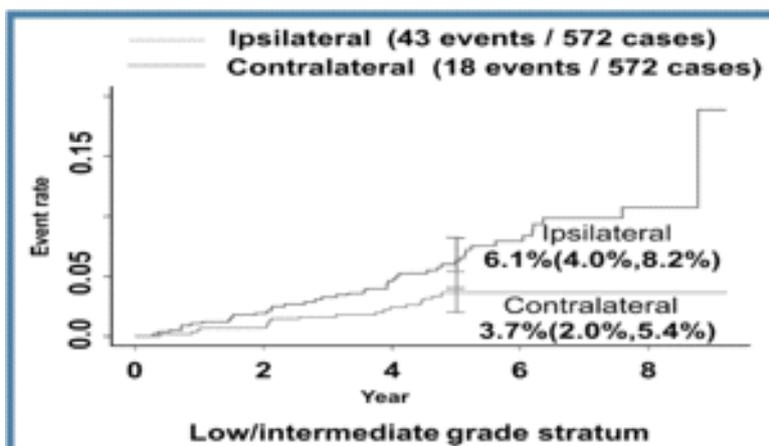


Gráfico 1-14 : recidivas de CDIS de grados bajos y moderados según localización ipsilateral o contralateral. Fuente: J Natl Cancer Inst. 2013 May 15; 105(10): 701–710.

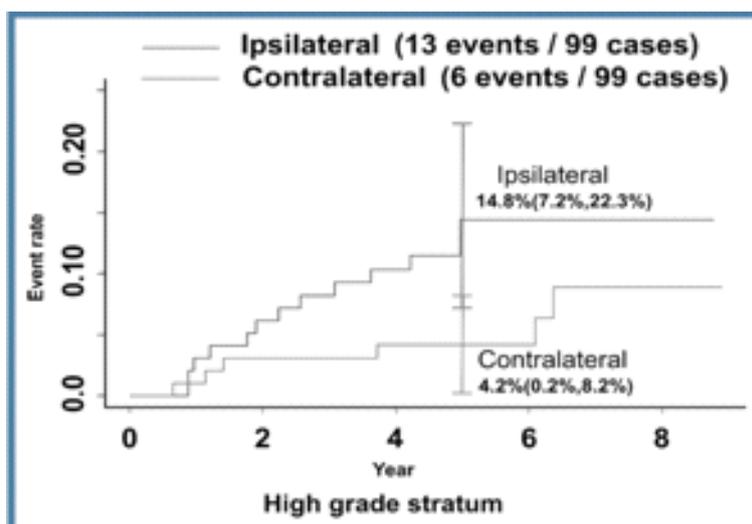


Gráfico 1-15: Recidivas de tumores de alto grado X localizaciones - ipsilateral o contralateral. Fuente: J Natl Cancer Inst. 2013 May 15; 105(10): 701–710.

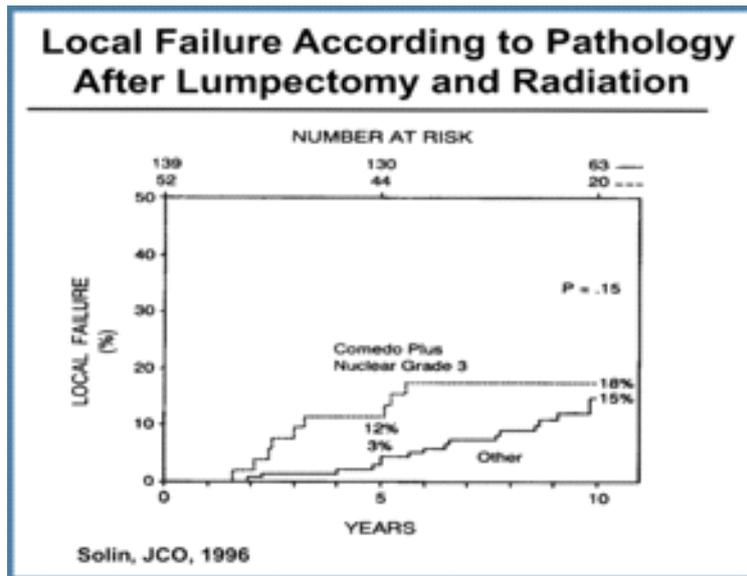


Gráfico 1-16 : recidiva considerando grados tumorales después de tumorectomía y radioterapia. Fuente: J Natl Cancer Inst. 2013 May 15; 105(10): 701–710.

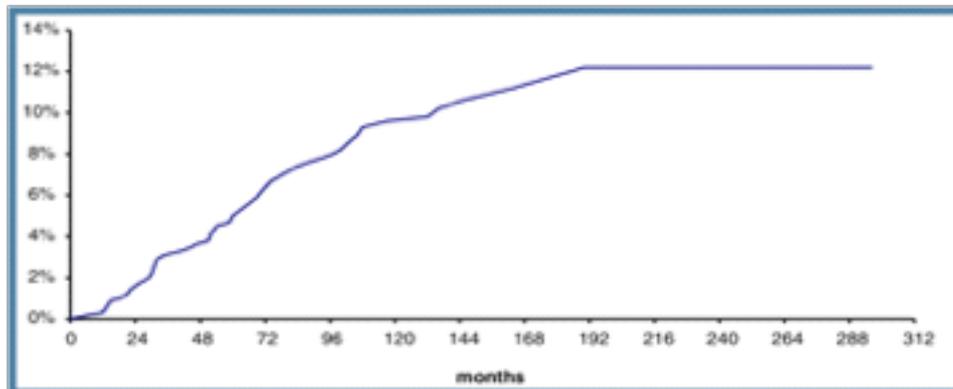


Gráfico 1-17 : riesgo de recidiva local fue de 5% a 5 años y 9,6% a los 10 años.

Fuente: Vidali et al. Radiation Oncology 2012.

La recidiva del CDIS (no considerando otras variables como edad, tamaño tumoral, grado histológico o márgenes libres de tumor) está representada en la curva del **(Gráfico 1.17)**.

1.10. INDICE PROGNOSTICO DE VAN NUYS (IPVN).

El Índice Pronóstico de Van Nuys (IPVN) fue idealizado y presentado por Silvestein MJ. y Lagios MD., ambos cirujanos oncológicos y investigadores vinculados a la University of Southern of California en 1995. Dicho índice se ha desarrollado en la ciudad de Van Nuys, California, con el objetivo de predecir la recurrencia local y el pronóstico del carcinoma ductal in situ, así como adecuar el tratamiento a cada caso, con una actitud quirúrgica lo menor agresiva posible.

La clasificación de Van Nuys se idealiza inicialmente para predecir la recurrencia local usando una combinación del grado nuclear y necrosis. El estudio parece que desde el inicio es deficiente por usar solo 2 variables. En 1996, el Índice Pronóstico de Van Nuys se redefine, considerando el tamaño del tumor, la valoración de los bordes libres de lesión y el grado histológico, usándose un algoritmo numérico, es decir, un sistema de puntuación en que cada variable recibía 1,2 o 3 puntos conforme su gravedad y así componían 3 grupos, los de “menor” gravedad, los moderados y los más graves⁽⁸⁶⁾. En estudios en los años siguientes y por el acompañamiento de los grupos de las pacientes en que se usó dicho índice, queda patente que los tres parámetros que parecen tener mayor influencia en la aparición de recidivas y supervivencia son el tamaño del tumor, el grado histológico y el estado de los márgenes, que no evolucionaban de misma forma⁽⁸⁷⁾. Se concluye, por lo tanto, que la edad era un factor muy relevante, por lo que en 2003, la University of Southern of California añadió al IPVN la edad de la paciente como una variable más, pasando este a ser llamado de Índice Pronóstico de Van Nuys Modificado, usando de forma abreviada: **IPVN/USC**.

En estudios más recientes, que reflejan los trabajos de diferentes servicios en hospitales que usan, incorporados a sus protocolos, el USC/IPVN,

sobre todo en Estados Unidos, ya se señala que se debe considerar la comedonecrosis como una variable más a ser considerada.

Los 3 grupos que componen el USC/IPVN están formados conforme a los puntos obtenidos por las características del tumor. El grupo 1 está formado por aquellas pacientes que presentan tumores que, siguiendo el algoritmo, presentan la puntuación de 4, 5 o 6 puntos. El grupo 2 son las que presentan 7, 8 o 9 puntos y, finalmente, el grupo 3 son los casos con 10, 11 o 12.

El USC/IPVN preconiza que en el grupo 1 se debe proceder cirugía conservadora, es decir, tumorectomía o tumorectomía ampliada (cuadrantectomía). En el grupo 2, cirugía conservadora y radioterapia adyuvante, y en el grupo 3 de debe indicar la mastectomía como cirugía de elección.

Estas cirugías preconizadas fueron ratificadas por Silverstein en un trabajo de abril de 2009 en que el objetivo era conocer el número de recidivas locales en paciente que habían sido intervenidas por cirugías conservadoras con o sin RT. Participaron 1.437 pacientes, de las que 488 fueron intervenidas por mastectomías, lo que las excluye por la imposibilidad de recidiva local. De las demás pacientes, 604 son intervenidas por cirugía conservadora exclusivamente, 345 por cirugía conservadora y radioterapia. Ninguna ha recibido quimioterapia u hormonoterapia. Todos estos casos, se estudian exhaustivamente por la anatomía patológica (AP) para saber el grado histológico, el subtipo, presencia o ausencia de comedonecrosis, márgenes y tamaño, variable esta forzó el desarrollo de la técnica de reconstrucción tumoral tridimensional tras un estudio con micrómetro, incorporándose a todos los estudios tumorales por el American Society of Pathology. El margen libre tumoral también es una variable que definió que la menor distancia entre tejido sano y el borde tumoral es la medida que debe prevalecer, ya que, por la irregularidad de la superficie tumoral, el borde sano se presenta con diferentes medidas.

En estos casos con seguimiento, se dividieron en 3 grupos según sus grados histológicos y presencia o ausencia de comedonecrosis. Grado 1: bajo o moderado grado histológico sin comedonecrosis. Grado 2: grado histológico bajo o moderado con comedonecrosis. Grupo 3: alto grado histológico con o sin comedonecrosis.

Las pacientes se siguieron por 12 años con objetivo de diagnosticar las posibles recidivas. Para ello, se han usado el USC/IPVN y cálculos basados en las curvas de Kaplan-Meier con resultados como significativos en el test de Log-Rank. En este estudio, queda demostrado que en el grupo 1 (grado histológico bajo o moderado sin comedonecrosis) no se tiene beneficio significativo el uso de RT. En el grupo 2 (grado histológico moderado o bajo con comedonecrosis) la RT tras la cirugía conservadora disminuye la recidiva local, sobre todo cuando se considera la recidiva por cáncer invasor y especialmente en pacientes más jóvenes (premenopáusicas). Sin embargo, en el grupo 3 (alto grado histológico con o sin comedonecrosis), a pesar de la RT, el riesgo de recidiva es significativamente alto, lo cual justifica la indicación de la mastectomía como técnica quirúrgica adecuada.

Se concluye en este trabajo (Altimas et al. 2012) que, para mejorar la predicción de recidivas se debe usar el USC/IPVN juntamente con un estudio molecular, inmunohistoquímico y marcadores tumorales.

Tabla 1-12: sistema de puntuación del IPVN Modificado o USC/IPVN. Fuente: Silverstein MJ. Oncology, 2003

Sistema de puntuación			
RECUESTO	1	2	3
Tamaño (mm)	≤15	16-40	≥41
Amplitud margen (mm)	≥10	1-9	<1
Clasificación histológica	No alto grado sin necrosis	No alto grado con necrosis	Alto grado
Edad (años)	>60	40-60	<40

Tabla 1-13: tratamientos preconizados según el USC/IPVN
Fuente: Silverstein MJ. Oncology, 2003

Guía de tratamiento	
PUNTUACIÓN	PROPUESTA DE TRATAMIENTO
4a6	QX conservadora
7a9	QX conservadora y radioterapia
10a12	Mastectomía

Con el pasar de los años, el IPVN viene asociándose a la conducción y seguimiento de las cirugías en el cáncer de mama por carcinoma ductal in situ (CDIS). El IPVN es una herramienta que intenta cuantificar los principales factores pronósticos de recaída local en el CDIS, para hacerlos clínicamente útiles en la toma de decisiones. Se debe utilizar como una guía de actuación, como el punto de partida para la elección del tratamiento que, en cualquier caso, debe ser individualizado.

Son muchos los trabajos que demuestran que las márgenes libres de tumor son fundamentales para evitar la recurrencia. En 2008, la National Comprehensive Cancer Network (NCCN) acepta la escisión quirúrgica simple del tumor para el carcinoma ducal in situ (CDIS), con su resección completa como alternativa de tratamiento de esas paciente, validando así una práctica ya utilizada principalmente en Estados Unidos en cerca de 50% de los tratamientos conservadores que no recibieran tampoco radiación post quirúrgico. Entretanto, el NCCN no define las pacientes que se pueden beneficiar de la ausencia de ese tratamiento. Científicos investigadores ha acompañado durante años a esas pacientes, siempre considerando solo el borde quirúrgico libre de enfermedad como punto de partida para dicho acompañamiento.

En un análisis multivariable⁽¹²⁰⁾ se muestra que 6 factores independientes predicen la recurrencia local en esas pacientes con CDIS tratadas de forma conservadoras. Esos factores son: la radioterapia, edad (mayores son mejores), tamaño (cuanto más pequeños, mejor), grado nuclear (mejor los bajos grados), márgenes quirúrgicas libres (cuanto más tejido libre sano, mejor), comedonecrosis (mejor sin necrosis).

2. PLANTEAMIENTO DEL ESTUDIO.

2.1. UTILIDAD, RELEVANCIA Y JUSTIFICACIÓN.

El aumento del diagnóstico de CDIS a partir de la segunda mitad de los años 90, también debido a la implantación del screening a través de mamografías seriadas a todas las mujeres mayores de 40 años, ha hecho que se estudie con mayor profundidad el CDIS.

Simultáneo a ese estudio, se idealiza el IPVN con la intención de tener una herramienta en que, a través de un algoritmo, fuera posible establecer el tratamiento.

Considerando que:

- El CDIS no produce metástasis, pero puede evolucionar a cánceres infiltrantes.
- Contemporáneo al IPVN, ha empezado la era de cirugías mínimamente invasivas y cirugías conservadoras, es decir, el CDIS que, hasta entonces, era intervenido con mastectomía, ahora pasa a ser tratado con cirugías conservadoras, cuando es posible.
- Con la implantación de las cirugías conservadoras, es decir, menor morbilidad, se observa la buena recuperación de las pacientes, tanto a nivel físico como psíquico.
- El retorno a vida familiar y laboral normal, como anteriormente al diagnóstico del CDIS.

Estos son básicamente, los motivos que justifican la tentativa del desarrollo del tratamiento del CDIS.

2.2. FORMULACIÓN DE HIPÓTESIS.

La aplicación del Índice Pronóstico de Van Nuys Modificado en el contexto de la práctica clínica habitual (real life) supone diferencias en la detección de eventos locales (recaídas) frente a no aplicarlo.

2.3. OBJETIVOS.

2.3.1. PRINCIPALES.

- Estudiar la utilidad del IPVN como herramienta en el manejo del CDIS, analizando la validez externa de aplicarlo en una población consecutiva de pacientes.
- Conocer la prevalencia de la aplicabilidad del IPVN en dicha población externa.
- Conocer si existen diferencias en la incidencia de recidivas y en el tiempo de SLE dependiendo de su aplicación o no.

2.3.2. SECUNDARIOS.

- Analizar las diferencias pronósticas dependientes de las variables propias de la definición del IPVN: edad, margen, grado histológico y tamaño tumoral.

3. MATERIAL Y MÉTODOS.

3.1. POBLACIÓN.

3.1.1. REGIÓN DE MURCIA: ENTORNO SOCIOECONÓMICO.

La Región de Murcia⁽¹²²⁾ es una comunidad autónoma, situada en el sudeste de la península ibérica, entre Andalucía y la Comunidad Valenciana, y entre la costa mediterránea y Castilla-La Mancha. Su capital es la ciudad de Murcia. Con 11.313 km², es la novena región de España en superficie y representa el 2,9% de la extensión nacional. La Región de Murcia tenía una población en 2013 de 1.472.049 habitantes, de los cuales casi un tercio (29,77%) vivía en el municipio de Murcia. Esta cifra representaba el 3,12% de la población española en 2013. La densidad (130 hab/km² en 2013) es ampliamente superior a la media del país (92,11 hab/km²). La distribución interna de la población resulta desigual, siendo mayor la concentración poblacional en las comarcas litorales y prelitorales (área urbana de la ciudad de Murcia, Campo de Cartagena-Mar Menor, Alto y Bajo Guadalentín), que en las comarcas más interiores, como el Noroeste o el Altiplano murciano.

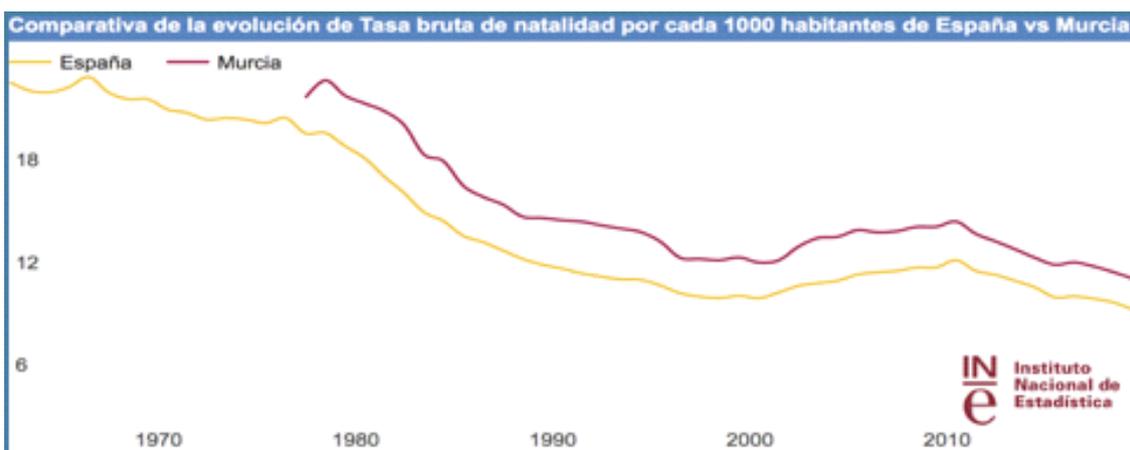


Gráfico 3-1 : tasa de natalidad en España y en Murcia. Fuente: INE.

En el periodo 1991-2006 la población murciana creció en un 29,32%, frente al 13,38% que había crecido el conjunto nacional.

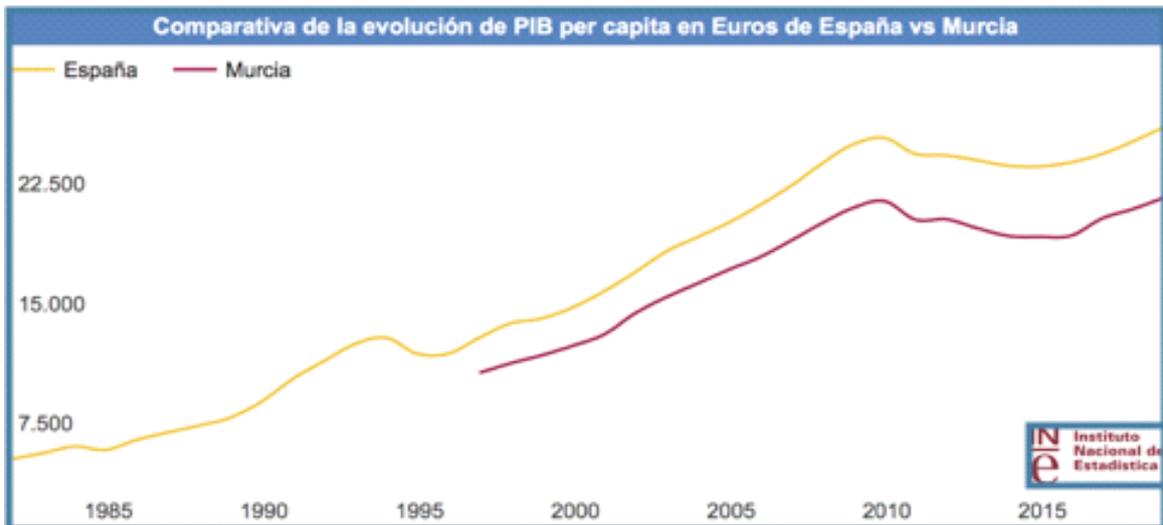


Gráfico 3-2 : evolución de PIB *per cápita* en España y en Murcia de 1996 a 2017. Fuente INE.



Figura 3-1 : población femenina en la Región de Murcia en 2017. Fuente INE.

La población en la Región de Murcia en 2017 era de 734.035 mujeres. De este total, las mujeres adolescentes y adultas, es decir, mujeres expuestas a niveles altos de hormonas sexuales totalizaban 608.405.

Uno de los datos que corrobora el notable aumento de la población de Murcia en los últimos años es la tasa de natalidad, la cual es mayor que la tasa nacional (**Gráfico 3.1**).

Al igual que el PIB nos ayuda a saber cuál es el tamaño de una economía, el PIB *per cápita* nos indica la riqueza de sus ciudadanos. Si

ordenamos las comunidades autónomas en función de su PIB *per cápita*, Murcia se encuentra en el puesto 13 del ranquin de PIB de las comunidades autónomas. El PIB *per cápita* de la Región de Murcia está por debajo de la media entre comunidades (**Gráfico 3.2**), es decir, sus ciudadanos tienen un nivel económico inferior si los comparamos con ciudadanos de otras comunidades autónomas.

Tabla 3-1: población de la Región de Murcia de 2010 a 2018 según Edad y Sexo. Fuente: Padrón Municipal de Habitantes de la Región de Murcia.

Hombres								
Total	736.238	733.555	735.434	735.889	739.842	742.727	741.581	738.627
Menores de 1 año	7.884	7.973	8.341	8.072	8.450	8.537	9.033	9.196
De 1 a 4 años	33.772	34.497	34.949	36.017	37.035	37.822	38.299	38.211
De 5 a 9 años	46.815	47.225	47.400	47.124	46.513	45.881	44.958	44.092
De 10 a 14 años	45.194	44.131	43.555	42.538	41.709	41.352	40.846	40.270
De 15 a 19 años	41.111	40.481	40.068	40.151	40.425	41.186	41.606	42.276
De 20 a 24 años	41.424	41.420	42.193	43.138	43.990	44.933	46.098	47.899
De 25 a 29 años	44.197	44.597	45.595	47.329	49.866	53.228	57.288	61.834
De 30 a 34 años	50.705	53.922	58.410	62.297	66.637	70.281	72.512	73.548
De 35 a 39 años	66.824	68.696	69.897	70.959	70.855	70.814	69.785	68.567
De 40 a 44 años	66.909	65.984	65.220	64.244	63.935	63.949	63.394	62.471
De 45 a 49 años	60.679	60.135	59.585	59.196	58.415	56.788	54.929	52.951
De 50 a 54 años	53.866	51.899	50.540	49.083	48.012	47.333	45.430	43.445
De 55 a 59 años	44.664	42.845	41.260	39.215	37.919	36.553	35.784	34.827
De 60 a 64 años	34.063	33.390	32.537	32.225	32.519	32.031	31.492	31.634
De 65 a 69 años	29.500	29.045	29.517	29.039	28.462	27.517	26.339	25.993
De 70 a 74 años	24.053	23.165	23.178	23.815	23.991	22.434	22.876	21.994
De 75 a 79 años	18.431	18.891	18.340	19.531	19.857	19.817	19.689	19.642
De 80 a 84 años	14.733	14.551	14.566	14.202	13.978	13.533	13.128	12.549
De 85 y más años	11.415	10.808	10.285	9.714	9.274	8.738	8.097	7.472
MUJERES / AÑOS	2017	2016	2015	2014	2013	2012	2011	2010
Total	734.035	731.292	731.894	730.929	732.207	731.722	728.488	723.352
Menores de 1 año	7.390	7.633	7.796	7.660	7.857	7.977	8.421	8.699
De 1 a 4 años	31.657	32.097	32.727	33.641	34.825	35.879	36.277	36.187
De 5 a 9 años	44.288	44.659	44.766	44.355	43.729	42.880	42.322	41.516
De 10 a 14 años	42.295	41.667	41.136	40.441	39.825	39.668	38.927	38.430
De 15 a 19 años	39.318	38.551	38.295	37.913	38.038	38.373	38.864	39.534
De 20 a 24 años	39.005	39.492	40.232	41.341	42.077	42.834	43.433	44.537
De 25 a 29 años	43.194	43.664	44.680	46.136	48.066	50.666	53.907	58.887
De 30 a 34 años	49.633	52.134	54.864	57.792	60.030	61.750	63.231	63.869
De 35 a 39 años	59.915	61.117	62.015	62.769	62.495	62.482	61.534	60.742
De 40 a 44 años	60.571	59.703	59.335	58.787	58.772	58.568	58.306	57.586
De 45 a 49 años	57.013	56.882	56.484	56.287	55.459	53.691	52.083	50.744
De 50 a 54 años	52.309	50.703	49.672	48.180	47.405	46.765	44.897	42.840
De 55 a 59 años	45.362	43.563	41.796	39.893	38.404	37.083	36.383	35.432
De 60 a 64 años	35.631	35.096	34.396	34.150	34.676	34.352	33.867	33.968
De 65 a 69 años	32.644	32.250	32.641	32.321	31.511	30.202	28.885	28.687
De 70 a 74 años	27.951	26.812	27.021	25.242	25.633	26.088	26.776	25.781
De 75 a 79 años	23.465	24.117	23.311	24.850	25.258	25.507	25.107	25.330
De 80 a 84 años	21.312	21.044	21.305	21.043	20.702	20.094	19.845	18.950
De 85 y más años	21.082	20.398	19.432	18.528	17.445	16.863	15.823	14.830
TOTAL	608.405							

Fecha de actualización: 02/02/2018.
CREM: Padrón Municipal de Habitantes

3.1.2. POBLACIÓN ESTUDIADA.

Tabla 3-2: población de la Región de Murcia por áreas de salud. Murcia Oeste y Lorca drenan directamente a HCUVA. Fuente: CREM. Padrón Municipal de Habitantes.

	MURCIA OESTE	CARTAGENA	LORCA	NOROESTE	ALTIPLANO	VEGA MEDIA DEL SEGURA	MURCIA ESTE	MAR MENOR	VEGA ALTA DEL SEGURA	TOTAL
Población (Padrón 2016)	258537	283600	173232	71039	59399	262595	197548	104059	54838	1464847



Figura 3-2 : áreas y zonas de salud de la RM que tienen el HCUVA como referencia. Fuente: Consejería de Sanidad de la Región de Murcia.

La población estudiada fue de todas las mujeres mayores de quince años, edad a la cual la mayoría de las adolescentes ya presentan la menarquía, es decir, ya están bajo la influencia de las hormonas sexuales (**Tabla 3.1**). Además, dicha población estudiada se obtuvo de las todas las diferentes áreas sanitarias que tienen en común el Hospital Clínico Universitario Virgen de la Arrixaca como su hospital de referencia (**Tabla 3.2**).

El HCUVA es el hospital de referencia para al menos 500.000 personas no tocante a oncología, debido a su gran número de especialistas. Por ello recibe de toda la comunidad autónoma pacientes de mayor complejidad o que necesitan cuidados de varias especialidades simultáneas. Este hecho también corrobora que el hospital trate a un número aún más elevado de pacientes.

Tabla 3-3: zonas, según la Secretaría de Sanidad, que drenan para el HCUVA.
Fuente: Consejería de Sanidad de la Región de Murcia.

AREA I: MURCIA OESTE				
ZBS		Tipo de Unidad	Unidad de Cribado de Referencia	Unidad de Mama de Referencia
1	ALCANTARILA	MOVIL	AECC	Hospital Virgen de la Arrixaca
2	ALCANTARILLA/SANGONERA LA SECA	MOVIL	AECC	Hospital Virgen de la Arrixaca
3	ALHAMA	MOVIL	AECC	Hospital Virgen de la Arrixaca
5	MULA	MOVIL	AECC	Hospital Virgen de la Arrixaca
8	MURCIA/ESPINARDO	FIJA	AECC	Hospital Virgen de la Arrixaca
10	MURCIA/SAN ANDRES	FIJA	AECC	Hospital Virgen de la Arrixaca
19	MURCIA/LA ÑORA	FIJA	AECC	Hospital Virgen de la Arrixaca
20	MURCIA/NONDUERMAS	FIJA	AECC	Hospital Virgen de la Arrixaca
21	MURCIA/LA ALBERCA	FIJA	AECC	Hospital Virgen de la Arrixaca
22	MURCIA/ALGEZARES	FIJA	AECC	Hospital Virgen de la Arrixaca
23	MURCIA/EL PALMAR	FIJA	AECC	Hospital Virgen de la Arrixaca
24	MURCIA/CAMPO DE CARTAGENA	FIJA	AECC	Hospital Virgen de la Arrixaca
74	MURCIA/SANGONERA LA VERDE	FIJA	AECC	Hospital Virgen de la Arrixaca
80	MURCIA/ALJUCER	FIJA	AECC	Hospital Virgen de la Arrixaca

AECC: Asociación Española contra el Cáncer

Tabla 3-4: zonas, según la Secretaría de Sanidad, que drenan para el HCUVA.
Fuente: Consejería de Sanidad de la Región de Murcia.

AREA III: LORCA				
ZBS		Tipo de Unidad	Unidad de Cribado de Referencia	Unidad de Mama de Referencia
44	AGUILAS/SUR	MOVIL	AECC	Hospital Virgen de la Arrixaca
45	LORCA/CENTRO	MOVIL	AECC	Hospital Virgen de la Arrixaca
46	LORCA/SAN DIEGO	MOVIL	AECC	Hospital Virgen de la Arrixaca
47	LORCA/SAN JOSE	MOVIL	AECC	Hospital Virgen de la Arrixaca
48	LORCA/LA PACA	MOVIL	AECC	Hospital Virgen de la Arrixaca
49	PUERTO LUMBRERAS	MOVIL	AECC	Hospital Virgen de la Arrixaca
50	TOTANA/NORTE	MOVIL	AECC	Hospital Virgen de la Arrixaca
68	AGUILAS/NORTE	MOVIL	AECC	Hospital Virgen de la Arrixaca
84	LORCA/SUTULLENA	MOVIL	AECC	Hospital Virgen de la Arrixaca
85	TOTANA/SUR	MOVIL	AECC	Hospital Virgen de la Arrixaca
88	LORCA/SANCRISTOBAL	MOVIL	AECC	Hospital Virgen de la Arrixaca

3.1.3. PLAN DE TRABAJO Y CRITERIOS DE INCLUSIÓN/EXCLUSIÓN.

Este trabajo se basa en un estudio hecho de forma retrospectiva en el periodo de 2002 a 2017 en una población que ha sido operada y seguida exclusivamente en el Hospital Clínico Universitario Virgen de la Arrixaca, Murcia, España. Las fechas de cirugías e inclusión de pacientes van de 2002 hasta 2012. En los últimos 5 años de este estudio (2012-2017), no hubo inclusión de ninguna nueva paciente, sino el seguimiento de las pacientes, sobre todo sobre las últimas, operadas en 2012. Todas las pacientes fueron

seguidas con revisiones periódicas, de al menos 5 años, haciéndose inicialmente bajo las normas de la Cirugía General y más recientemente siguiendo el Protocolo de la Unidad de Mama, consensuado entre los Servicios de Cirugía, Ginecología, Radio-diagnostico, Radioterapia, Quimioterapia, Anatomía Patológica y Cirugía Plástica, implantado en 2015.

Todas las pacientes fueron diagnosticadas de carcinoma ductal *in situ* (CDIS). El hecho de que cualquiera de las pacientes del estudio en algún momento presentara alguna invasión o microinvasiones supuso la inmediata exclusión de dicha paciente de la muestra (**Gráfico 3.3**). Dicha exclusión se llevó a cabo mediante el análisis de anatomía patológica de la biopsia o de la pieza quirúrgica.

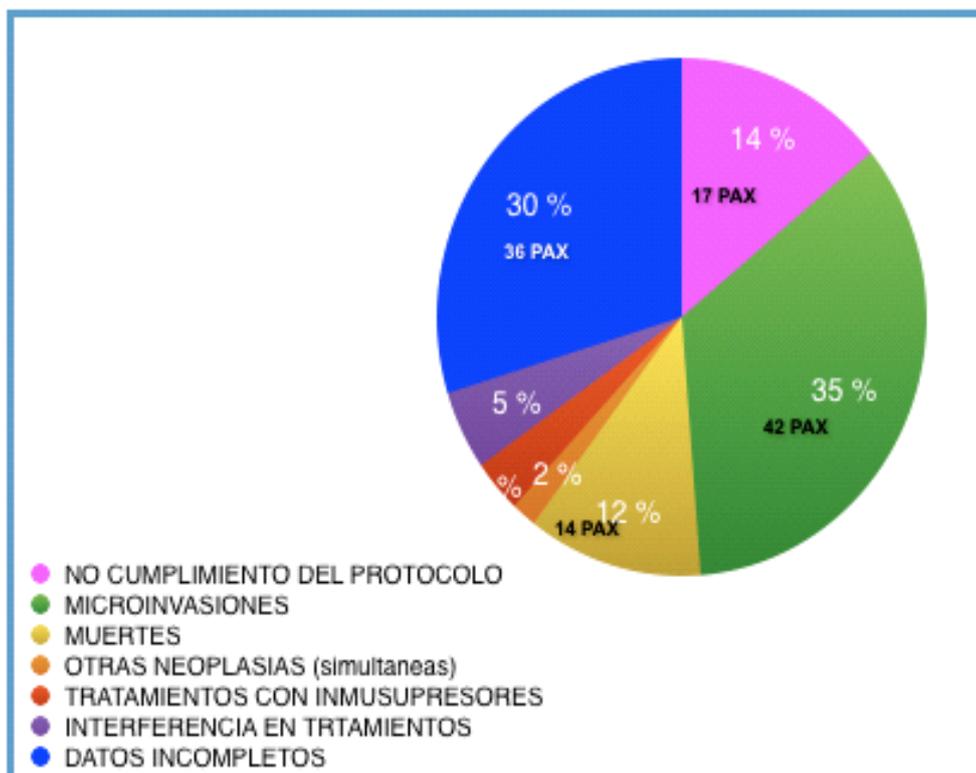


Gráfico 3-3 : criterios de exclusión adoptados en ese trabajo.

3.2. METODOLOGÍA.

3.2.1. RECOGIDA DE DATOS Y CONSIDERACIONES ÉTICAS.

Para conseguir los datos necesarios para este estudio, trabajamos inicialmente buscando entre los miles de informes de anatomía patológica a las pacientes que fueron operadas por cáncer de mama en el periodo de 2003 hasta 2012 y que, además, tenían el diagnóstico anatomopatológico de carcinoma ductal *in situ* (CDIS). Durante dichos años, se han operado a 222 pacientes con este diagnóstico. Del total de pacientes, se ha analizado el informe de anatomía patológica, uno a uno, en busca de la existencia de microinfiltraciones solas o relacionadas con otro hallazgo como zona de carcinoma infiltrante o lobulillar *in situ*, características que excluirían a las pacientes en este estudio.

Debido a la persistencia de falta de datos en numerosos casos, se hizo necesario llamar por teléfono a cada paciente para finalmente concluir la recogida de datos con todas las variantes que se entienden necesarias para la realización del trabajo. Se ha dejado claro a cada paciente que sus identidades y sus datos personales son codificados para la realización del banco de datos y que se conserva la confidencialidad de la información contenida en las historias clínicas.

3.2.2. CRITERIOS DE SELECCIÓN DE LA MUESTRA.

Criterios de inclusión:

- Mujeres con diagnóstico de carcinoma ductal *in situ*, intervenidas y seguidas en el HCUVA entre 2003-2012.

Criterios de exclusión:

- Pacientes que presentaran en algún momento, microinvasiones, incluso tras el estudio de la pieza quirúrgica por parte de la anatomía patológica.

- Pacientes que no siguieron sus consultas de revisión en posoperatorio, conforme recomienda la Unidad de Mama del HCUVA.
- Las pacientes que, por cualquier causa, aun estando citadas en la agenda de consultas no han comparecido a dos consultas consecutivas de revisiones en posoperatorio.
- Las pacientes que por cualquier motivo tuvieron que iniciar algún tratamiento con inmunosupresores.
- Las pacientes que han presentado otra neoplasia, aunque no relacionada con el CDIS inicial.
- Las que hacían sus revisiones en HCUVA y también en otro centro de forma privada.
- El no seguimiento completo de los 5 años mínimos de revisiones, por cualquier motivo, como mudanza de domicilio u óbito antes de completar las revisiones mínimas.

3.2.3. DISEÑO DEL ESTUDIO.

Se trata de un estudio observacional, retrospectivo, en el que se analiza una colecta histórica no seleccionada de pacientes consecutivos.

3.2.4. DEFINICIÓN Y REGISTRO DE LAS VARIABLES.

Se han analizado 34 variables además de las 4 variables que componen el Índice Pronóstico de Van Nuys Modificado (USC/IPVN), que son tamaño de la lesión, distancias de los bordes, características de la lesión según la anatomía patológica (grados nucleares y si necrosis o no) y edad de la paciente.

3.2.5. VARIABLES CLÍNICO-EPIDEMIOLÓGICAS.

- Edad: edad en años en el momento del diagnóstico de CDIS.
- Motivo de la 1ª consulta: signo o síntoma que llama la atención o molesta a la mujer haciendo que esta busque un médico.
- Edad de menarquía: edad en que presenta la primera menstruación.
- Edad de menopausia: periodo de amenorrea definitivo por al menos un año, en que no se haga uso de medicamentos o lactancia, tras un periodo reproductivo.
- Número de embarazos: cantidad de gestaciones durante la vida.
- Número de embarazos viables: gestaciones que llegaron hasta una edad gestacional compatible con la vida, por lo tanto, no siendo aquí considerados abortos o prematuridad extremas.
- Edad del 1º embarazo compatible con la vida.
- Números de abortos: gestaciones de hasta 22 semanas o feto de peso < 500 gramos.
- Lactancia: dar leche mamaria al recién nato y por cuánto tiempo.
- Tabaquismo: hábito de fumar; a ser posible, especificar la cantidad diaria y tiempo de uso en años.
- Uso de anticonceptivos hormonales orales (ACHO): medicamentos usados para evitar embarazos, con base hormonal, normalmente usando estrógenos y progestágenos combinados o gestágenos aislados.
- Tratamiento hormonal sustitutivo (THS): medicamentos usados para reponer hormonas sexuales producidas con hormonas sintéticas a base de estrógenos, gestágenos o moléculas sintetizadas a fin de ocupar receptores hormonales en las células, tibolona por ejemplo.
- Antecedentes familiares o personales: eventos familiares o personales relevantes relacionados a casos con enfoque en la existencia previa de enfermedades oncológicas, aunque no necesariamente de mama.
- Presentación de la lesión inicial, es decir, si se ha presentado como nódulo, retracciones, microcalcificaciones o diferencia de densidades en el mismo tejido diagnosticados a través de mamografías en programas de *screening*, como el de la Asociación Española de Contra el Cáncer (AECC), o hallazgo fuera del programa de *screening*.

- BI-RADS: *Breast Imaging Reporting and Data System* o sistema de informes y registro de imagen, idealizado por el Colegio Americano de Radiólogos en 1992 para estandarizar la terminología usada para describir las mamografías.
- Uso de arpón: artefacto de punción para fijación del tejido a ser estudiado, previamente aplicado a exéresis de la lesión o área sospechosa.
- Radioterapia (RT): uso de irradiación con fin curativo de tejido posiblemente afectado por cáncer.
- Hormonoterapia (HT): uso de medicamentos que impiden la acción de determinadas hormonas en el desarrollo del proceso oncológico.
- Afectación ganglionar con estudio a través de Biopsia Selectiva del Ganglio Centinela (BSGC).

3.2.6. VARIABLES RELACIONADAS EL ÍNDICE PRONÓSTICO DE VAN NUYS MODIFICADO (USC/IPVN).

- **Tamaño:** diámetros máximos de la lesión tumoral en estudio tridimensional hecho en anatomía patológica, expresada en milímetros (mm).
- **Grados histológicos** de los tumores: uso de la clasificación de Brown et. Cols en que se valora el potencial mitótico del tumor, pudiendo ser de bajo grado, moderado o alto grado. Presencia o no de comedonecrosis.
- **Márgenes libres:** afectación o no de bordes tras la cirugía; presencia residual de tejido tumoral tras la exéresis de la lesión y la distancia de este borde comprometido expresado en milímetros (mm).
- **Edad:** edad de la paciente en el momento del diagnóstico de CDIS expresada en años.

Tabla 3-5 : Puntuación y conductas según USC/IPVN (Fuente: Silverstein et al, 2003)

Sistema de puntuación			
RECuento	1	2	3
Tamaño (mm)	≤15	16-40	≥41
Amplitud margen (mm)	≥10	1-9	<1
Clasificación histológica	No alto grado sin necrosis	No alto grado con necrosis	Alto grado
Edad (años)	>60	40-60	<40

Guía de tratamiento	
Puntuación	PROPUESTA DE TRATAMIENTO
4a6	QX conservadora
7a9	QX conservadora y radioterapia
10a12	Mastectomía

El Índice Pronóstico de Van Nuys Modificado (USC/IPVN) recibe este nombre a partir de 2003, cuando fue revisado en University of Southern of California, en cuya revisión de le añadió la variable “edad”, que hasta entonces no formaba parte del índice, pasando así a tener 4 variables: tamaño, grado tumoral, márgenes y edad.

La puntuación varía entre 1 y 3 puntos para cada una de las variables que componen el USC/IPVN siguiendo un baremo establecido, y con la sumatoria de estos puntos, se le asigna a cada paciente uno de los 3 grupos conforme a la gravedad del caso.

El tamaño tumoral: hasta 15 mm puntúa con 1 punto, de 16 a 40 mm, puntúa con 2 puntos y > 40 mm, con 3 puntos.

El margen, expresado también en milímetros: márgenes ≥ 10 mm puntúan con 1 punto; de 1-9 mm puntúan con 2 puntos, y < 1 mm, con 3 puntos.

El grado histológico: si es de bajo grado puntúa con 1 punto; el de moderado grado puntúa con 2 puntos, y el de alto grado puntúa con 3 puntos. La presencia de comedonecrosis tiende cada vez más a que la puntuación sea de 3.

La edad, es la última variable a ser considerada: personas ≥ 60 años puntúan con 1 punto; las de 40-60 años puntúan con 2 puntos, y finalmente, las pacientes < 40 , puntúan con 3 puntos.

El USC/IPVN es un algoritmo formado por 3 grupos conforme los puntos obtenidos por las características del tumor citadas anteriormente basados en sus variables. El grupo 1 está formado por aquellas pacientes que presentan tumores menos graves que, siguiendo este algoritmo, presentan una puntuación de 4, 5 o 6 puntos. El grupo 2 son aquellas con tumores medios graves que presentan 7, 8 o 9 puntos y, finalmente, el grupo 3 son los casos más graves con 10, 11 o 12 puntos.

El USC/IPVN preconiza que en el grupo 1 se debe proceder a cirugía conservadora, es decir, tumorectomía o tumorectomía ampliada (cuadrantectomía). En el grupo 2, cirugía conservadora y radioterapia adyuvante, y en el grupo 3 se debe indicar la mastectomía como cirugía de elección.

3.2.7. VARIABLES RELACIONADAS CON TRATAMIENTOS DEL CDIS.

Tratamientos quirúrgicos: técnicas utilizadas según las preconizadas por el USC/IPVN.

- La tumorectomía, grupo 1 del IPVN y cuando es posible: la exéresis de la totalidad del tumor sin retirar tejido exageradamente, eso si es un tumor pequeño y con grado tumoral aceptable.
- La tumorectomía ampliada (cuadrantectomía), grupos 1 y 2 del USC/IPVN, cuando posible, es decir, tener la seguridad al realizar la exéresis, no dejar tejido tumoral residual.
- Mastectomía, para pacientes del grupo 3 del USC/IPVN o cuando hay tumores mayores, multicéntricos o que imposibilitan la cirugía conservadora por no dejar tejido sano para el cierre de la herida operatoria.
- La biopsia del ganglio centinela está aceptada, por mayor seguridad, aunque no está contemplada explícitamente en las indicaciones del IPVN.
- La reconstrucción inmediata es de elección cuando sea posible, es decir, no va a perjudicar el seguimiento del tratamiento, así como lo hace la radioterapia, por ejemplo.

Tratamientos adyuvantes:

- Radioterapia (RT) en los grupos 2 y 3 del IPVN.
- Hormonoterapia adyuvante en el grupo 2 del IPVN. El más aceptado es el uso del tamoxifeno durante al menos 5 años tras la cirugía.
- Seguimiento de todos los casos, expresado en meses, desde la cirugía hasta la aparición de un evento relacionado con la neoplasia mamaria.
- Aparición de una recidiva loco-regional como evento principal.

3.2.8. VARIABLES RELACIONADAS A VALIDEZ DEL USC/IPVN.

Como una de las variables dependientes del estudio, se elabora la variable “validez”, definida por la coherencia entre la actitud del tratamiento adyuvante que aconseja la aplicación del IPVN dependiendo de las características de cada caso, y la actitud real que se lleva a cabo, considerando las categorías de “válido” cuando estas coinciden y “no válido” cuando no lo hacen, independientemente de que fuera por exceso o por defecto. Es decir, para ser considerado “válido” en este trabajo, el caso tiene que seguir necesariamente las conductas preconizadas por el IPVN. Si es un caso del

grupo 1, se acepta la tumorectomía (cirugía conservadora) exclusivamente, no valiendo el uso de RT en este caso. Así como no se aceptó un caso del grupo 2 donde solo se hizo la cirugía conservadora y no RT adyuvante o mastectomía.

3.3. METODOLOGÍA ESTADÍSTICA.

Primeramente, se hace el análisis descriptivo de todas las variables. Las variables cualitativas se presentan con su distribución de frecuencia y porcentaje relativo en la población. Las variables cuantitativas se resumen en su media y desviación típica estándar (DE).

La asociación entre variables cuantitativas se evalúa mediante tablas de contingencia con el test de X^2 de Pearson o estadístico exacto de Fisher. Para el análisis de las variables cuantitativas, que siguen una distribución normal para la comparación de las medias de muestras independientes, se ha utilizado la prueba T de Student.

Se han realizado análisis univariante, multivariante (mediante análisis discriminante y regresión lineal) y modelos de regresión logística en 5 pasos, siendo las variables dependientes las respuestas patológicas de la mama. Las variables independientes son las que resultan significativas en los análisis univariantes. Los resultados se presentan con la OR y su intervalo de confianza es del 95% y el nivel de significación (p).

Para estudiar el tiempo libre de evento, es decir, sin recidivas, se realizó mediante la prueba de Kaplan-Meier. Los resultados se han dividido y se representan por separado, según las variables que componen el USC/IPVN: edad, distancia de los márgenes tumorales, tamaño del tumor y grado histológico.

Se considera estadísticamente significativo un valor de $p < 0,05$. Los cálculos se realizan mediante el uso del software SPSS v.20.0®.

4. RESULTADOS.

4.1. ESTUDIO DESCRIPTIVO DE LAS VARIABLES DE LA SERIE.

En el Hospital Clínico Universitario Virgen de la Arrixaca (HCUVA), en el periodo de 2003 a 2012, se operaron 222 mujeres con diagnóstico inicial de CDIS. Del total de pacientes se estudiaron finalmente a 101 que reunían las condiciones de selección del estudio. A continuación, se muestran los resultados descriptivos agrupados en función del tipo de variable considerada.

4.1.1. VARIABLES CLÍNICO-EPIDEMIOLÓGICAS.

La distribución de las frecuencias de variables cualitativas que componen este estudio, así como los valores medios de las cuantitativas, se muestran en la **Tabla 4.1**. Destaca que la mayoría de la población en el estudio no son mujeres fumadoras. Además, cabe señalar que un gran número de pacientes se derivaron desde la AECC —Asociación Española Contra el Cáncer— por hallazgos mamográficos en el programa de cribado, sobre todo microcalcificaciones.

Tabla 4-1: aspectos clínico-epidemiológicos relacionados con el CDIS. Las variables cualitativas se expresan en número de casos y porcentaje, y las cuantitativas en media, desviación estándar y rango.

ASPECTOS CLÍNICO-ESPIDEMIOLÓGICOS	MEDIA +/- Dt	Rango
Edad	54,6+/-13,4	25-83
Edad de menarquía	12,1 +/- 2,1	9-17
Edad de menopausia	48,7 +/-4,6	37-59
Edad de la 1ª gestación	23,8 +/- 1,9	14-35
ASPECTOS CLÍNICOS-EPIDEMIOLOGICOS	FRECUENCIA	PORCENTAJE
Motivo de la consulta:		
-Microfiltraciones	59	58,4
-Nódulos	33	32,6
-Otros	9	8,9
Lactancia: Si	77	76,2
No	24	23,7
Tabaquismo: Si	8	7,9
No	93	92,1
ACHO o THS o Tratam. Reprod. Asistida:		
Si	34	33,6
No	67	66,4
Antecedentes familiares relacionados a cáncer:		
Si	16	15,8
No	75	74,2
Palpable: Si	43	42,5
No	58	57,5
Lesiones: - Microcalcificaciones	59	58,4
- Nódulo	33	32,6
- Alteración estructural	7	6,9
	3	2,8
Origen: -Demanda	18	17,8
-Derivada por AECC	52	51,4
-Derivada por At 1ª	21	20,8
BI-RADS -3	1	0,9
-4	86	85,1
-5	14	13,8
BRCA: Sí	11	10,9
No	90	89,1
Ganglio centinela: Sí	89	88,1
No	12	11,9
Arpón: Sí	92	91,9
No	8	7,9
Reconstrucción: Sí	35	34,6
No	66	65,4
Radioterapia: Sí	82	81,2
No	19	18,8
Hormonoterapia: Sí	72	71,2
No	29	28,7

4.1.2. VARIABLES HISTOPATOLÓGICAS.

Tabla 4-2: tamaño, margen, grado tumoral con recuento y porcentaje.

TAMAÑO (mm)	Recuento	%
< 15 mm	18	17,8%
15-40 mm	62	61,4%
>40 mm	21	20,8%
MARGEN (mm)		
≥ 10 mm	34	33,7%
1-9 mm	44	43,6%
< 1 mm	23	22,8%
GRADO TUMORAL		
Bajo	14	13,9%
Moderado	21	20,8%
Alto	66	65,3%

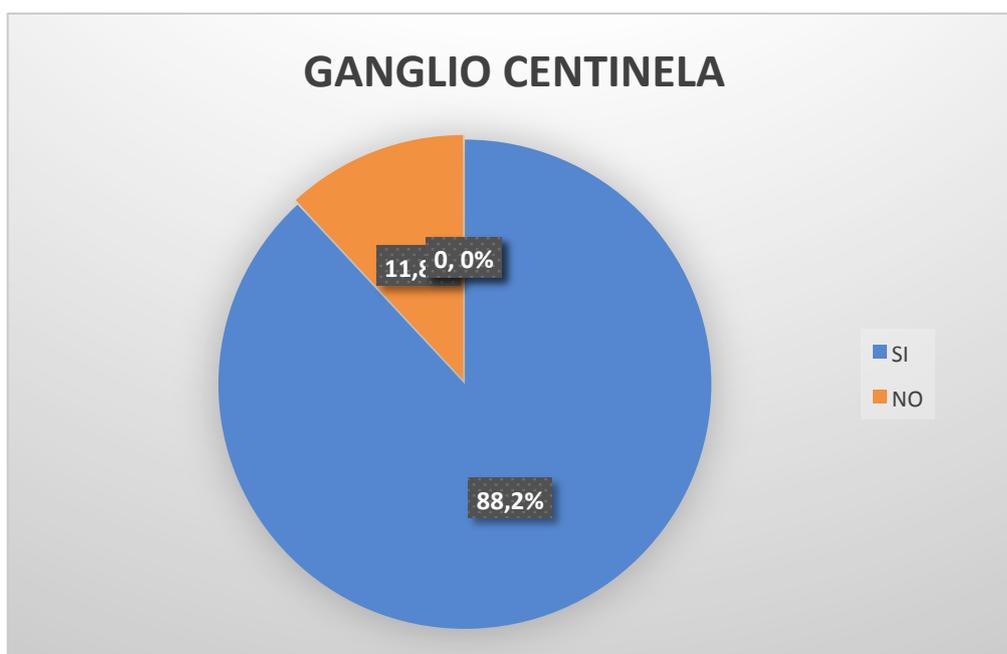


Gráfico 4-1 : pacientes intervenidas en las que se hizo BSGC.

De las 101 pacientes, en 89 de ellas se realizó la BSGC ante la posibilidad de que, por las características del tumor, se tratase realmente de un tumor microinfiltrante en el estudio definitivo.

4.1.3. TRATAMIENTO.

En el **Gráfico 4.2** se muestran los resultados de la distribución de casos en función de los tipos de técnicas quirúrgicas utilizadas. Como muestra la **Tabla 4.2**, en algunas ocasiones, debido a la afectación del margen, se indicó una segunda cirugía para la ampliación del mismo. Así, 23 pacientes fueron reintervenidas, aunque se registraron 26 intervenciones, ya que en tres de ellas fue necesario más de una reintervención para lograr unos márgenes considerados oncológicamente seguros.

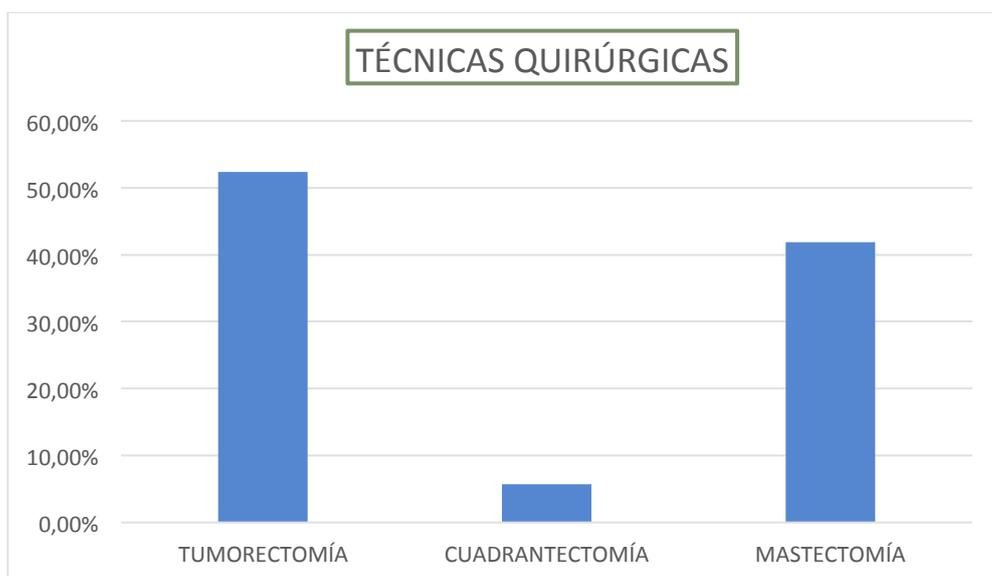


Gráfico 4-2 : técnicas quirúrgicas utilizadas.

Tabla 4-3: abordaje quirúrgico conservador inicial en relación con el nº de reintervenciones.

1ª CIRUGÍA	21 TUMORECTOMÍAS	5 CUADRANTECTOMÍAS
2ª CIRUGÍA	7 MASTECTOMÍAS 5 CUADRANTECTOMÍAS 9 AMPLIACIONES DE BORDES	4 AMPLIACIONES DE BORDES 1 MASTECTOMÍA

En cuanto a los tratamientos adyuvantes posteriores a la cirugía (**Tabla 4.4**) se observa que más del 80% recibieron radioterapia en el contexto de cirugía conservadora, y más del 70% siguieron con tratamiento antihormonal.

Tabla 4-4 tratamientos adyuvantes y reconstrucción mamaria.

RECONSTRUCCIÓN	35	34,6%
RT	82	81,1%
HORMONOTERAPIA	72	71,2%

4.1.4. DESCRIPCIÓN DEL SEGUIMIENTO.

El seguimiento medio de los casos fue de 151,53 meses \pm Et: 5,65 y rango entre 140,46 meses y 162,60 meses.

Tabla 4-5: seguimientos hechos a las pacientes, en meses.

Seguimiento medio	Et	Límite mínimo IC: 95%	Límite máximo IC:95%
151,53 meses	\pm 5,65	140,46 meses	162,60 meses

4.2. ESTUDIO DESCRIPTIVO DEL IPVN Y DE LAS VARIABLES QUE CONFIGURAN CADA UNO DE LOS GRUPOS DEL IPVN.

Una vez aplicados los criterios y asignadas las puntuaciones del sistema de puntuación, la distribución de los casos en los tres grupos del USC/IPVN queda como muestra la **Tabla 4.6**.

Tabla 4-6: cantidad de pacientes según los grupos de USC/IPVN.

USC/IPVN	CANTIDAD DE PACIENTES	%
GRUPO 1 (4 - 6 PUNTOS)	18	17,8 %
GRUPO 2 (7 - 9 PUNTOS)	57	56,4 %
GRUPO 3 (10 - 12 PUNTOS)	26	25,7 %
Total	101	100 %

De forma más específica y concretando cada una de las variables implicadas, más de dos terceras partes (66,3%) de las pacientes tienen entre 40 y 60 años, el 26,7% son mayores de 60 años y solo el 6,9% son más jóvenes de 40 años (**Tabla 4.7**).

Tabla 4-7: distribución de pacientes por edades.

Edades según USC/IPVN	Números de pacientes (%)
> 60 años	27 (26,7%)
40-60 años	67 (66,3%)
< 40 años	7 (6,9%)
Total	101 (100%)

También, la mayoría de ellas (61,4%) presentan tumores entre 15 y 40 mm; el 20,8%, tumores mayores de 40 mm, y el 17,8% de los casos son menores de 15 mm (**Tabla 4.8**).

Tabla 4-8: distribución del tamaño tumoral en la serie.

Tamaño tumoral	Número de pacientes (%)
≤ 15 mm	18 (17,6%)
16-40 mm	62 (61,5%)
≥ 41 mm	21 (20,1%)
Total	101 (100%)

En cuanto al grado histológico de las lesiones, a efectos de la valoración del IPVN, como ya se ha señalado, cuando en el grado moderado, la necrosis presentada es del tipo comedo, este tumor se comporta y es considerado como uno de alto grado, siendo la comedonecrosis considerada hoy en día como la 5ª variable que compone el Índice Pronóstico de Van Nuys modificado. Con estas consideraciones, el 65,3% de los casos son altos grados, solo el 13,9% bajos grados y un 20,8% de los tumores, de grado moderado (**Tabla 4.9**).

Tabla 4-9: distribución de casos según el grado histológico

Grado histológico	Número de pacientes (%)
Bajo grado	14 (12,9%)
Grado moderado/comedo	21 (20,8%)
Alto grado/comedo	66 (65,3%)
Total	101 (100%)

Por último, la valoración de los márgenes evidencia una distribución algo más equilibrada, con un 22,8% de casos con márgenes próximos o menores a 1 mm, un 33,7% de casos con más de 1 cm de margen, y el resto (43,9%), entre 1 y 9 mm (**Tabla 4.10**).

Tabla 4-10: márgenes tumorales según USC/IPVN.

Márgenes	Número de pacientes (%)
≥ 10 mm	34 (33,7%)
1-9 mm	44 (43,6%)
$< 1,0$ mm	23 (22,8%)
Total	101 (100%)

4.3. ANÁLISIS COMPARATIVO DE LA TASA DE RECIDIVAS EN FUNCIÓN DEL IPVN.

Se constataron 24 casos de recidivas a 10 años. De forma global, considerando el IPVN con sus tres grupos de riesgo-pronóstico, el análisis univariante, tal y como muestra la **Tabla 4.11** (ver también datos en la **Tabla 4.16**), evidencia una diferencia estadísticamente significativa entre ellos, de forma que las pacientes clasificadas como grupo 3 tienen 5,87 veces más probabilidad de recidiva que las pacientes de los grupo 1 y 2 ($p = 0,037$).

Tabla 4-11: cantidad de recidivas por grupos de USC/IPVN.

USC/IPVN	RECIDIVAS n (%)		
	NO	SÍ	TOTAL
1	16 (88,9)	2 (11,1)	18 (17,7)
2	46 (80,7)	11 (19,3)	57 (56,7)
3	15 (57,7)	11 (42,3)	26 (25,6)
TOTAL	77 (76,4)	24 (23,6)	101 (100)

4.4. ANÁLISIS COMPARATIVO ENTRE LAS VARIABLES DEL IPVN Y LAS RECIDIVAS.

El tamaño tumoral y los márgenes —distancias entre borde tumoral y tejido sano— muestran una diferencia significativa, de modo que las pacientes con un tumor de tamaño igual o superior a 40 mm tienen 4,92 veces más probabilidades de recidiva que las pacientes con un tumor de tamaño inferior o igual a 15 mm ($p = 0,03$). Del mismo modo, las pacientes que presentan un margen próximo (< 1 mm) también presentan una probabilidad de recidiva bastante importante, de 20,8 veces mayor que las pacientes que tienen un borde tumoral libre, mayor de 10 mm ($p = 0,001$).

A continuación, se detallan los resultados de cada una de las variables a este respecto.

4.4.1. EDAD.

Tabla 4-12 : pacientes agrupados por edades según USC/IPVN y recidivas.

Edades según USC/IPVN	Número de pacientes (%)	Recidivas (%)
> 60 años	27 (26,7%)	7 (29,1%)
40-60 años	67 (66,3%)	14 (58,4%)
< 40 años	7 (6,9%)	3 (12,5%)
Total	101 (100%)	24 (100%)

En el análisis de la **Tabla 4.12** se puede ver como la frecuencia de CDIS en las pacientes más jóvenes es menor: 7 (6,9%) de los casos. El grupo etario que más presenta CDIS es el grupo de 40-60 años (60,3%), con una tasa de recidiva de 58,4% (14 casos).

4.4.2. TAMAÑO: entre las pacientes que presentan tumores mayores de 41 mm, 21 (20,7%) presentan solo 8 recidivas (33,3%). Eso se explica, posiblemente, porque en ese grupo la mastectomía fue la técnica más frecuentemente utilizada.

Tabla 4-13: tamaño tumoral según USC/IPVN y recidivas

Tamaño tumoral	Número de pacientes (%)	Recidivas (%)
≤ 15 mm	18 (17,6%)	2 (8,3%)
16-40 mm	62 (61,5%)	14 (58,3%)
≥ 41 mm	21 (20,1%)	8 (33,3%)
Total	101 (100%)	24 (100%)

4.4.3. GRADOS HISTOLÓGICOS TUMORALES: las pacientes que presentan (**Tabla 4.14**) más recidivas son aquellas que presentan grados tumorales altos o moderados con comedonecrosis. 66 pacientes (65,3%) eran de alto grado y, de esas, 21 presentaron recidivas (87,7% del total de recidivas). 2 (8,2%) pacientes con tumores de grado moderado con comedonecrosis también presentan recidivas, y de bajo grado, solamente 1 paciente (4,1%) ha presentado recidiva.

Tabla 4-14: grado histológico tumoral y recidivas.

Grado histológico	Número de pacientes (%)	Recidivas (%)
Bajo grado	14 (12,9%)	1 (4,1%)
Gr. moderado/comedo	21 (20,8%)	2 (8,2%)
Alto grado/comedo	66 (65,3%)	21 (87,7%)
Total	101 (100%)	24 (100%)

4.4.4. MÁRGENES: cuanto mayor es el margen libre, menor es la tasa de recidiva (Tabla 4.15).

Tabla 4-15: distancia de márgenes libres según USC/IPVN y recidiva.

Márgenes	Número de pacientes (%)	Recidivas (%)
≥ 10 mm	34 (33,7%)	2 (8,3%)
1-9 mm	44 (43,6%)	9 (37,5%)
< 1,0 mm	23 (22,8%)	13 (54,1%)
Total	101 (100%)	24 (100%)

Cuando se realiza la regresión logística para estas variables respecto a la presencia de recidivas en su seguimiento, como muestra la Tabla 4.16, se confirma que los pacientes con categorías más altas en las variables, presentan un riesgo significativamente mayor de padecerlas.

A nivel multivariante, ninguna de las variables muestra un efecto estadísticamente significativo en la recidiva.

Tabla 4-16: regresión logística univariante de las variables que componen el USC/IPVN.

	Recidiva, <i>n</i> (%)		Regresión logística univariante			
	No	Sí	B (EE)	Wald	Odds ratio (IC95%)	<i>p</i> -valor
Edad (años)						
< 40	4 (57,1)	3 (42,9)	Ref.			
40-60	52 (77,6)	15 (22,4)	-0,956 (0,818)	1,364	0,39 (0,08 - 1,91)	0,243
> 60	21 (77,8)	6 (22,2)	-0,965 (0,893)	1,168	0,38 (0,07 - 2,19)	0,28
Grupo IPVN						
Grupo 1	16 (88,9)	2 (11,1)	Ref.			
Grupo 2	46 (80,7)	11 (19,3)	0,649 (0,822)	0,623	1,91 (0,38 - 9,58)	0,43
Grupo 3	15 (57,7)	11 (42,3)	1,769 (0,849)	4,347	5,87 (1,21 - 10,95)	0,037
Tamaño (mm)						
≤ 15	16 (88,9)	2 (11,1)	Ref.			
16-40	48 (77,4)	14 (22,6)	0,847 (0,809)	1,096	2,33 (0,48 - 11,40)	0,295
> 40	13 (61,9)	8 (38,1)	1,894 (0,874)	4,696	4,92 (1,44 - 9,32)	0,030
Grado histológico						
Grado 1	13 (92,9)	1 (7,1)	Ref.			
Grado 2	19 (90,5)	2 (9,5)	0,314 (1,277)	0,06	1,37 (0,11 - 16,70)	0,806
Grado 3	45 (68,2)	21 (31,8)	1,803 (1,071)	2,834	6,07 (0,74 - 19,49)	0,092
Margenes (mm)						
≥ 10	32 (88,2)	2 (11,8)	Ref.			
1 - 9	35 (79,5)	9 (20,5)	1,297 (0,828)	2,451	3,6 (0,72 - 8,51)	0,117
< 1	10 (43,4)	13 (56,6)	3,031 (0,842)	13,00	20,8 (3,9 - 108,23)	0,001

4.5. ANÁLISIS DE LA RELACIÓN ENTRE LOS GRUPOS DEL IPVN Y LA SUPERVIVENCIA LIBRE DE ENFERMEDAD (SLE) EN LA SERIE.

La **Tabla 4.17** detalla la SLE en meses para cada uno de los grupos pronósticos, evidenciándose una significativa mayor supervivencia conforme menor es el grupo asignado. Las curvas de Kaplan-Meier del **gráfico 4.3** ponen de manifiesto las diferencias en SLE.

Tabla 4-17: grupos de USC/IPVN y SLE. Valores en meses.

Grupo de IPVN	SLE – Estimación en meses	p
1	168,94 ± 9,37	0,011
2	158,74 ± 6,71	
3	123,26 ± 11,3	

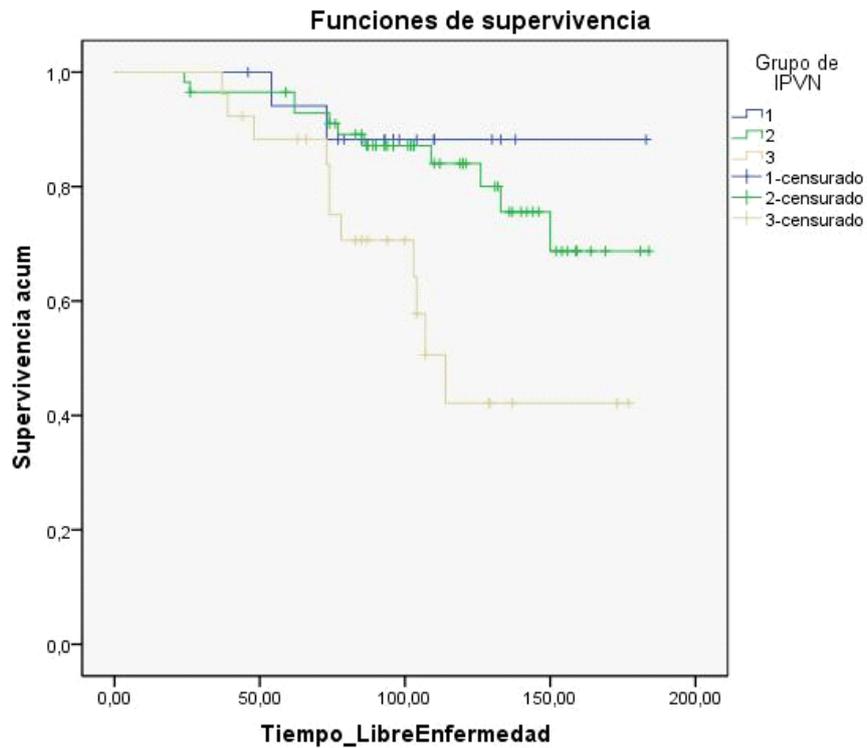


Gráfico 4-3 : curva de Kaplan-Meier donde se aprecian los tres grupos que componen el USC/IPVN según el tiempo libre de enfermedad (SLE).

4.6. ANÁLISIS DE LA SLE PARA CADA VARIABLE DEL IPVN.

De las cuatro variables, todas, salvo el tamaño, muestran diferencias significativas en la SLE. A continuación, se encuentran los detalles de los resultados para cada una de ellas, señalando los valores medios y las curvas de Kaplan-Meier para cada grupo y variable.

4.6.1. EDAD.

Tabla 4-18: grupos de edad (IPVN) y la supervivencia libre de enfermedad.

EDAD (SEGÚN IPVN)	SLE EN MESES (MEDIA \pm ET)	p
< 40	94,43 \pm 17,86	
40 - 59	153,31 \pm 6,81	0,047
\geq 60	153,30 \pm 9,91	

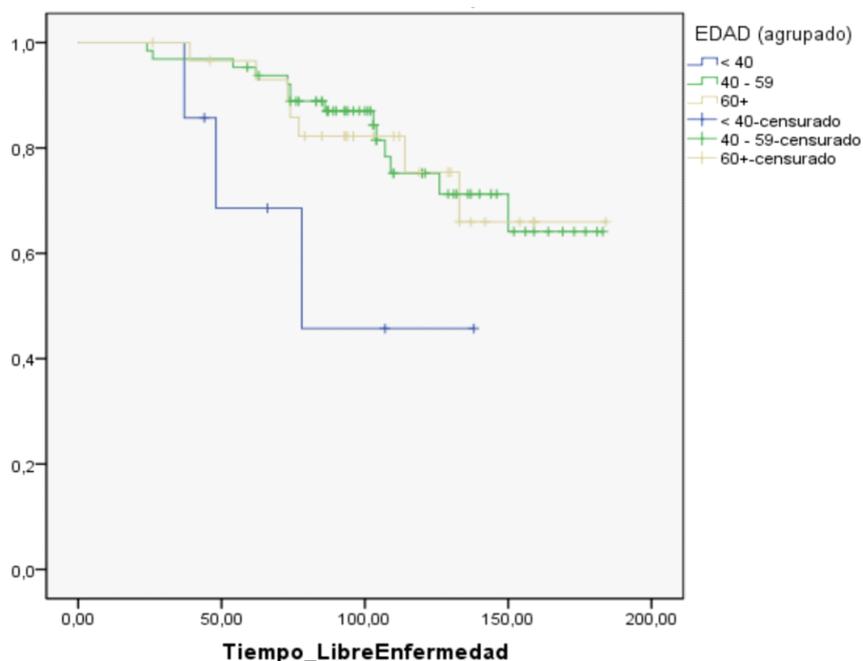


Gráfico 4-4 : curva de Kaplan-Meier de grupos de edades (IPVN) y SLE.

Este gráfico de Kaplan-Meier refleja cómo los grupos de edad, según el USC/IPVN, influyen en el tiempo libre de enfermedad, siendo los más jóvenes, es decir, menores de 40 años, son los que menos tiempo pasan libres de enfermedad: 94,4 meses \pm ET de 17,8 meses.

4.6.2. TAMAÑO TUMORAL.

Tabla 4-19: variable tamaño (IPVN) y SLE. Valores en meses.

TAMAÑO en mm (IPVN)	SLE en meses ET \pm 9,0	p
< 15	169,41 \pm 9,0	
15-39	147,05 \pm 6,66	0,089
> 40	131,84 \pm 14,31	

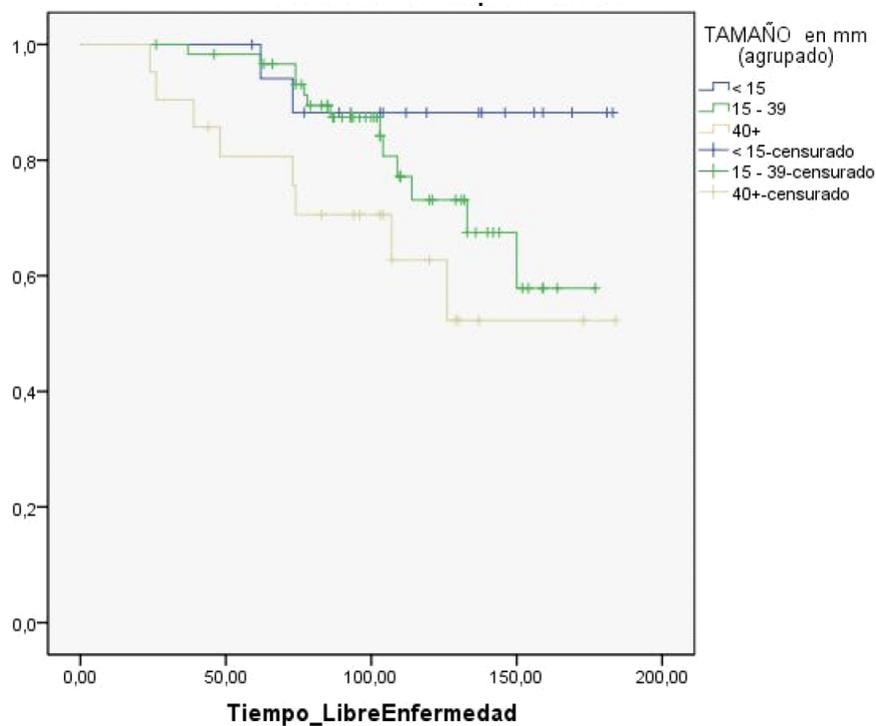


Gráfico 4-5 : curva de Kaplan-Meier de grupos por tamaño tumoral (IPVN) y SLE.

Al comparar el tiempo libre de enfermedad con el tamaño tumoral, se obtiene lo esperado: cuanto mayor es el tumor, menor es el tiempo libre de enfermedad, lo cual queda evidenciado cuando se compara entre los grupos que componen el USC/IPVN.

4.6.3. MÁRGENES.

Tabla 4-20: variable márgenes (IPVN) y SLE. Valores en meses.

Márgenes	SLE - Estimación meses + ET	p
≥ 10mm	174,95 ± 5,27	0,001
1-9 mm	156,13 ± 7,95	
< 1 mm	104,96 ± 12,75	

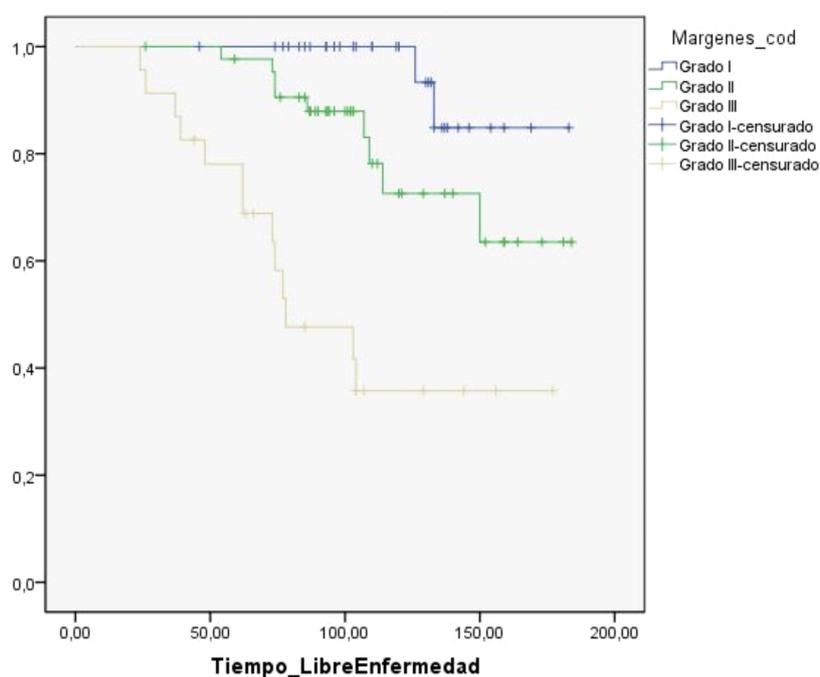


Gráfico 4-6 : curva de Kaplan-Meier de grupos por márgenes tumorales (IPVN) y SLE.

En la gráfica de Kaplan-Meier sobre los tres grupos del margen, tal y como preconiza el USC/IPVN, se aprecian claros periodos libres de enfermedad. Cuanto mayor es el margen libre, mayor es el tiempo libre de enfermedad.

4.6.4. GRADO HISTOLÓGICO.

Tabla 4-21: variable grado histológico (IPVN) y SLE. Valores en meses.

Grado histológico	SLE – Estimación en meses + ET	p
Leve	174,71 + 8,94	
Moderado	166,95 + 6,66	0,013
Alto	135,799 + 7,68	

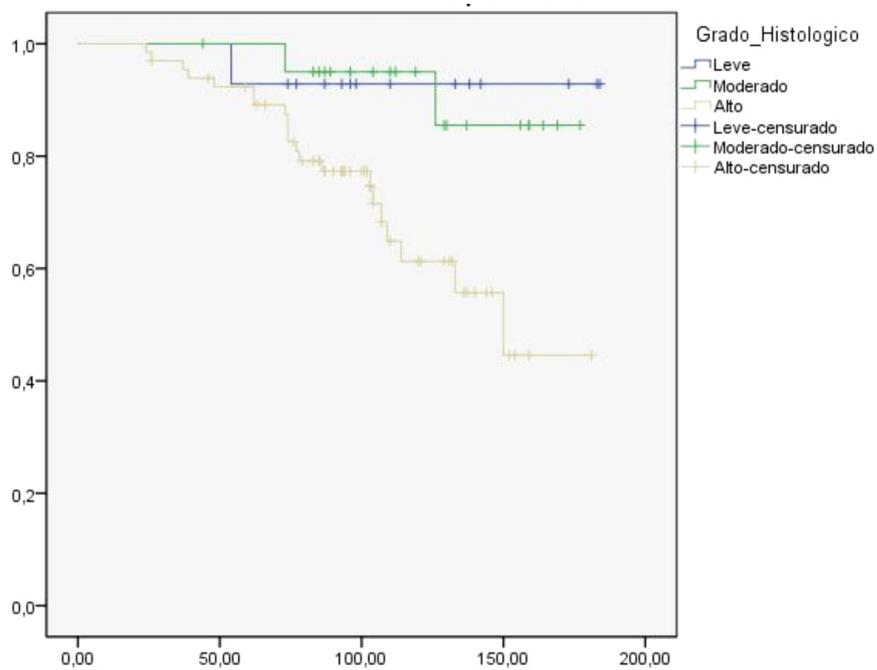


Gráfico 4-7 : curva de Kaplan-Meier entre grado histológico y periodo libre de enfermedad.

4.7. VALIDEZ EN LA APLICACIÓN DEL IPVN POR GRUPOS.

En cuanto a la correlación a la hora de aplicar correctamente las medidas sugeridas por el sistema de puntuación del IPVN, se evidencia que en todos los grupos existen diferencias, especialmente en los grupos extremos. De hecho, como puede apreciarse en el gráfico 4.12, solo el grupo intermedio presenta una proporción mayor de casos en los que se considera válida esta aplicación, mientras que los grupos 1 y 3 presentan cifras mayores en la proporción de casos considerados como no válidos.

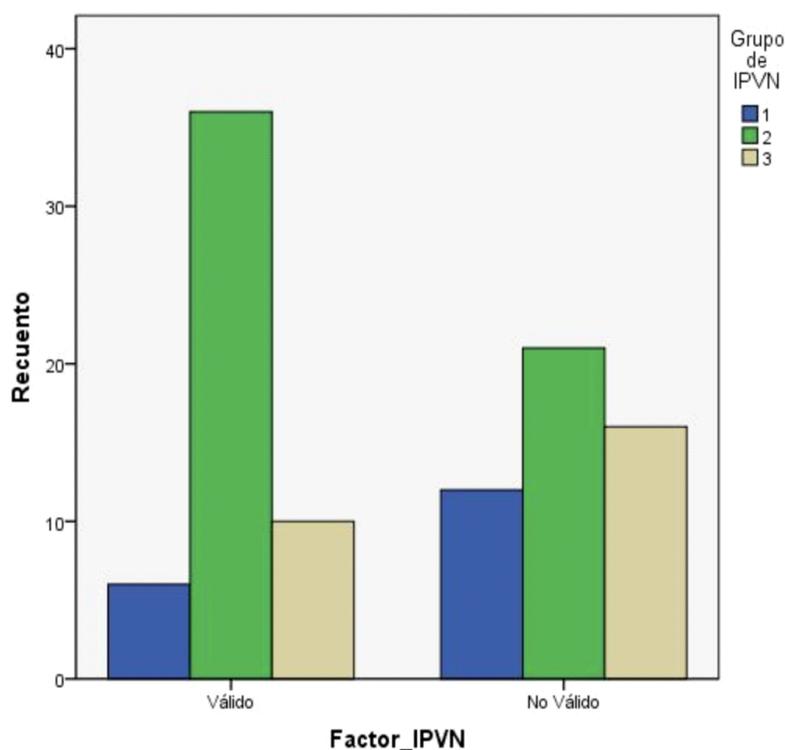


Gráfico 4-8 : demostrativo entre los casos válidos y no válidos divididos en los tres grupos del USC/IPVN, donde se puede apreciar que el grupo 2 (7-9 puntos) resalta en ambas situaciones de validez.

Tabla 4-22: grupos según USC/IPVN y no válido (según la conducta preconizada por USC/IPVN).

USC/IPVN	NO VÁLIDO (N)	% EN RELACIÓN A NO VÁLIDO	% EN RELACIÓN AL TOTAL DE PACIENTES
Grupo 1	12	26,1%	11,6%
Grupo 2	19	41,3%	18,1%
Grupo 3	15	32,7%	14,3%

Total	46	100%	100%
--------------	-----------	-------------	-------------

4.8. INFLUENCIA PRONÓSTICA DE LA VALIDEZ EN LA APLICACIÓN DEL IPVN.

Otro aspecto relevante es la consecuencia de la aplicación correcta (o válida) en cuanto a pronóstico (considerando tanto las recidivas como la SLE).

4.8.1. EN CUANTO A RECIDIVAS.

Del total de recidivas en 24 pacientes, 13 corresponden al grupo de 46 en los que la aplicación del IPVN debería considerarse no válido (54,2%), mientras 11 lo fueron en el grupo considerado válido (**Tabla 4.23**).

Tabla 4-23: grupo válido y no válido según el n° de eventos (recidivas)

Resumen del procesamiento de los casos			
Factor IPVN	N° total	Recidivas	%
Válido	55	11	45,8%
No válido	46	13	54,2%
Global	101	24	100%

Al tratarse la recidiva de un evento dependiente del tiempo, la comparación se expresa mediante las siguientes curvas de Kaplan-Meier (**Gráfico 4.9**), en cuya comparación puede observarse una menor SLE en el caso de aplicación no válida, aunque sin llegar a evidenciarse diferencias significativas ($p = 0.411$). Esto se refrenda al comparar las medias de supervivencia (ver apartado 4.8.2).

4.8.2. EN CUANTO A SLE.

Tampoco se hallan diferencias en el tiempo medio de SLE dependiendo de si los casos corresponden a aplicaciones válidas o no válidas del IPVN (Tabla 4.24).

Tabla 4-24: grupo válido y no válido según SLE.

SLE		
Factor IPVN	SLE - Estimación en meses	p
Válido	157,96 ± 6,92	0,126
No válido	125,69 ± 6,07	

Valores en meses.

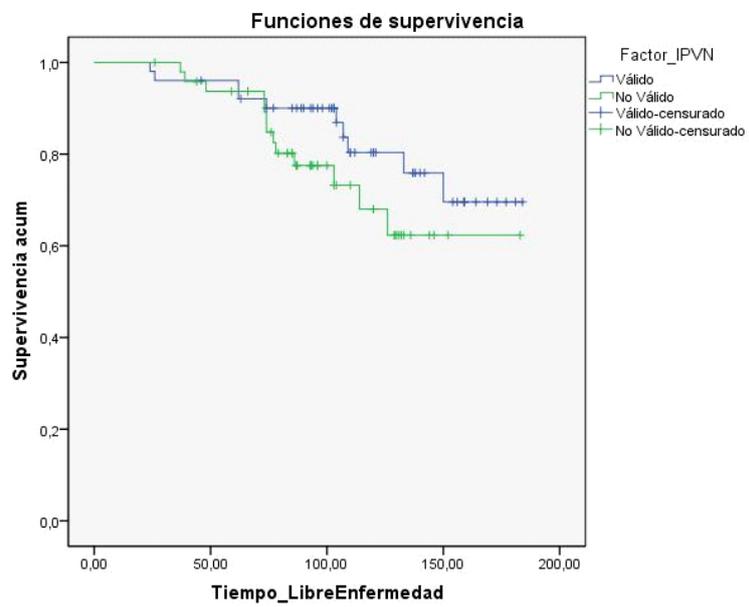
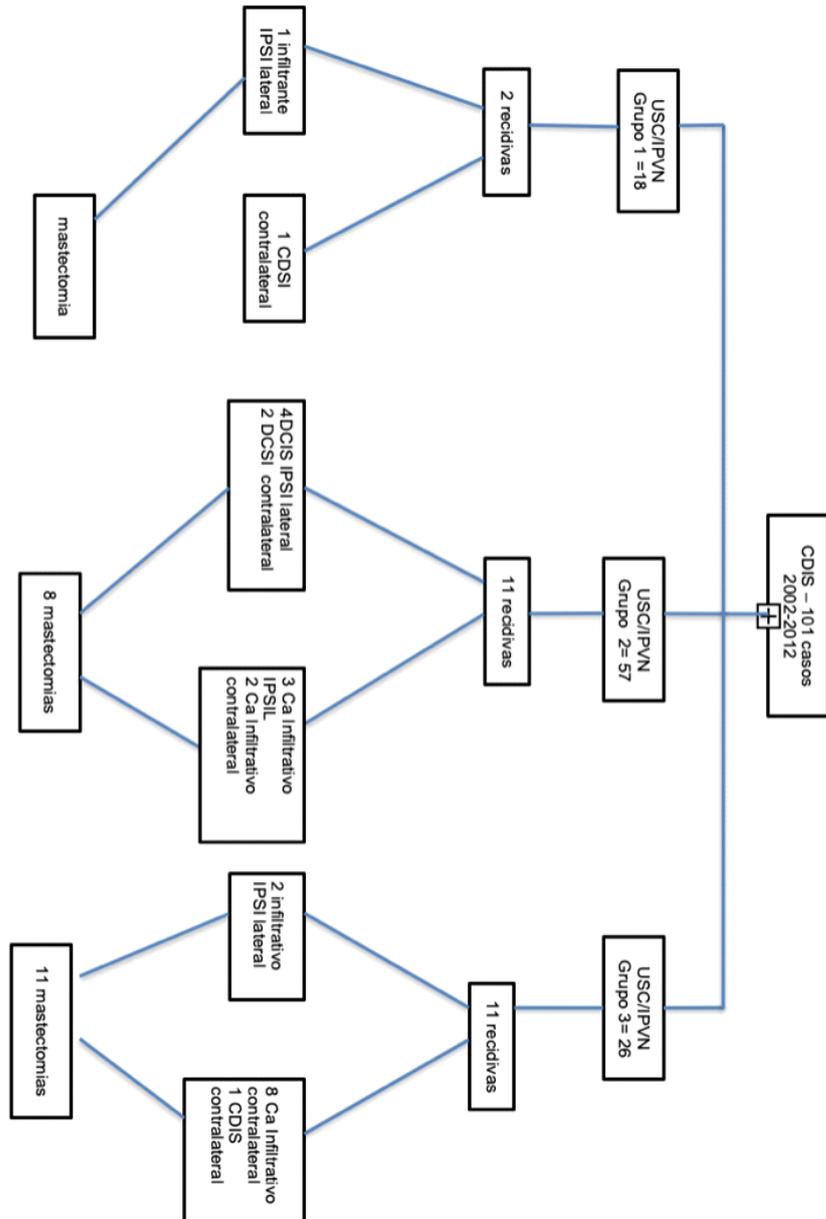


Gráfico 4-9: curvas Kaplan-Meier de la SLE, dependiendo de si los pacientes corresponden al grupo de aplicación válida o no válida del IPVN.

Esquema de recidivas con ubicaciones según los grupos de USC/IPVN:



5. DISCUSIÓN.

Como se ha dicho anteriormente, el número de diagnósticos de CDIS, antes de los programas de *screening* era cercano al 5% del total de cánceres de mama. Desde la implantación, a nivel de Sanidad Pública del Programa de Prevención del Cáncer de Mama en los años 90, con mamografías seriadas^(121, 122), se ha hecho posible ver sobre todo las microcalcificaciones, que sugieren la presencia de cáncer de mama en su forma más inicial en pacientes que se encuentran totalmente asintomáticas, aumentando así el porcentaje de diagnóstico en sus formas más tempranas. Además de la implantación de la realización de mamografías seriadas, también se aprecia una mejoría en la resolución de dichas pruebas. Hoy, cerca del 20% de cánceres de mama diagnosticados son CDIS⁽¹²³⁾.

Con esta mejoría a nivel diagnóstico, algunas pacientes son sorprendidas con CDIS asintomático diagnosticado en el Programa de *Screening* y confirmadas en Anatomía Patológica y para una resolución rápida por la parte médica que, muchas veces, no consigue transmitir la tranquilidad necesaria a la paciente para la decisión sobre el tratamiento más adecuado. Esto lleva a que pacientes bajo el estrés del diagnóstico, hayan cobrado celeridad y hayan optado por un tratamiento definitivo, por lo que han sido “sobretreatadas”, y otras, al revés, con riesgo elevado⁽¹²⁴⁾, se realicen una cirugía menos agresiva y por lo tanto sean “infratreatadas”.

5.1. EN RELACIÓN A LAS CARACTERÍSTICAS DE LAS PACIENTES.

En este trabajo, la media de edad de las pacientes en el momento del diagnóstico fue de 54,2 años (25-83) como en la literatura médica, en el

metaanálisis del *National Surgical Adjuvant Breast and Bowel Project* (NSABP-B17) la media de edad fue de 54,9 años, bastante próximo al presente trabajo(126, 127).

El motivo más frecuente de consulta entre las pacientes es la presentación de microcalcificaciones en la mama con 59 casos (58,7%), el segundo más frecuente fueron los nódulos con 37 casos (36,6%). Según los trabajos, a nivel mundial(129), las manifestaciones clínicas presentadas inicialmente por las pacientes son también las microcalcificaciones con un 67% y en segundo puesto están los nódulos con un 22%. También, la concomitancia entre microcalcificaciones y nódulos están presentes en un 7% de los casos en estos trabajos. Además, como manifestaciones clínicas, en el presente trabajo, se han presentado retracciones en 9 casos (8,9%), descarga papilar con sangrado con 2 casos (1,93%) y un caso de control ecográfico por quiste mamario en una adulta joven, en la cual se han observado diferentes densidades de mama, por lo que se le realizó la biopsia con confirmación diagnóstica de CDIS.

Sobre las diversas formas de presentación inicial del CDIS en este trabajo, existe una diferencia pequeña en la casuística, no estadísticamente significativa ($p = 0.0907$, IC 95%: -1.3377 - 19.7193) en relación a bibliografía médica internacional(130, 131). Cabe resaltar que las pacientes asintomáticas pero que, en mamografía de *screening*, se les halló microcalcificaciones, en su mayoría fueron derivadas de la Asociación Española Contra el Cáncer (AECC). En la literatura, las microcalcificaciones con nódulos son la forma más frecuente de presentación del CDIS, lo que en este trabajo se estudia como microcalcificaciones aisladas y nódulos de forma independiente. Las diferentes formas de manifestaciones del CDIS, según los datos recogidos, han dejado claro que existen manifestaciones propias en mujeres premenopáusicas y menopáusicas. Los “bultos” (nódulos), de diferentes densidades en la mama, son características de mujeres más jóvenes que muchas veces, en las pruebas solicitadas, se aprecian microcalcificaciones. Esto concuerda con la literatura médica(132, 133).

La edad de menarquía y la de menopausia son variables estudiadas, ya que en diversos trabajos son citados en relación a cáncer de mama(134, 135). En las pacientes que tuvieron menarquía tardía, es decir, 15 años o más, las que tuvieron menopausia antes de los 48 años o fueron intervenidas quirúrgicamente con histerectomía u ooforectomía bilateral premenopausia, las que tuvieron su primer embarazo a término con menos edad y 2 o más embarazos que llegaron a término, presentaron un riesgo disminuido de presentar CDIS a largo de la vida(136). En otras palabras, cuanto mayor es el periodo de tiempo de exposición a hormonas sexuales, aunque endógenas, mayor es el riesgo de desarrollar cáncer de mama(136, 137, 138), exceptuando el periodo de embarazo. En este estudio, la media de edad de la menarquía es de 12,1 años (9-17). La menopausia es a los 48,7 años de media (37-56 años). Ese periodo de exposición hormonal está de acuerdo con la literatura mundial y es estadísticamente significativo, por lo que se puede hablar de que cuanto mayor sea el tiempo de exposición hormonal, mayor probabilidad habrá de desarrollar CDIS.

Es sabido que el cáncer de mama es una enfermedad vinculada, muchas veces, con la historia oncológica familiar. Aquellas mujeres que tienen dos o más familiares de primer grado (madre, hermana, hija) o de segundo grado, ya sea por línea materna o paterna (abuela, tía) con cáncer de mama o cáncer de ovario, familiares con cáncer de mama y ovario simultáneamente, aparición de cáncer de mama en un familiar a una edad inferior a los 50 años(140, 141) o tener un familiar varón con cáncer de mama, son fuertes candidatas a padecer alguna neoplasia, por lo que se aconseja el estudio genético de esa familia(142). El riesgo de cáncer mama es 1,8 veces superior si se tiene un familiar de primer grado con cáncer de mama o de ovario y de 2,9 si son dos familiares. Si el tumor del familiar aparece a edad temprana, antes de los 40 años, el riesgo se incrementa en 5,7 veces. Alrededor del 30% de las mujeres con cáncer de mama tienen un familiar con esta misma enfermedad(143).

En este trabajo, 52 pacientes (51,5%) relatan algún caso de cáncer en la familia, siendo que en 41 (40,5%) pacientes eran casos de cáncer de origen

ginecológico. Datos todos ellos que exponen la importancia de la historia familiar en cuanto a cáncer de mama se refiere. En dos metaanálisis⁽¹⁴⁴⁾ suecos hechos entre 1980 y 2005, considerando la historia familiar y carcinoma de mama, concluyeron que cuando un miembro de una familia presenta una manifestación neoplásica en mama, las mujeres de este familiar tienen un riesgo aumentado en 2,1 veces de presentar CDIS en relación a la población general y 5,0 (95% CI 3.9–6.5, $p < 0.001$) veces de presentar un carcinoma invasor.

En varios estudios epidemiológicos se ha identificado la gestación como uno de los más importantes protectores contra el cáncer de mama. Mujeres que tuvieron embarazos en temprana edad, es decir, a los 20 años, presentan efecto protector^(144, 145) de por vida contra la neoplasia de mama. Mujeres que fueron madres en la tercera década de la vida, es decir, de los 21 a los 30 años, desarrollan 50% menos de cáncer de mama al compararlas con mujeres nuligestas de similar edad⁽¹⁴⁵⁾. Ese efecto protector se pierde con la edad. Si el primer embarazo a término es en una edad más madura, de 30-34 años, el efecto protector dado por la gestación es insignificante. Para un embarazo a término, después de los 35 años ya no existe factor protector contra el cáncer de mama inducido por el embarazo⁽¹⁴⁶⁾.

En nuestro estudio, la media de cantidad de hijos fue de 2,1 (0-6), y la media de edad del 1º embarazo fue de 26,9 años (22-35 años). En la literatura, diversos autores no llegan a un acuerdo entre la relación entre el número de hijos y CDIS. Solamente hay un metaanálisis⁽¹⁴⁶⁾ que deja claro que la nuliparidad o el primer embarazo en una edad más avanzada están asociados a un aumento del riesgo de CDIS ER-positivo (ER+) o ER+/PR+, pero no CDIS ER- (negativo) o cáncer de mama invasor ER-/PR-.

En cuanto a la lactancia, en la literatura se describe una asociación entre un modesto efecto protector, para las mujeres que lactaron poco tiempo, siendo que dicho efecto protector gana importancia cuando la mujer opta por la lactancia más prolongada⁽¹⁴⁷⁾. Es posible, según algunos autores, observar que las pacientes que lactaron, cuando desarrollan cáncer de mama, son muy poco

agresivos. Se intenta explicar dicha protección por la no ovulación mientras la mujer está lactando y una inducción a diferenciación y renovación del epitelio de los ductos mamarios⁽¹⁴⁸⁾. En este trabajo se observa que solo 24 (23,4%) pacientes no habían lactado, pero no fue posible establecer un tiempo medio de lactancia porque las pacientes no recordaban si lactaron tras todos los embarazos y durante cuánto tiempo.

Solamente 8 pacientes en el estudio tenían hábito del uso de tabaco en la época del diagnóstico. Este hecho impide hacer un análisis comparativo con los demás trabajos por bajo porcentaje de fumadoras que han participado. Ya en los artículos científicos dejan claro la fuerte relación entre en CDIS, tabaco y bebidas alcohólicas. En un reciente trabajo publicado en abril de 2018 en el *European Journal of Breast Health*, en el que 31% de las pacientes eran fumadoras o fueron hasta los 5 años anteriores al diagnóstico de CDIS⁽¹⁴⁹⁾, se demuestra una fuerte asociación entre el tabaco y el cáncer de mama, así como el consumo de alcohol, que tiene bien establecida su relación con dicho cáncer.

En un estudio de la *American Cancer Society* que englobó a 70.000 mujeres que se siguieron por un periodo medio de 13,8 años donde las pacientes eran fumadoras y bebían bebidas alcohólicas socialmente, quedó demostrada que la incidencia de cáncer de mama era de un 24% mayor entre fumadoras en relación a no fumadoras y un 13% mayor en fumadoras ocasionales. Dicha relación entre tabaco y cáncer de mama queda aún más patente cuando es considerado el uso del tabaco iniciado antes del primer embarazo. En cuanto al alcohol, en esa misma pesquisa ha dejado clara la relación entre alcohol y cáncer de mama y se vio que se incrementa el riesgo en casos de pacientes bebedoras y fumadoras ocasionales o pacientes que tenían esos hábitos diarios, es decir, podemos decir sencillamente que si fuma o bebe y no cuanto fuma o cuanto bebe^(149, 150).

De las pacientes que componen este trabajo, 67 (66,3%) nunca habían usado anticonceptivo hormonal oral (ACHO) o hecho algún tratamiento hormonal sustitutivo (THS). Los estudios randomizados y observacionales señalan que las mujeres que toman THS tienen un riesgo aumentado de

cáncer de mama. El riesgo de cáncer de mama asociado al uso de THS⁽¹⁵¹⁾ es mayor con el uso de tratamiento hormonal combinado que con el tratamiento de estrógenos solo por vía transdérmica o vaginal⁽¹⁵²⁾. Mujeres de 40 años o mayores que están en uso de ACHO por tiempo prolongado (más de 10 años) son más propensas a desarrollar CDIS, luminal A, luminal B y triple negativo, especialmente las caucásicas y afroamericanas, pero no las hispanas que estaban significativas asociadas con luminal A y CDIS^(153, 154). El uso de ACHO o THS hace que exista un aumento de las recidivas del carcinoma, sobre todo si no se hace radioterapia posoperatoria. Según los artículos publicados más recientemente, no todas las ACHO son igual de perjudiciales. Las ACHOS llamadas en Estados Unidos de "ON" (*Orthon Novum = Ethinyl estradiol + norethidrone*) son las que están más relacionadas con el desarrollo de CDIS⁽¹⁵⁴⁾.

5.2. EN RELACIÓN AL DIAGNÓSTICO Y TÉCNICAS QUIRÚRGICAS.

El sistema BI-RADS (*Breast Imaging Reporting And Data System*) que fue usado en este trabajo es la 2ª versión, por eso no se tienen las variables 4A, B y C. Esto se debe a que el trabajo se ha iniciado con informes de pacientes tratadas desde 2002 hasta 2012, periodo en el que no existía la 5ª versión del BI-RADS, implantada en 2015. En este trabajo, se constató BI-RADS 4 en 82 (81,1%) pacientes, solamente hubo un caso de BI-RADS 3 en que fue diagnosticado el CDIS a través de la ecografía por presentar un quiste y por decisión radiológica durante el vaciamiento y toma de biopsia, y 18 (17,8%) casos de BI-RADS 5. Estos porcentajes no concuerdan con los datos que se encuentran en la literatura internacional, donde son presentados 9% en la categoría de BI-RADS 3, 54% de las mamografías como BI-RADS 4 y 37% como BI-RADS 5. Estas diferencias pueden ser explicadas porque la mayoría de las pacientes de este trabajo han pasado por un cribado previo hecho por AECC. Además, también en uno de los trabajos⁽¹⁵⁵⁾ en que se basan esos porcentajes citados, admite la sorpresa, sobre todo en el BI-RADS 5, porque pensaban en otro tipo de cáncer distinto al CDIS cuando interpretaban la mamografía.

En el presente trabajo, se aprecia que el abordaje quirúrgico se dio con 53 (52,4%) pacientes intervenidas por tumorectomía; 6 (5,9%) por cuadrantectomía y 42 (41,5%) por mastectomía. La tumorectomía, como se ve, es la cirugía más frecuente y aquí cabe resaltar que en 49, después de la cirugía, se empezaron los tratamientos adyuvantes como la RT y/o HT. La mastectomía es el segundo tipo de cirugía más utilizado y la técnica menos utilizada es a cuadrantectomía. Cabe resaltar que el término “cuadrantectomía” está en desuso en la literatura, siendo sustituido por “tumorectomía ampliada”. En 89 (88,1%) de los abordajes quirúrgicos, se hizo biopsia del ganglio centinela (BSGC), independientemente del tipo de cirugía.

Existen múltiples opciones de tratamiento para las pacientes que presentan CDIS como la tumorectomía, tumorectomía con RT, mastectomía unilateral, mastectomía con biopsia selectiva del ganglio centinela (BSGC), mastectomía bilateral con BSGC. Un reciente trabajo⁽¹⁸⁷⁾ muestra que —*Surveillance, Epidemiology, and End Results*— SEER, en su análisis de los tratamientos hechos exclusivamente en pacientes con CDIS, en la última década del siglo pasado y en la primera de este siglo, hubo un 46,8% de pacientes tratadas con tumorectomía + RT y un 26,5% de tumorectomía sola. También se observó una disminución significativa en los casos de mastectomías. En 1983, en Estados Unidos, se realizaron para CDIS un 71% de mastectomías; en 1992 un 43%, y en 1999, un 28%. Es interesante que, mientras ocurre esa disminución en las tasas de mastectomías, ocurre a su vez un aumento en la incidencia de CDIS. Aún en el mismo trabajo, recuerda que los resultados posmastectomía son excelentes, presentando un 1-2% de recidivas locales en un seguimiento a 10 años, mientras las cirugías conservadoras con RT adyuvante presentan un 10-15% de recidivas⁽¹⁸⁸⁾.

En consenso, en la cirugía conservadora⁽¹⁸⁸⁾ en CDIS, la tumorectomía sola o combinada con RT ha generado un gran debate sobre los beneficios de la RT como adyuvante. Con ayuda de los 4 grandes ensayos; NSABP B17, EORTC, UK/ANZ y *Swedish Breast Cancer Group*, ya anteriormente citados, se ha obtenido una respuesta final para esta duda. Los estudios han demostrado un consistente beneficio de la RT combinado con las cirugías conservadoras

cuando se comparan con cirugías conservadoras solas. Un metaanálisis hecho por EBCTCG —*Early Breast Cancer Trialist Collaborative Group*— ha encontrado que la radioterapia adyuvante disminuía a 10 años el riesgo de recidiva en las formas de CDIS o cáncer invasor en la mama ipsilateral en un 15,2% (12,9% vs 28,1% $p < 0,0001$), considerando la edad del diagnóstico, extensión del tumor y extensión de la cirugía conservadora (tumorectomía o cuadrantectomía), uso de tamoxifeno, márgenes libres, localización, grado tumoral, presencia de comedonecrosis. Por lo tanto, la recomendación es clara: la RT debe ser usada de forma rutinaria como tratamiento adyuvante en posoperatorio de cirugías conservadoras en las pacientes con CDIS.

En cuanto a la biopsia del nódulo centinela, en el presente trabajo se ha visto que un 88,1% de las pacientes fueron intervenidas con biopsia del nódulo centinela. Un porcentaje bastante alto en relación a la literatura internacional⁽¹⁸⁷⁾. En la pesquisa realizada en el Hospital Clínico Universitario Virgen de la Arrixaca, no se encontró ningún protocolo o guía clínica que indicase cuándo hacer o no biopsia del nódulo centinela o vaciamiento ganglionar. Aparecen algunos casos bastante parecidos en cuanto a tamaño, grado histológico y edad de la paciente, donde se tiene distintos abordajes quirúrgicos.

Cabe recordar que, al final de la década de los 70', la tasa de mastectomía era de alrededor de 80% en los casos diagnosticados de CDIS y en 1992, ya había descendido a un 42%⁽¹⁸⁸⁾. En el final de los 80', Silverstein empezó a cuestionar la disección de linfonodos axilares de forma rutinaria^(189, 190), ya que había hecho un estudio con cien pacientes (n: 100) en el que 51 fueron intervenidas de forma conservadora más RT y 49 a través de mastectomía sola, y en ningún caso se hizo disección de la cadena ganglionar axilar o toma de biopsia selectiva. En el seguimiento de esas pacientes, dos tuvieron recidivas pero ninguna muerte, por lo que Silverstein aconseja la no realización⁽¹⁹¹⁾ de la disección de la cadena linfática axilar de forma rutinaria. Siguiendo el trabajo de Silverstein, a la *National Surgery Adjuvant Breast and Bowel Project* (NSABP) B17 (pacientes⁽¹⁹²⁾ intervenidas de forma conservadora con o sin uso de RT) y B24 (pacientes⁽¹⁹³⁾ intervenidas de forma conservadora

con uso de RT y con o sin uso de tamoxifeno) y se vio recidiva axilar en solamente 1% de los casos, por lo que, pasaron a aceptar de forma opcional la biopsia selectiva del ganglio axilar en casos de CDIS⁽¹⁹⁴⁾. En los protocolos actuales, la Biopsia Selectiva de Ganglio Centinela (BSGC) está aceptada⁽¹⁹⁴⁾ en casos de sospecha de microinvasiones, alto riesgo de recidiva de la forma invasiva, en aquellas pacientes intervenidas por mastectomías, CDIS localizado en cola de Spence, pacientes que ya presentan masa palpable en el momento del diagnóstico, histología de alto grado, comedonecrosis o lesiones multifocales.

En el presente trabajo, fueron realizadas cirugías de reconstrucción mamaria en 59 (58,4%) pacientes, siendo de forma inmediata en 18 casos (17,8%) y 41 (40,5%) más adelante. Hay que recordar que fueron realizadas un total de 42 mastectomías en el actual estudio, por lo tanto, las reconstrucciones mamarias no estaban destinadas exclusivamente a pacientes intervenidas de forma radical, sino a todas, aunque las cirugías al principio eran conservadoras, pero con malos resultados estéticos.

En la literatura no está claro el momento ideal para hacer la reconstrucción mamaria. Se pone como una ventaja y un avance la preservación de la piel de la mama, por lo que se opta por la reconstrucción inmediata por parte de los cirujanos de mama que tienen en su defensa una mejor respuesta estética y con eso un menor impacto emocional en la paciente⁽¹⁹⁵⁾, ya que tiene la idea de preservación del cuerpo, feminidad y sexualidad. Pero la reconstrucción inmediata puede retrasar el inicio de la terapia adyuvante, lo que puede ser importante. Además, la reconstrucción inmediata está asociada a mayor número de complicaciones en el posoperatorio como hematoma o infecciones. Para autores que preconizan la reconstrucción en tiempo tardío, alegan que se puede usar implantes expansores de piel o usar piel donada de otra parte del cuerpo. Es interesante la investigación⁽¹⁹⁶⁾ hecha por el *UK National Mastectomy and Breast Reconstruction Audit* (NMBRA), con un total de cerca de 17.000 mujeres, en el que hicieron el seguimiento de las pacientes intervenidas con reconstrucción inmediata y también con reconstrucción en segundo tiempo. En respuesta a la

encuesta a 3 y 18 meses tras la reconstrucción, considerando la apariencia de la mama, aspectos físicos, sexuales y bienestar emocional, el resultado fue que pacientes que habían sido intervenidas para reconstrucción en segundo tiempo, presentaban índices de satisfacción mejores en todas las preguntas de la encuesta.

5.3. EN RELACIÓN A RECIDIVAS Y TERAPIAS ADYUVANTES.

La recidiva son una de las variables más estudiadas y probablemente la más importante, visto que el CDIS no conlleva a la muerte pero puede evolucionar hacia el carcinoma invasor. En este trabajo se constata a 24 pacientes (23,7%) que presentan recidivas. Entre estas las pacientes, 8 (33,3%) han presentado recidiva hasta el 5º año posquirúrgico. Del 5º al 10º año de seguimiento, 16 pacientes (66.7,1%) recidivaron.

En las publicaciones más recientes en Estados Unidos que asociaban el CDIS⁽¹⁹⁵⁾ y su recidiva en 12 años, relacionan también el uso de panel inmunohistoquímico para un mejor éxito en el posoperatorio⁽¹⁹⁷⁾. Se intenta caracterizar el paciente, es decir, considerar el peso, hábitos diarios, tipo de trabajo, si es o no persona sedentaria, para que el tratamiento sea el más personalizado posible. Para eso⁽¹⁹⁸⁾, se colecta toda la información relevante en una anamnesis y, además, toda la información del tumor, como tamaño, grado nuclear, presencia y tipos de mutaciones genéticas, mejor forma de abordaje quirúrgica, características específicas del CDIS y, finalmente, la prohibición del uso de sustancias sabidamente perjudiciales como alcohol, tabaco, hormonas o cualquier otro medicamento no pautado por el oncólogo responsable. Con todas esas condicionales, la cantidad de recidiva a 10 años es de un 13% en casos de USC/IPVN de 10, 11 y 12 puntos (grupo 3), es decir, los más graves. Ya, en las pacientes del grupo 1 y 2 del USC/IPVN que hicieron radioterapia y/o uso de TMX presentan recidivas⁽¹⁹⁹⁾ en un 8%.

Ya en un estudio^(200, 201) retrospectivo, multiinstitucional, hecho en Italia (Vidali et al.) con 10 hospitales en que se consideraban casos de CDIS que

fueron intervenidos de forma conservadora, es decir, tumorectomía y cuadrantectomía con posterior RT, en el periodo de la última década del siglo pasado y primera década de este siglo, considerando el tamaño tumoral que permitían dichas cirugías, unicentricidad tumoral, bajos y moderados grados histológicos y márgenes quirúrgicas adecuadas, se presentaron recidivas de 5% a los 5 años y 9,6% a los 10 años.

Terapia adyuvante: después de la cirugía se puede hacer radioterapia (RT) adyuvante o terapia hormonal (HT). Debido al conocimiento limitado sobre la historia natural del CDIS(201, 202) y el riesgo de desarrollar carcinoma invasor después de una cirugía, la decisión de qué hacer todavía no está del todo clara, por lo que el médico conjuntamente con la paciente decidirán cuál es la mejor vía a tomar, ya que no existe un protocolo estándar(202). Está claro que la paciente debe recibir toda información sobre los riesgos y beneficios de la radioterapia y hormonoterapia(203).

Además de los márgenes libres de tumor, otros factores de riesgos para la recidiva después de una cirugía conservadora son el grado tumoral y tamaño(204). Hoy se sabe que también son factores de progresión o de recidiva las pacientes jóvenes, la arquitectura micropapilar, la presencia de comedonecrosis(205), así como la raza afroamericana y las mutaciones BRCA1/2(206).

5.3.1. RADIOTERAPIA.

En el presente estudio se observó que a lo largo de los años 2003 hasta 2012 la radioterapia (RT) ha sido usada de forma frecuente (77% de las pacientes) en los casos de CDIS en posoperatorio. Pero existe un 23% de las pacientes en las que la radioterapia no fue empleada. Aparentemente, dicha actitud estaba basada en la anatomía patológica cuando esta informaba de bordes libres de tumor y también por el tamaño inicial del tumor. No fue encontrado ningún protocolo en el que se especificase sobre a quién irradiar o

no tras la cirugía por CDIS, independientemente del tipo de cirugía hecha o del grado tumoral.

Según la literatura médica actual, la necesidad de RT para todas las pacientes en posoperatorio de CDIS es, aún, un tema de controversia. El riesgo de muerte por un CDIS operado es bajo (de 1-4,5% a los 15 años tras cirugía)^(198,206) , pero el riesgo de recidiva a los 10 años en una paciente intervenida de forma conservadora sin otro tratamiento adyuvante, es relativamente alto, de 20-44%⁽¹⁹⁹⁾.

El beneficio dado por la RT a las pacientes que fueron intervenidas por cirugías conservadoras exclusivamente, está apoyado en los resultados de 4 ensayos randomizados, ya anteriormente citados: NSABP^(198, 204) (*National Surgical Adjuvant Breast and Bowel Project*) B17; DCIS-EORTC^(194,198) (*European Organisation for Research and Treatment of Cancer*); UK/ANZ (*UK-Australia-New Zealand*) DCIS^(198,202) y SweD-CIS (*Swedish DCIS*)^(198,203). Estos estudios y los subsecuentes metaanálisis enseñan que la RT después de las cirugías conservadoras por CDIS reduce la recidiva o evolución a carcinoma invasor en hasta un 50% a los 10 años^(205, 217) .

A pesar de la RT generalmente bien tolerada, no se puede olvidar que también está asociada a efectos adversos como fatiga, irritación de la piel, toxicidad cardiopulmonar y afectación del plexo braquial^(166, 206). También es importante recordar que existe un riesgo aumentado en desarrollar cánceres secundarios, como gastrointestinal, urogenital, hematológico, pulmonar, piel y de tejidos blandos^(166, 207) .

5.3.2. HORMONOTERAPIA.

Hormonoterapia: en el presente trabajo, el 71,2% de las pacientes recibieron hormonoterapia (HT) en el posoperatorio; 51 (50,4%) usaron tamoxifeno (moduladores selectivos de los receptores estrogénicos, SERMs) exclusivamente; 15 pacientes usaron TMX asociado a otro medicamento como

el Arimidex (Anastrozol), Femara (Letrozol), Aromasil (Exemestano), que son inhibidoras de la aromatasa (IA); o Zoladex (Goserelina), agonista de la hormona liberadora de la hormona luteinizante. 13 pacientes no usaron ningún medicamento relacionado con la HT.

En el ensayo NSABP B-24⁽²⁰⁶⁾, 1.804 mujeres con CDIS, tratadas con cirugía conservadora y RT⁽²¹⁵⁾. La mitad del grupo recibió 20 mg de tamoxifeno diario durante 5 años y la otra mitad recibió placebo por el mismo periodo. El tamoxifeno redujo el riesgo de recidiva ipsilateral y de cáncer contralateral. A los 5 años, el riesgo acumulado de eventos es de 13,4% y 8,2% ($p = 0,009$) en el grupo que recibió placebo y en el grupo que recibió tamoxifeno^(207, 217) respectivamente. El riesgo de un evento invasor se redujo de 7,2 a 4,1% ($p = 0,004$) y el riesgo de un evento *in situ* se redujo de 6,2 a 4,2% ($p = 0,08$).

En el ensayo clínico de UK-ANZ⁽²¹⁰⁾ se incluyeron 1.694 pacientes del Reino Unido, Nueva Zelanda y Australia. Se evaluó el efecto de la RT y del tamoxifeno en el riesgo de recurrencia local invasora y no invasora y de cáncer contralateral, en pacientes con CDIS tratadas con cirugía conservadora. Con un seguimiento promedio de 52,6 meses se observaron resultados similares a los del estudio NSABP B-17⁽²¹¹⁾.

El estudio de la EORTC^(166,212,214) hace una comprobación con resultados similares en cuanto al uso de RT y TMX^(212, 213), pero enfatiza que ese medicamento no debe ser utilizado en pacientes en menopausia, fumadoras y en obesas.

Distancia entre bordes libres: el objetivo en la cirugía conservadora de mama es conseguir reseca la totalidad del tumor primario manteniendo un adecuado margen de tejido sano. Para determinar la resección completa del tumor, la pieza quirúrgica debe pasar por un estudio histológico con un patólogo experimentado. Las tinciones hechas sobre la superficie tumoral permiten que el patólogo informe sobre la menor distancia entre la tinta usada en el tumor y los bordes sanos. Una inadecuada resección, dejando comprometidos los márgenes, hace que aumente el riesgo de recurrencia

tumoral local⁽²¹⁴⁾. En estos casos se hacen necesarias cirugías sucesivas hasta obtener la exéresis total del tumor. Esas “cirugías extras” resultan en un impacto físico y emocional sobre las pacientes y, además, retrasa el inicio del tratamiento adyuvante. La *European Society of Breast Cancer Specialist* (EUSOMA)⁽²¹⁵⁾ preconiza que el objetivo es que las pacientes que necesiten de una segunda intervención para exéresis tumoral sea menor del 10%.

Cuando se encuentran células tumorales en el margen de la lesión se dice que es margen positivo. Se indica una nueva cirugía ampliando los bordes. Sin embargo, no existe hasta hoy un consenso que constituya un margen satisfactorio. Se aprecian varios protocolos, recomendaciones y definiciones sobre un margen positivo. Algunos autores aceptan la distancia de 4 mm de margen libre, otros dicen 5 mm de distancia entre el borde tumoral y el margen libre. En casos de CDIS, algunos autores consideran como satisfactorio una distancia de tan solo 2 mm del borde tumoral y el margen libre conforme queda acordado en el *National Institute of Health and Care Excellence* (NICE, 2009). El grupo de Silverstein⁽⁸⁵⁾, responsable por idealizar el USC/IPVN, acepta como margen libre cuando existe 1 mm de distancia libre hasta el borde. En este estudio hubo 26 pacientes que necesitaron de, al menos, una segunda intervención, hasta conseguir los bordes libres. De esas reintervenciones, 13 fueron simple ampliaciones de bordes por afectación puntual, 5 necesitaron ampliación completa de la tumorectomía previa (cuadrantectomía). Finalmente, en 8 casos, las cirugías conservadoras inicialmente indicadas hubo que ampliarlas por el compromiso de los bordes quirúrgicos con consecuente incapacidad de cierre, por deformidad grave del lecho quirúrgico o por lesión tumoral mayor que el inicialmente diagnosticado.

5.4. VARIABLES ESTUDIADAS QUE COMPONEN EL USC/IPVN.

Las variables que componen el Índice Pronóstico de Van Nuys (USC/IPVN) son:

1. Márgenes: distancia de los márgenes hasta el borde tumoral.

2. Tamaño tumoral.
3. Grado Nuclear.
4. Edad de la paciente.

5.4.1. DISTANCIA ENTRE LOS MÁRGENES QUIRÚRGICOS HASTA EL BORDE TUMORAL.

Es sabido que, cuanto mayor sea el margen libre, existe un menor índice de recidiva^(215, 217). En el presente estudio, no todos los resultados de anatomía patológica informan de la distancia del margen quirúrgico (distancia entre tumor y tejido sano). En el informe de anatomía patológica, normalmente informa de “bordes afectados”, es decir, con margen quirúrgico en contacto con el borde tumoral o “bordes libres”, en que los márgenes no presentaban evidencias de células tumorales. En los casos de bordes afectados, se tuvo que buscar en la historia clínica de papel y también en la descripción quirúrgica de las cirugías en que se había hecho aplicación de bordes y, por fin, conocer la distancia libre de tumor expresada en milímetros (mm). Lo ideal es un margen de 10,0 mm o mayor que en el USC/IPVN sería de subgrupo 1. El subgrupo 2, cuando el margen está a una distancia de 1,1 mm hasta 9,9 mm y, finalmente, el subgrupo 3, con márgenes menores de 1,0 mm entre tumor y tejido sano.

De las pacientes de este estudio, en relación a márgenes libres, se obtuvo en el subgrupo 1 (10 mm o más) 26 pacientes; del subgrupo 2 (1,0 - 9,9 mm), 36 pacientes, y del subgrupo 3 (< 1,0 mm), 39 pacientes.

El margen quirúrgico es un importante factor que determina el riesgo de recidiva, sobre todo en una cirugía conservadora (CC), y el posible beneficio de la RT⁽²¹⁸⁾. El consenso de la anchura de los márgenes siempre fue motivo de discusión^(217, 218, 219). En un reciente metaanálisis⁽²²⁰⁾ de 20 estudios con seguimiento de las pacientes que participaron, definieron como protocolo^(220, 221) para CDIS en CC y RT adyuvante un margen mínimo de 2,0 mm. En márgenes mayores^(222, 223) no se encontraron mejoras significativas. Con

márgenes menores de 2 mm se deben hacer revisiones clínicas más frecuentes, pero no necesariamente indica cirugía para ampliación de bordes(221, 223, 224).

Queda claro que no es tarea fácil, en una cirugía conservadora, huir totalmente del tumor, ni con la presencia del arpón, que sirve como referencia. Por eso, algunas pacientes tuvieron que ser intervenidas hasta tres veces para ampliación de bordes para que, a través de la anatomía patológica, se consiguiese un informe de bordes satisfactorios.

En un metaanálisis hecho por Wang et al.(225), 21 estudios fueron revisados en relación a la recidiva(220) tumoral y el margen cuando la paciente se trataba con cirugía conservadora con o sin RT. En uno de los trabajos, del total de 7.564 pacientes intervenidas con cirugías conservadoras, donde no se conocía el compromiso de los bordes quirúrgicos, 1.066 pacientes presentaron recidivas. En otro trabajo, 3.098 mujeres fueron tratadas solamente con cirugía conservadora, donde 565 presentaron recidivas, y en el último trabajo, 4.466 pacientes fueron tratadas con cirugías conservadoras más RT y, de esas, 501 presentaron recidiva del tumor. En aquellas pacientes en que se comprobó los bordes afectados, el riesgo de recidiva era de un 20% (IC 95%: 16-23, n: 1262) y 10% (IC 95%: 8-13, n: 2057) para cirugías conservadoras sin RT y con RT respectivamente. El riesgo relativo (*Hazard Risk*) es de un 17% (IC 95%: 12-22%, n: 163) y 9% (IC: 95%: 6-11, n: 742), para aquellas con margen de 2 mm y para margen de 5 mm respectivamente. Las pacientes que tuvieron un borde quirúrgico libre con 10 mm o más y fueron tratadas con cirugía conservadora solamente, presentaron recidiva en un 9% (IC 95%: 5-12, n: 421) de los casos, y cuando se realizó la cirugía conservadora más RT, el índice de recidiva fue de un 4%.

Los resultados del presente trabajo, en relación al margen libre de tumor, están conforme a la literatura internacional(221,222) . Del total de pacientes del subgrupo 1 (26), es decir, los que tuvieron bordes quirúrgicos con 10 mm o más, solamente 2 (7,6%), OR: 0.323 (IC: 95%: 0,071-1,458, p: 0,142) presentaron recidivas: uno en la mama ipsilateral, concretamente carcinoma

ductal infiltrante, y otro en la mama contralateral, con un caso de CDIS de nuevo, 6 años después de la 1ª cirugía. En ambos casos, no las pacientes no se irradiaron en el posoperatorio.

Del subgrupo 2 (1,0-9,9 mm), 36-9 pacientes (35,6-25%) presentaron recidivas, OR: 1.052 (IC: 95%: 0,447-2,474, p: 0,907), independientemente de las otras variables del USC/IPVN. Cuatro fueron como CDIS y cinco como carcinomas infiltrantes.

En el subgrupo 3, de 39 pacientes (38,6%) con distancia del borde tumoral y margen sano de 1,0 mm o menos, presentaron recidiva 13 (33,3%), OR: 1.402 (IC: 95%: 0,649-3,028, p: 0,388).

5.4.2. TAMAÑO TUMORAL.

El tamaño tumoral, según la tabla de USC/IPVN, está compuesto también por 3 subgrupos. Como se puede prever, cuanto mayor es el tumor, más fácil se hace presentar recidivas. Cabe considerar que, en ese apartado, se necesitaron 30 (29,7%) reintervenciones debido a los bordes afectados en la 1ª cirugía, lo que obliga a ampliar los bordes quirúrgicos. En el subgrupo 1 (menor o igual a 15 mm) hubo un total de 21 pacientes (20,8%) y, de esas, 7 (33,3% de las pacientes que componen ese subgrupo) presentaron recidivas, OR: 1.402 (IC 95%: 0,534-3,679, p: 0,491). De las 49 pacientes (48,5%) del subgrupo 2 (16-40 mm), en 12 casos (24,4%) se presentaron recidivas, OR: 1.030 (IC 95%: 0,476-2,231, p: 0,939). Y en el subgrupo 3 (tumores mayores de 40 mm), hubo 31 pacientes (30,7%) y 5 casos de recidivas (16,1%), OR: 0.678 (IC 95%: 0,238-1,928, p: 0,467).

El tamaño tumoral es una de las variables más importantes a ser considerada, visto que la gran mayoría de los nuevos casos no son palpables y son diagnosticados por mamografías(223, 225), y estas suelen infravalorar el tamaño de una lesión. Se debe tener claro que la principal causa de recidiva en cirugías conservadoras son las cirugías inadecuadas. En la práctica diaria,

valorando solamente el tamaño tumoral, se elige una cirugía conservadora o una mastectomía basándose en la localización, extensión de la lesión y la posibilidad de hacer irradiación mamaria. Si se tiene la seguridad de hacer la resección completa y, junto a eso, mantener la compatibilidad estética, se puede entonces optar por la cirugía conservadora(220). Por otro lado, si se sospecha de lesiones multifocales, tumores grandes, mayores de 40 mm o deformidades graves tras cirugía, se tiene claro que la mejor opción es la mastectomía, ya que se puede realizar la reconstrucción inmediata. Pero eso es una decisión tomada previa y conjuntamente con la paciente, cirujano plástico y oncólogo.

En la literatura se comprueba lo que se observa en la práctica diaria, es decir, la reducción del tamaño tumoral en el momento de su diagnóstico. Esto es debido al *screening* mamográfico(226, 229) diseminado, implantado en las últimas décadas. En un reciente trabajo(221, 230), comparando los tamaños tumorales en mujeres de más de 40 años, usando datos del programa SEER, de 1975 hasta 2012, se hizo la comparación entre el periodo de 1975 hasta 1979 y de 2008 hasta 2012. Los autores de dicho ensayo concluyeron que la incidencia de tumores CDIS había aumentado de 10 hacia 79/100.000 mujeres, pero los CDIS grandes (mayores de 40 mm) habían disminuido significativamente (de 162 casos/100.000 mujeres en los años 70, a 30 casos/100.000 mujeres en el periodo de 2008-2012).

5.4.3. GRADO HISTOLÓGICO.

De las 101 pacientes totales que forman parte de ese trabajo, 84 (83,1%) son consideradas de alto grado nuclear o presentan comedonecrosis, por lo que se incluyen en los subgrupos 2 o 3. La comedonecrosis está presente en 22 casos, los otros 62 casos son de alto grado nuclear puros. 17 pacientes forman parte del subgrupo 1, donde el grado nuclear no es alto y no presentan comedonecrosis. Considerando solo el grado nuclear, sin valorar los demás puntos que componen el IPVN y estudiando las recidivas, se encuentra el 100% de alto grado nuclear o presencia de comedonecrosis. En 5 casos, las

pacientes optan por mastectomía desde el momento del resultado de la biopsia. 3 pacientes prefieren cirugías más radicales, como la mastectomía bilateral con reconstrucción inmediata.

El grado histológico constituye un parámetro de valor pronóstico independiente, por lo que es importante conocerlo tan pronto como se realice la biopsia de confirmación diagnóstica. Con el grado tumoral y con la presencia de necrosis tipo comedo es posible trazar una estrategia quirúrgica y establecer una opción terapéutica, como la hormonoterapia. El grado histológico⁽²³⁰⁾, combinado con la presencia de necrosis del tipo comedo, proporciona de forma simple y eficiente información biológica del tumor directamente relacionada con la proliferación —mitosis—, la alteración de la arquitectura normal y la desviación nuclear, así como la expresión de la inestabilidad cromosómica. Además de eso, se recomienda que, en el informe de anatomía patológica⁽²³¹⁾, se refleje la expresión de Receptores de Estrógenos (RE), Receptores de Progesterona (RP), HER-2 y Ki-67.

En este estudio, se ha obtenido casi la totalidad (91,6%) de las recidivas en CDIS de alto grado. Este dato coincide con la literatura actual, donde se confirma que en los casos de CDIS de alto grado tenemos 1,88 veces más de probabilidad de morir por un cáncer de mama cuando se compara con un caso de CDIS de bajo grado (IC95%: 1,38-2,55; p: 0,001), y si se tiene un caso de CDIS de alto grado que recidiva en la misma mama ya irradiada, la probabilidad⁽²³²⁾ de morir por un cáncer de mama asciende a 18,1 veces en relación a una mujer que no ha presentado cáncer (según EORTC 10853).

5.4.4. EDAD.

En la composición del Índice de Van Nuys, la edad también puntúa con 1, 2 o 3 puntos, siendo el subgrupo con 1 punto (pacientes mayores de 60 años), el subgrupo 2 con 2 puntos (pacientes de 40-60 años) y el subgrupo 3 con 3 puntos (pacientes más jóvenes, < de 40 años). En este trabajo, 10 pacientes tienen menos de 40 años (subgrupo 3). Pacientes con 60 años o

mayores, hay 29 (subgrupo 1). El subgrupo 2, pacientes de 40-60 años, está compuesto por 62 pacientes. En el presente trabajo, la edad media de las pacientes es de 54,6 años, prácticamente igual a la literatura, que indica 54,9 años de media, pero se comenta que existen indicios de que la tendencia, va en aumento muy probablemente por el envejecimiento de la población.

El CDIS es menos común que el carcinoma invasor (CI) o infiltrante, pero el riesgo de ambos aumenta con la edad. En mujeres menores de 30 años, es infrecuente el apareamiento de CDIS. Se conoce que existe un incremento del CDIS con la edad, como indica la incidencia: 0,6 por 1.000 mamografías de *screening* en mujeres de 40-49 años hasta 1,3 por 1.000 mamografías a los 70- 80 años. El riesgo de desarrollar metástasis o de muerte para una paciente diagnosticada de CDIS puro, es decir, sin microinfiltraciones, es muy bajo (< 1%)(234).

La edad también se hace importante cuando se consideran las recidivas, a pesar de ser un tema de controversia entre diversos autores. Algunos dicen que cuanto más joven es la paciente, más posibilidad tiene de recidiva(233).

La Dra. Cronin P. (*Memorial Sloan Kettering Cancer Center, NY, USA*), presenta un análisis en el que relaciona una disminución de recidivas con la edad de la paciente. Mujeres con edades entre 40-49 años tienen un Ratio de Riesgo (HR) de 0,68 (p: 0,05) y mujeres mayores de 80 años presentan un HR de 0,34 (p: 0,01), siempre considerando recidivas a 10 años —fragante sesgo con el grupo de mayores de 80 años—, el que fue aceptado por la autora(233): «la naturaleza de la relación entre edad y recidiva no está del todo clara».

Según otros autores, la edad no tiene una diferencia significativa en la recidiva tumoral. En un seguimiento de pacientes que presentaron CDIS y fueron intervenidas de forma conservadora con RT, las recidivas locales fueron bajas también en pacientes de poca edad, es decir, de 40 años o más jóvenes. Esto puede deberse al tamaño pequeño del tumor, a las frecuentes reintervenciones para ampliación de bordes y a la RT. Pero, según estos

autores⁽²³⁵⁾, la conclusión es que la edad menor no guarda relación con las recidivas tumorales en casos de CDIS, como previamente se había aceptado.

5.5. RESUMEN DE LAS VARIABLES QUE COMPONEN EL USC/IPVN SEGÚN EL NÚMERO DE PACIENTES.

	Nº de pacientes (%)	Recidivas (%)	Puntos según IPVN
TAMAÑO TUMORAL			
≤ 15 mm	21 (20,8%)	7 (29,1%)	1
16-40 mm	49 (48,5%)	12 (50%)	2
≥ 41 mm	31 (30,6%)	5 (20,8%)	3
GRADO HISTOLÓGICO			
Bajo grado	17 (16,8%)	1 (0,9%)	1
Grado moderado	22 (21,7%)	1 (0,9%)	2
Alto grado/comedo	62 (61,3%)	22 (91,6%)	3
EDAD			
> 60 años	31 (30,6%)	8 (33,3%)	1
40-60 años	62 (61,3%)	11 (45,8%)	2
< 40 años	8 (7,9%)	5 (20,8%)	3
MÁRGENES			
≥ 10 mm	36 (35,6%)	2 (8,3%)	1
1-9 mm	44 (43,5%)	9 (37,5%)	2
< 1 mm	21 (20,8%)	13 (54,1%)	3

5.6. VALIDEZ DE LOS TRATAMIENTOS HECHOS SEGÚN USC/IPVN.

El Índice Pronóstico de Van Nuys Modificado (USC/IPVN) se idealizó para unificar el tratamiento del CDIS, pues es una enfermedad compleja en su desarrollo, pero benigna, y presenta un aumento de incidencia de por lo menos 5 veces en las últimas 3 décadas. Su tratamiento, históricamente, se hizo a través de la mastectomía⁽²³⁵⁾, sin duda, una forma bastante agresiva por tratarse de una principalmente benigna. Además, no se consideraban, por desconocimiento, las distintas fases y características de la enfermedad, por lo que la mayoría de las veces se indicaba la mastectomía.

El aumento en la incidencia de CDIS desde los años 90 se debe a la instauración del *screening* de cáncer mama con la implantación de una política a nivel de Salud Pública por el establecimiento de mamografías seriadas y también por la mejoría constante de la resolución de dicha prueba.

Actualmente, las cirugías conservadoras⁽²³⁶⁾ son aceptadas como tratamiento para el CDIS restringido a una área, pero ciertos estudios ponen de manifiesto que las recidivas pueden llegar hasta un 30% en 15 años cuando no se hace terapia adyuvante, y la mitad de esas recidivas se manifiestan como cáncer invasor.

En los ensayos randomizados y controlados, tanto NASBP B-17, EORTC 10853 y UK DCIS Trial, reconocieron la reducción significativa de las recidivas cuando la radioterapia^(86, 87) se emplea en el posoperatorio, sobre todo en casos en que el grado histológico es bajo o no presenta necrosis.

6. CONCLUSIONES.

- El IPVN debe considerarse una herramienta útil en la asistencia para determinar la actitud postoperatoria en pacientes con cirugía por CDIS, en una población considerada como externa e independiente a la que proporcionó los datos para su elaboración.
- En el ámbito del estudio, la aplicabilidad válida del IPVN se produjo en menos de la mitad de los casos, y fue mayor y más adecuada en el grupo de pronóstico intermedio.
- La incidencia de recidivas en las pacientes con aplicación de las medidas adyuvantes conforme a las indicaciones del IPVN fue menor que en el grupo en el que no se aplicaron conforme a ellas.
- El tiempo de sobrevida libre de enfermedad (SLE) también fue mayor si se consideraron los criterios del IPVN, aunque sin diferencias significativas.
- Las diferencias pronósticas dependientes de las variables propias de la definición del IPVN (edad, margen, grado y tamaño) se pudieron confirmar para todas ellas, a excepción del grado histológico.

BIBLIOGRAFIA.

- 1.Sondik EJ, Breast cancer trends. Incidence, mortality, and survival. *Ann Surg Oncol.* 1994 Aug 1;74:995-9.
- 2.Page DL, Dupont WD, Rogers LW. Ductal involvement by cells of atypical lobular hiperplasia in the breast. *Hum Pathol* 1988;19:201-7.
- 3.Meyer JS, Prey MU, Tayllor C. Breast carcinoma cell kinetics, morphology, stage and host characteristics. *Lab Invest* 1986; 54:41-51.
- 4.González Blanco I, Garcia Hervás JM. Historia natural del cáncer de mama. *Toko-Gin Pract*, 2002;61:264-269.
- 5.Yamada T, Mori N, Watanabe M, et al. Radiologic-pathologic correlation of ductal carcinoma in situ. *RadioGraphics* 2010;30:1183–1198.
- 6.Silvestrini R, Daidone MG, Valagussa P, et al. Cells kinetics as a prognostic in locally advanced breast cancer. *Cancer Treat Rep* 1987;71:375-379.
- 7.Nielsen M, Jensen J, Andersen J. Precancerous and cancerous breast lesions during lifetime and at autopsy: A study of 83 women. *Cancer* 1984;54:612-615.
- 8.Surveillance Research Program, National Cancer Institute SEER*Stat software (www.seer.cancer.gov/seerstat) version 8.2.1. Surveillance, Epidemiology, and End Results (SEER) Program (www.seer.cancer.gov) SEER
- 9.Erbas B, Provenzano E, Armes J, Gertig D. The natural history of ductal carcinoma in situ of the breast: a review. *Breast Cancer Res Treat.* 2006;97(2):135-144.

10.Vigo RC, Flor PG, Saavedra JM. Revisión de CDIS - Papel del Tratamiento Radioterápico. Dialnet 2006; 3421595.

11.Galceran J, Ameijide A, Carulla M, et al. Estimaciones de la Incidencia y la Supervivencia del Cáncer en España y su Situación en Europa. Red Española de Registro de Cáncer. Octubre 2014.

12.Cabanes A, Pérez-Gómez B, Aragonés N, et al. Vigilancia Epidemiológica del Cáncer - Monitorización de la situación del cáncer en España - Área de Epidemiología Ambiental y Cáncer Centro Nacional de Epidemiología ISCIII. La situación del cáncer en España, 1975-2006. Instituto de Salud Carlos III. Madrid, 2009.

13.Viladiu P, Beltran M, Verdeguer M, et al. Estudio epidemiológico de cáncer de mama femenino. Oncología 80,1985;3:73-85.

14.Chirlique MD, Salmerón D, Cirera L, et al. Cáncer de mama situación en la región de Murcia. Consejería de Sanidad y Política Social. Memoria 2012.

15. Herranz MM. El riesgo de cáncer de mama. Conceptos prácticos. Medicina Integral, Vol. 38, Núm. 10, Diciembre 2001.

16.Wellings SR, Jensen HM. On the origin and progression of ductal carcinoma in the human breast. J Natl Cancer Inst. 1973; 50:1111–1118.

17.Meseguer PC. Estudio de la importancia del componente intraductal asociado en el cáncer de mama como factor pronóstico. Facultad de Medicina. Universidad Autónoma de Barcelona. 2011

18. Dória MT, Maesaka JY, Baracat EC, Filassi JR. Development of a model to predict invasiveness in ductal carcinoma in situ diagnosed by percutaneous biopsy original study and critical evaluation of the literature. Clin Breast Cancer. 2018;18(5):805-812.

19. Schulz S, Sinn P, Golatta M, et al. Prediction of underestimated invasiveness in patients with ductal carcinoma in situ of the breast on percutaneous biopsy as rationale for recommending concurrent sentinel lymph node biopsy. *Breast*. 2013;22(4):537-42.
20. Lester SC, Bose S, Chen YY, et al. Protocol for the examination of specimens from patients with ductal carcinoma in situ of the breast. *Arch Pathol Lab Med*. 2009;133 (1):15-25.
21. 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(1):119-28.
22. Lourenco AP, Mainiero MB, Lazarus E, et al. Stereotactic breast biopsy: comparison of histologic underestimation rates with DCIS with co-existing invasive ductal carcinoma (IDC) of the breast. *Ann Clin Lab Sci*. 2007; 37: 127-134.
23. Lyman GH, Giuliano AE, Somerfield MR, et al. American Society of Clinical Oncology guideline recommendations for sentinel lymph node biopsy in early-stage breast cancer. *J Clin Oncol*. 2005; 23(30):7703-20.
24. Dereere E, Papadimitriou K, Tjalma W, Altintas S. Ductal carcinoma in situ: a disease entity that merits more recognition. *Minerva Chir*. 2015; 70(4):231-9.
25. Jaffer S, Bleiweiss IJ. Histologic classification of ductal carcinoma in situ. *Microsc Res Tech*. 2002; 59 (2): 92-101.
26. Quintela MA. Impacto pronóstico de las células tumorales residuales aisladas en sangre periférica en cáncer de mama de alto riesgo. Universidad Complutense de Madrid - Facultad de Medicina, 2005.

27. Gupta S, Deka L, Gupta R, et al. Molecular phenotypes of ductal carcinoma-in-situ and invasive ductal carcinoma: a comparative study. *Indian J Pathol Microbiol.* 2012; 55(1): 43-46
28. Steinman S, Wang J, Bourne P, et al. Expression of cytokeratin markers, ER-alpha, PR, Her2/neu, and EGFR in pure ductal carcinoma in situ (DCIS) and DCIS co-existing invasive ductal carcinoma (IDC) of the breast. *Ann Clin Lab Sci.* 2007; 37(2):127-134.
29. Castro NP, Osorio CA, Torres C, et al. Evidence that molecular changes in cells occur before morphological alterations during the progression of breast ductal carcinoma. *Breast Cancer Res.* 2008;10(5):R87.
30. Ma XJ, Salunga R, Tuggle JT, et al. Gene expression profiles of human breast cancer progression. *Proc Natl Acad Sci U S A.* 2003;100(10):5974–5979.
31. Vargas AC, Reed AE, Waddell N, et al. Gene expression profiling of tumour epithelial and stromal compartments during breast cancer progression. *Breast Cancer Res Treat.* 2012;135(1):153–165.
32. Mardekian SK, Bombonati A, Palazzo JP. Ductal carcinoma in situ of the breast: the importance of morphologic and molecular interactions. *Hum Pathol.* 2016;49:114-123.
33. Hernández PL, Estrada TT, Pizarro AL, et al. Calcificaciones mamarias: descripción y clasificación según la 5.^a edición BI-RADS. *Rev Chil Rad.* 2016;22(2):80-91.
34. Cady B, Stone MD, Schuler JG, et al. The new era in breast cancer. Invasion, size, and nodal involvement dramatically decreasing as a result of mammographic screening. *Arch Surg.* 1996;131(3): 301-8.

35. Aibar L, Santalla Á, Criado MS, et al. Clasificación radiológica y manejo de las lesiones mamarias. *Clin Invest Ginecol Obstet*. 2011;38(4):141-149.
36. de Cepeda MT, Furió V. Diagnóstico por imagen del carcinoma de mama. Nuevos signos con la mamografía digital. *Psicooncología*. 2007. Vol. 4, Núm. 2-3, pp. 265-300.
37. Tabar L, Yen MF, Vitak B, et al. Mammography services screening and mortality in breast cancer patients: 20-year follow-up before and after introduction of screening. *Lancet*. 2003;361(9367): 1405-1410.
38. American Cancer Society. *Cancer Facts and Figures*. Atlanta: American Cancer Society, 2018.
39. Junemann KU. Patología mamaria e imágenes. *Rev Obstet*. 2009; VOL 4 (3): 189-194.
40. Kopans D. Interpreting the mammogram. En: *Breast imaging*. 3rd ed. Boston, Massachusetts. Lippincott Williams Wilkins; 2007. p. 365-480.
41. Ernster VL, Ballard-Barbash R, Barlow WE, et al. Detection of ductal carcinoma in situ in women undergoing screening mammography. *J Natl Cancer Inst*. 2002; 94(20):1546–1554.
42. D'Orsi CJ, Sickles EA, Mendelson EB, et al. *Breast imaging reporting and Data System*. 2013; ACR BI-RADS Atlas®, 5th ed. American College of Radiology.
43. Arancibia P, Taub T, de Grazia JA, et al. Microcalcificaciones mamarias: revisión de los descriptores y categorías BI-RADS. *Rev Chil Obstet Ginecol*. 2013;78(5): 383-394.
44. Shah N, Chainani V, Delafontaine P, et al. Mammographically detectable breast arterial calcification and atherosclerosis. *Cardiol Rev*. 2014;22:69-78.

45.Graf O, Berg WA, Sickles EA, et al. Large rodlike calcifications at mammography: analysis of morphologic features. *AJR Am J Roentgenol.* 2013;200(2):299-303.

46.Shin HJ, Kim HH, Kim SM, et al. Screening-detected and symptomatic ductal carcinoma in situ: Differences in the sonographic and pathologic features. *Am J Roentgenol* 2008;190: 516–525.

47.Lee JW, Han W, Ko E, et al. Sonographic lesion size of ductal carcinoma in situ as a preoperative predictor for the presence of an invasive focus. *J Surg Oncol* 2008; 98:15-20.

48.Kneeshaw PJ, Lowry M, Manton D, et al. Differentiation of benign from malignant breast disease associated with screening detected micro calcifications using dynamic contrast enhanced magnetic resonance imaging. *Breast* 2006;15:29-38

49.Kropcho LC, Steen ST, Chung AP, Sims MS. Preoperative breast MRI in the surgical treatment of ductal carcinoma in situ. *Breast J.* 2012;18(2): 151-156.

50.Luo J, Johnston BS, Kitsch AE, et al. Ductal carcinoma in situ: Quantitative preoperative breast MR imaging features associated with recurrence after treatment. *Radiology.* 2017;285(3):788-797.

51.Camps JH. Resonancia magnética de mama: estado actual y aplicación clínica. *Radiología.* 2011;53(1):27-38.

52.Kuhl C. The current status of breast MR imaging. Part I. Choice of technique, image interpretation, diagnostic accuracy, and transfer to clinical practice. *Radiology.* 2007;244(2):356-78.

- 53.Kuhl C. Dynamic breast magnetic resonance imaging. Morris E, Liberman L, editors. Breast MRI. Diagnosis and intervention. New York: Springer; 2005. p. 79-139.
- 54.Zuiani C, Francescutti GE, Londero V, et al. Ductal carcinoma in situ: is there a role for MRI?. J Exp Clin Cancer Res. 2002 Sep;21(3):89-95.
- 55.Sardanelli F, Boetes C, Borisch B, et al. Magnetic resonance imaging of the breast: recommendations from the EUSOMA working group. Eur J Cancer. 2010;46(8):1296-316.
- 56.Houssami N, Ciatto S, Macaskill P, et al. Accuracy and surgical impact of magnetic resonance imaging in breast cancer staging: systematic review and meta-analysis in detection of multifocal and multicentric cancer. J Clin Oncol. 2008;26(19):3248-58.
- 57.Peters NH, Borel Rinkes IH, Zuithoff NP, et al. Meta-analysis of MR imaging in the diagnosis of breast lesions. Radiology. 2008;246(1):116-24.
- 58.Camps JH. Resonancia magnética de mama: estado actual y aplicación clínica. J Radiología. 2011;53(1):27-38.
- 59.Wasser K, Klein SK, Fink C, et al. Evaluation of neoadjuvant chemotherapeutic response of breast cancer using dynamic MRI with high temporal resolution. Eur Radiol. 2003;13(1):80-87.
- 60.Rosen EL, Blackwell KL, Baker JA, et al. Accuracy of MRI in the detection of residual breast cancer after neoadjuvant chemotherapy. AJR Am J Roentgenol. 2003;181(5):1275-82.
- 61.Buchanan CL, Morris EA, Dorn PL, et al. Utility of breast magnetic resonance imaging in patients with occult primary breast cancer. Ann Surg Oncol. 2005;12(12):1045-53.

62. Neubauer H, Li M, Kuehne-Heid R, et al. High grade and non-high grade ductal carcinoma in situ on dynamic MR mammography: characteristic findings for signal increase and morphological pattern of enhancement. *Br J Radiol.* 2003 Jan;76(901):3-12.

63. Vega Bolivar A. Intervencionismo diagnóstico en patología de mama. *Radiología.* 2011;53(6):531-543.

64. Richards T, Hunt A, Courtney S, Umeh H. Nipple discharge: a sign of breast cancer. *Ann R Coll Surg Engl.* 2007;89:124-6.

65. Vega Bolivar A, Alonso Bartolomé P, Ortega García E, Garijo F. Ultrasound-guided core needle biopsy of non-palpable breast lesions: a prospective analysis in 204 cases. *Acta Radiol.* 2005;46:690-5.

66. Youk JH, Kim EK, Kim MJ, Oh KK. Sonographically guided 14-gauge core needle biopsy of breast masses: a review of 2,420 cases with long-term follow-up. *AJR Am J Roentgenol.* 2008;190(1):202-7.

67. Youk JH, Kim EK, Kim MJ. Atypical ductal hyperplasia diagnosed at sonographically guided 14-gauge core needle biopsy of breast mass. *Am J Roentgenol.* 2009;192:1135-41.

68. Nederend J, Duijm LE, Voogd AC, et al. Trends in incidence and detection of advanced breast cancer at biennial screening mammography in The Netherlands: a population based study. *Breast Cancer Res.* 2012;14(1):R10.

69. Hollingsworth A. Overestimating overdiagnosis in breast cancer screening. *Cureus.* 2017;9(1):e966.

70. Setz-Pels W, Duijm LE, Coebergh JW, et al. Re-attendance after false-positive screening mammography: a population-based study in the Netherlands. *Br J Cancer.* 2013;109(8):2044–2050.

71.Smith-Bindman R, Chu PW, Miglioretti DL, et al. Comparison of screening mammography in the United States and the United kingdom. *JAMA*. 2004; 18;291(7):824.

72.Milne RL, Osorio A, Cajal TR, et al. The average cumulative risks of breast and ovarian cancer for carriers of mutations in BRCA1 and BRCA2 attending genetic counseling units in Spain. *Clin Cancer Res*. 2008;14(9):2861-9.

73.Galceran J, Ameijide A, Carulla M, et al. Cancer incidence in Spain, 2015.*Clin Transl Oncol*. 2017; 19(7):799-825.

74.Ascunce N, Salas D, Zubizarreta R, et al. Cancer screening in Spain. *Ann Oncol*. 2010;21(3):43–51.

75.Pollán M, Michelena MJ, Ardanaz E, et al. Breast cancer incidence in Spain before, during and after the implementation of screening programmes. *Ann Oncol*. 2010;21(3):97–102.

76.Van der Groep P, Bouter A, van der Zanden R, et al. Distinction between hereditary and sporadic breast cancer on the basis of clinico- pathological data. *J Clin Pathol*. 2006; 59(6): 611-617.

77.Sogaard M, Kjaer SK, Gayter S. Ovarian cancer and genetic susceptibility in relation to the BRCA1 and BRCA2 genes. Occurrence, clinical importance and intervention. *Acta Obstet Gynecol Scand*. 2006;85(1): 93-105.

78.Narod SA, Iqbal J, Giannakeas V, et al. Breast cancer mortality after a diagnosis of ductal carcinoma in situ. *JAMA Oncol*. 2015;1(7):888-96.

79.Morrow M, Katz SJ. Addressing Overtreatment in DCIS: What Should Physicians Do Now?. *J Nat Cancer Inst*. 2015;107(12):d1v 290.

80.Worni M, Akushevich I, Greenys R, et al. Trends in treatment patterns and outcomes for ductal carcinoma in situ (DCIS). *J Natl Cancer Inst.* 2015;107(12):djv263

81.Welch HG, Black WC. Using autopsy series to estimate the disease “reservoir” for ductal carcinoma in situ of the breast: how much more breast cancer can we find?. *Ann Intern Med.* 1997;127(11):1023-8

82.Erbas B, Provenzano E, Armes J, Gertig D. The natural history of ductal carcinoma in situ of the breast: a review. *Breast Cancer Res Treat.* 2006;97(2):135-44.

83.Lagios MD, Silverstein MJ. Ductal carcinoma in situ: recent history and areas of controversy. *Breast J.* 2015;21(1):21-6.

84.Silverstein MJ, Barth A, Waisman JR, et al. Predicting local recurrence in patients with intraductal breast carcinoma (DCIS). *Proc Am Soc Clin Oncol.* 1995; 14:117.

85.Fisher ER, Dignam J, Tan-Chiu E, et al. Pathologic findings from the National Surgical Adjuvant Breast Project (NSABP) eight-year update of Protocol B-17: intraductal carcinoma. *Cancer.*1999; 86(3):429-438.

86.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; 328:1581-1586.

87.McGale P, Taylor C, Correa C.EBCTCG (Early Breast Cancer Trialists' Collaborative Group). Effect of radiotherapy after mastectomy and axillary surgery on 10-year recurrence and 20-year breast cancer mortality: meta-analysis of individual patient data for 8135 women in 22 randomised trials. *Lancet.* 2014;383(9935):2127–35.

88.Forbes JF, Sestak I, Howell A, et al. Anastrozole versus tamoxifen for the prevention of locoregional and contralateral breast cancer in postmenopausal women with locally excised ductal carcinoma in situ (IBIS-II DCIS): a double-blind, randomised controlled trial. *Lancet*. 2016; 387(10021):866e73.

89.You Q, Chen K, Li Y, et al. Factors associated with the increasing trend of contralateral prophylactic mastectomy among patients with ductal carcinoma in situ: analysis of surveillance, epidemiology, and end results data. *Breast*. 2018;40:147-155.

90.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.

91.Alfaro GL, Sousa Vaquero JM, León Carrillo JM, et al. Carcinoma in situ de mama. *Cir. Andal*. 2012; 23:10-12.

92.Shiyanbola OO, Sprague BL, Hampton JM, et al. Emerging trends in surgical and adjuvant radiation therapies among women diagnosed with ductal carcinoma in situ. *Cancer*. 2016;122(18):2810-8.

93.Timbrell S, Al-Himdani S, Shaw O, et al. Comparison of local recurrence after simple and skinsparing mastectomy performed in patients with ductal carcinoma in situ. *Ann Surg Oncol*. 2016;24(4):1071-6.

94.Lyman GH, Giuliano AE, Somerfield MR, et al. American Society of Clinical Oncology guideline recommendations for sentinel lymph node biopsy in early-stage breast cancer. *J Clin Oncol*. 2005; 23(30):7703-20.

95.EBCTCG (Early Breast Cancer Trialists' Collaborative Group), McGale P, Taylor C, Correa C. Effect of radiotherapy after mastectomy and axillary surgery on 10-year recurrence and 20-year breast cancer mortality: meta-analysis of individual patient data for 8135 women in 22 randomised trials. *Lancet*. 2014;383(9935):2127-35.

96. Losken A, Dugal CS, Styblo TM, et al. A meta-analysis comparing breast conservation therapy alone to the oncoplastic technique. *Ann Plast Surg.* 2014; 72(2):145-9.
97. Frasier LL, Holden S, Holden T, et al. Temporal trends in postmastectomy radiation therapy and breast reconstruction associated with changes in National Comprehensive Cancer Network guidelines. *JAMA Oncol.* 2016;2(1):95-101.
98. Krag DN, Anderson SJ, Julian TB, et al. Sentinel-lymph-node resection compared with conventional axillary-lymph-node dissection in clinically node-negative patients with breast cancer: overall survival findings from the NSABP B-32 randomised phase 3 trial. *Lancet Oncol.* 2010;11(10): 927-33.
99. Giuliano AE, Hunt KK, Ballman KV, et al. Axillary dissection vs. no axillary dissection in women with invasive breast cancer and sentinel node metastasis: a randomized clinical trial. *JAMA.* 2011;305(6):569-75.
100. Ansari, Ogston SA, Purdie CA, et al. Meta-analysis of centinela node biopsy in ductal carcinoma in situ of the breast. *Br J Surg.* 2008;95(5):547-54.
101. Veronesi U, Paganelli G, Galimberti V, et al. Sentinel-node biopsy to avoid axillary dissection in breast cancer with clinically negative lymph nodes. *Lancet.* 1997; 349(9069):1864-1867.
102. Piñero AM, Giménez J, Merck B, et al. Reunión de consenso sobre la biopsia selectiva del ganglio centinela en el cáncer de mama. *Rev Esp Patol.* 2007;40(2): 91-95.
103. Veronesi P, Mazzarol G, Galimberti V, Luini A, Sacchini V, et al. Axillary sentinel lymph node biopsy in patients with pure ductal carcinoma in situ of the breast. *Arch Surg.* 2003;138:309-313.

104.Grunfeld E, Noorani H, McGahan L, et al. Surveillance mammography after treatment of primary breast cancer: a systematic review. *The Breast*. 2002;11(3):228-235.

105.Vogel VG, Costantino JP, Wickerham DL, et al. Effects of tamoxifen vs raloxifen on the risk of developing invasive breast cancer and other disease outcomes: The NSABP study of tamoxifen and raloxifen (STAR) P-2 trial. *JAMA*. 2006;295(23):2727- 2741.

106.Fisher B, Costantino JP, Wickerham DL, et al. Tamoxifen for prevention of breast cancer : report of the National Surgical Adjuvant Breast and Bowel Project P-1 Study. *J Natl. Cancer Inst*. 1998;90(18): 1371-88.

107.Fisher B, Jeong JH, Dignam J, et al. Findings From Recent National Surgical Adjuvant Breast and Bowel Project Adjuvant Studies in Stage I Breast Cancer. *JNCI Monographs*. 2001; 2001(30): 62-66.

108.National Surgical Adjuvant Breast and Bowel Project (NSABP). Tamoxifen and Raloxifene (STAR) Trial. Updated: 7/31/2015

109.EBTCG-Event Based Test Case Generation - TAMOXIFENO ADYUVANTE. Meta-análisis 2006

110.Coezy E, Borgna JL, Rochefort H. Tamoxifen and metabolites in MCF7 cells: correlation between binding to estrogen receptor and inhibition of cell growth. *Cancer Res*. 1982; 42(1):317-23.

111.Beverage JN, Sissung TM, Sion AM, et al. CYP2D6 polymorphisms and the impact on tamoxifen therapy. *J Pharm Sci*. 2007;96(9): 2224- 2231.

112.Carpenter R, Miller WR. Role of aromatase inhibitors in breast cancer. *Br J Cancer*. 2005; 93(1):S1-S5.

113. Cuzick J, Forbes JF, Sestak I, et al. Long-term results of Tamoxifen Prophylaxis for breast cancer-96-month follow-up of the randomized IBIS-I Trial. *JNCI*. 2007;99 (4): 272-282.

114. Cuzick J, Sasieni P, Howell A. Should aromatase inhibitors be used as initial adjuvant treatment or sequenced after tamoxifen? *Br J Cancer*. 2006; 94(4):460-464.

115. Powles TJ, Ashley D, Tidy A, et al. Twenty-year follow-up of the Royal Marsden randomized, double-blinded tamoxifen breast cancer prevention trial. *J Natl Cancer Inst*. 2007; 99(4):283-90.

116. Sakorafas GH, Farley DR, Peros G. Recent advances and current controversies in the management of DCIS of the breast. *Cancer Treat Rev*. 2008;34:483-497.

117. Houghton J, George WD, Cuzick J, et al. Radiotherapy and tamoxifen in women with completely excised ductal carcinoma in situ of the breast in the UK, Australia, and New Zealand: randomized controlled trial. *Lancet*. 2003;362(9378):95-102.

118. 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):528-33.

119. Silverstein MJ. The University of Southern California/Van Nuys prognostic index for ductal carcinoma in situ of the breast. *Am J Surg*. 2003;186(4):337-343.

120. Viani GA, Stefano EJ, Afonso SL, et al. Breast-conserving surgery with or without radiotherapy in women with ductal carcinoma in situ: a meta-analysis of randomized trials. *Radiat Oncol*. 2007;2: 28.

121.SOCIAL MURCIA - Plataforma de investigación de la Política social en la Región de Murcia desde la INNOVACIÓN Y DESARROLLO

122.Silverstein MJ, Lagios MD, Craig PH, et al. A prognostic index for ductal carcinoma in situ of the breast. *Cancer*.1996; 77(11): 2267 – 2274.

123.Dória MT, Maesaka JY, Soares de Azevedo Neto R, et al. Development of a model to predict invasiveness in ductal carcinoma in situ diagnosed by percutaneous biopsy- Original study and critical evaluation of the literature. *Clin Breast Cancer*. 2018; 18(5):e805-e812.

124. Luiten JD, Voogd AC, Luiten EJT, Duijm LEM. Trends in incidence and tumour grade in screen-detected ductal carcinoma in situ and invasive breast cancer. *Breast Cancer Res Treat*. 2017; 166(1):307-314.

125.Ernster VL, Ballard-Barbash R, Barlow WE, et al. Detection of ductal carcinoma in situ in women undergoing screening mammography. *J Natl Cancer Inst*. 2002; 94(20):1546–1554.

126.Randolph WM, Goodwin JS, Mahnken JD, Freeman JD. Regular mammography use is associated with elimination of age-related disparities in size and stage of breast cancer at diagnosis. *Ann Intern Med*. 2002;137(10): 783–790.

127.Vicini FA, 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): 2736-44.

128.Allegra CJ, Aberle DR, Ganschow P, et al. Diagnosis and Management of Ductal Carcinoma In Situ (DCIS). *NIH Consens State Sci Statements*. 2009; 26(2):1-27.

129.O'Brien KM, Sun J, Sandler DP, et al. Risk factors for young-onset invasive and in situ breast cancer. *Cancer Causes Control*. 2015;26(12):1771–1778.

130.Fisher ER, Dignam J, Tan-Chiu E, et al. Pathologic findings from the National Surgical Adjuvant Breast Project (NSABP) eight-year update of Protocol B-17: intraductal carcinoma. *Cancer*. 1999; 86(3):429-438.

131. Vidali C, Caffo O, Aristei C, et al. Conservative treatment of breast ductal carcinoma in situ: results of an Italian multi-institutional retrospective study. *Radiat Oncol*. 2012;7:177.

132.Martínez-Pérez C, Turnbull AK, Ekatah GE.et al. Current treatment trends and the need for better predictive tools in the management of ductal carcinoma in situ of the breast. *Cancer Treat Rev*. 2017;55:163-172.

133.Yamada T, Mori N, Watanabe M, et al. Radiologic-pathologic correlation of ductal carcinoma in situ. *Radiographics*. 2010; 30(5):1183–1198.

134.Allegra CJ, Aberle DR, Ganschow P, et al. National Institutes of Health State-of-the-Science Conference statement: Diagnosis and management of ductal carcinoma in situ September 22-24, 2009. *J Natl Cancer Inst*. 2010;102(3):161–169.

135.Luo J, Johnston BS, Kitsch AE, et al. Ductal carcinoma in situ: Quantitative preoperative breast MR imaging features associated with recurrence after treatment. *Radiology*. 2017;285(3):788-797.

136.Ma H, Bernstein L, Pike MC, Ursin G. Reproductive factors and breast cancer risk according to joint estrogen and progesterone receptor status: a meta-analysis of epidemiological studies. *Breast Cancer Res*. 2006;8(4):R43.

137.Reinier KS, Vacek PM, Geller BM. Risk factors for breast carcinoma in situ versus invasive breast cancer in a prospective study of pre- and post-menopausal women. *Breast Cancer Res Treat*. 2007 (3):343-348.

138. Longnecker MP, Bernstein L, Paganini-Hill A, et al. Risk factors for in situ breast cancer. *Cancer Epidemiol Biomarkers Prev.* 1996;5(12):961-965.

139. O'Brien KM, Sun J, Sandler DP, et al. Risk factors for Young-onset invasive and in situ breast cancer. *Cancer Causes Control.* 2015;26(12): 1771–1778.

140. Bernstein L, Allen M, Anton-Culver H, et al. High breast cancer incidence rates among California teachers: results from the California teachers study (United States). *Cancer Causes Control.* 2002;13(7):625-635.

141. Althuis MD, Fergenbaum JH, Garcia-Closas M, et al. Etiology of hormone receptor-defined breast cancer: a systematic review of the literature. *Cancer Epidemiol Biomarkers Prev.* 2004;13(10):1558-1568.

142. Anderson WF, Matsuno RK, Sherman ME, et al. Estimating age-specific breast cancer risks: a descriptive tool to identify age interactions. *Cancer Causes Control.* 2007;18(4):439–447.

143. Nelson HD, Zakher B, Cantor A, et al. Risk factors for breast cancer for women aged 40 to 49 years: A systematic review and meta-analysis. *Ann Intern Med.* 2012;156(9): 635–648.

144. Kabat GC, Kim MY, Woods NF, et al. Reproductive and menstrual factors and risk of ductal carcinoma in situ of the breast in a cohort of postmenopausal women. *Cancer Causes Control.* 2011; 22(10):1415–1424.

145. Claus EB, Stowe M, Carter D. Family history of breast and ovarian cancer and the risk of breast carcinoma in situ. *Breast Cancer Res Treat* 2003;78(1): 7-15.

146. Collaborative Group on Hormonal Factors in Breast Cancer. Familial breast cancer: collaborative reanalysis of individual data from 52 epidemiological

studies including 58,209 women with breast cancer and 101,986 women without the disease. *Lancet*. 2001;358(9291):1389–99.

147.Wohlfahrt J, Rank F, Kroman N, Melbye M. A comparison of reproductive risk factors for CIS lesions and invasive breast cancer. *Int J Cancer*. 2004; 108(5):750–753.

148.Warner ET, Colditz GA, Palmer JR, et al. Reproductive factors and risk of premenopausal breast cancer by age at diagnosis: are there differences before and after age 40?. *Breast Cancer Res Treat*. 2013;142(1):165–175.

149.Kotsopoulos J, Gronwald J, Lynch HT, et al. Age at first full-term birth and breast cancer risk in BRCA1 and BRCA2 mutation carriers. *Breast Cancer Res Treat*. 2018;171(2):421-426.

150.Ma H, Henderson KD, Sullivan-Halley J, et al. Pregnancy-related factors and the risk of breast carcinoma in situ and invasive breast cancer among postmenopausal women in the California teachers study cohort. *Breast Cancer Res*. 2010;12(3):R35.

151.Ruszczyk, Zirpoli G, Kumar S et al. Breast cancer risk factor associations differ for pure versus invasive carcinoma with an in situ component in case-control and case-case analyses. *Cancer Causes Control*. 2016;27(2):183-198.

152.Sauter ER. Breast Cancer Prevention: Current approaches and future directions. *Eur J Breast Health*. 2018;14(2):64-71.

153.Shield KD, Soerjomataram I, Rehm J. Alcohol use and breast cancer: a critical review. *Alcohol Clin Exp Res*. 2016;40(6):1166–1181.

154.Gaudet MM, Gapstur SM, Sun J, et al. Active smoking and breast cancer risk: original cohort data and meta-analysis. *J Natl Cancer Inst*. 2013;105(8):515-525.

155.Izquierdo MS. El tratamiento hormonal substitutivo en la menopausia y riesgo de cancer de mama según el tipo histologico: un estudio de cohortes y metaanálisis. *Lancet Oncol.* 2006;7:910-918.

156.Morch LS, Skovlund CW, Hannaford PC, et al. Contemporary hormonal contraception and the risk of breast cancer. *N Engl J Med.* 2017;377(23):2228–2239.

157.Dorchak JA, Maria S, Guarinoni JL, et al. The impact of hormonal contraceptives on breast cancer pathology. *Horm Cancer.* 2018, 9(4):240-253.

158.Jin ZQ, Lin MY, Hao WQ, et al. Diagnostic evaluation of ductal carcinoma in situ of the breast: ultrasonographic, mammographic and histopathologic correlations. *Ultrasound Med Biol.* 2015;41(1):47-55.

159.Gorringe KL, Fox SB. Ductal carcinoma in situ biology, biomarkers, and diagnosis. *Front Oncol.* 2017;7:248.

160.Martínez-Pérez C, Turnbull AK, Ekatah GE, et al. Current treatment trends and the need for better predictive tools in the management of ductal carcinoma in situ of the breast. *Cancer Treat Rev.* 2017;55:163-172.

161.Kelley L, Silverstein K, Guerra L. Analyzing the risk of recurrence after mastectomy for DCIS: a new use for the USC/Van Nuys Prognostic Index. *Ann Surg Oncol.* 2011;18(2):459-462.

162.Vidali C, Caffo O, Aristei C, et al. Conservative treatment of breast ductal carcinoma in situ: results of an Italian multi-institutional retrospective study. *Radiation Oncology.* 2012,7:177.

163.Morrow M, O'Sullivan MJ. The dilemma of DCIS. *Breast.* 2007;16(2):59–62.

164. Pharoah PD, Day NE, Duffy S, et al. Family history and the risk of breast cancer: a systematic review and meta-analysis. *Int J Cancer.* 1997;71(5):800–9.

165. Allegra CJ, Aberle DR, Ganschow P, et al. National institutes of health state-of-the-science conference statement: diagnosis and management of ductal carcinoma in situ September 22–24, 2009. *J Natl Cancer Inst.* 2010;102(3):161–9.
166. Kerlikowske K, Molinaro A, Cha I, et al. Characteristics associated with recurrence among women with ductal carcinoma in situ treated by lumpectomy. *J. Nat. I. Cancer Inst.* 2003;95(22):1692–702.
167. 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. *J Natl Cancer Inst.* 2011;103(6):478–88.
168. Solin LJ. Is excision alone adequate treatment for low-risk ductal carcinoma- in-situ of the breast?. *J Clin Oncol.* 2006;24(7):1017-9.
169. Mele A, Mehta P, Slanetz PJ, et al. Breast-conserving surgery alone for ductal carcinoma in situ: factors associated with increased risk of local recurrence. *Ann Surg Oncol.* 2017;24(5):1221–1226.
170. Rubino C, de Vathaire F, Diallo I, et al. Increased risk of second cancers following breast cancer: role of the initial treatment. *Breast Cancer Res Treat.* 2000;61(3):183–95.
171. 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(9169):1993-2000.
172. Fu F, Gilmore RC, Jacobs LK.. Ductal carcinoma in situ. *Surg Clin North Am.* 2018;98(4):725-745.

173. Murphy BL, Gonzalez AB, Keeney MG, et al. Ability of intraoperative pathologic analysis of ductal carcinoma in situ to guide selective use of sentinel lymph node surgery. *Am Surg.* 2018;84(4):537-542.

174. Shapiro-Wright HM, Julian TB. Sentinel lymph node biopsy and management of the axilla in ductal carcinoma in situ. *J Natl Cancer Inst Monogr.* 2010;2010(41):145-9.

175. Nowikiewicz T, Zegarski W, Głowacka-Mrotek I. Overtreatment in surgery – does it concern also the patients with ductal breast carcinoma in situ. *Pol Przegl Chir.* 2018;90 (1), 47-51.

176. Lagios MD, Silverstein MJ. Ductal carcinoma in situ: recent history and areas of controversy. *Breast J.* 2015;21(1):21-6.

177. Van Mackelenbergh MT, Lindner CM, Heilmann T, et al. Impact of histopathological factors, patient history and therapeutic variables on recurrence-free survival after ductal carcinoma in situ: 8-year follow-up and questionnaire survey. *Geburtsh Frauenheilk.* 2016;76(1):46-52.

178. Virnig BA, Tuttle TM, Shamlivan T, Kane RL. Ductal carcinoma in situ of the breast: A systematic review of incidence, treatment, and outcomes. *J Natl Cancer Inst.* 2010;102(3):170-8.

179. Weigel S, Heindel W, Heidinger O, et al. Digital mammography screening: association between detection rate and nuclear grade of ductal carcinoma in situ. *Radiology.* 2014;271(1):38-44.

180. Rea D, Francis A. Breast screening saves lives: now is the time to address overtreatment. *J Comp Eff Res.* 2014;3(2):111-3.

181. Lambert K, Patani N, Mokbel K. Ductal carcinoma in situ: recent advances and future prospects. *Int J Surg Oncol.* 2012;2012:347385.

182.Masood S. A call for change in the diagnosis and treatment of patients with ductal carcinoma in situ: An opportunity to minimize overdiagnosis and overtreatment. *Breast J.* 2015;21(6):575-8.

183.Mele A, Mehta P, Slanetz PJ, et al. Breast-conserving surgery alone for ductal carcinoma in situ: factors associated with increased risk of local recurrence. *Ann Surg Oncol.* 2017;24(5):1221-1226.

184.Kerlikowske K, Molinaro A, Cha I, et al. Characteristics associated with recurrence among women with ductal carcinoma in situ treated by lumpectomy. *J Natl Cancer Inst.* 2003;95(22):1692–702.

185.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(8):2263–71.

186.Collins LC, Achacoso N, Haque R, et al. Risk factors for non-invasive and invasive local recurrence in patients with ductal carcinoma in situ. *Breast Cancer Res Treat.* 2013;139(2):453–60.

187.Wang SY, Shamliyan T, Virnig BA, Kane R. Tumor characteristics as predictors of local recurrence after treatment of ductal carcinoma in situ: a meta-analysis. *Breast Cancer Res Treat.* 2011;127(1):1–14.

188.Lee LA, Silverstein MJ, Chung CT, et al. Breast cancer-specific mortality after invasive local recurrence in patients with ductal carcinoma-in-situ of the breast. *Am J Surg.* 2006;192(4):416-419.

189. Schouten van der Velden AP, van Vugt R, Van Dijck JA, et al. Local recurrences after different treatment strategies for ductal carcinoma in situ of the breast: a population-based study in the East Netherlands. *Int J Radiat Oncol Biol Phys.* 2007;69(3):703–710.

190.Solin LJ. Is excision alone adequate treatment for low-risk ductal carcinoma in-situ of the breast?. *J Clin Oncol*. 2006;24(7):1017-9.

191.Zujewski JA, Harlan LC, Morrell DM, Stevens JL. Ductal carcinoma in situ: trends in treatment over time in the US. *Breast Cancer Res Treat*. 2011;127(1):251-7.

192.Allegra CJ, Aberle DR, Ganschow P, et al. National institutes of health state-of-the-science conference statement: diagnosis and management of ductal carcinoma in situ September 22-24, 2009. *J Natl Cancer Inst*. 2010;102(3):161–9.

193.Kerlikowske K, Molinaro A, Cha I, et al. Characteristics associated with recurrence among women with ductal carcinoma in situ treated by lumpectomy. *J Natl Cancer Inst*. 2003;95(22):1692–702.

194. 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(8):2263-71.

195.Sullivan SR, Fletcher DR, Isom CD, Isik FF. True incidence of all complications following immediate and delayed breast reconstruction. *Plast Reconstr Surg*. 2008;122(1):19-28.

196.Virdi G. Reconstructive breast surgery following mastectomy for breast cancer: A review. *Adv Surg Res*. 2017;1(2):10-14.

197.Altintas S, Lambein K, Huizing MT et al. Prognostic significance of oncogenic markers in ductal carcinoma in situ of the breast: a clinicopathologic study. *Breast J*. 2009;15(2):120–32.

198.Wang SY, Shamliyan T, Virnig BA, Kane R. Tumor characteristics as predictors of local recurrence after treatment of ductal carcinoma in situ: a meta-analysis. *Breast Cancer Res Treat.* 2011;127(1):1–14.

199.Vidali C, Caffo O, Aristei C, et al. Conservative treatment of breast ductal carcinoma in situ: results of an Italian multi-institutional retrospective study. *Radiat Oncol* 2012,7:177.

200.Collins LC, Achacoso N, Haque R, et al. Risk factors for non-invasive and invasive local recurrence in patients with ductal carcinoma in situ. *Breast Cancer Res Treat.* 2013;139(2):453-60.

201. Bijker N, Meijnen P, et al. Breast-conserving treatment with or without radiotherapy in ductal carcinoma-in-situ: ten-year results of european organisation for research and treatment of cancer randomized phase III trial 10853- a study by the EORTC Breast Cancer Cooperative Group and EORTC radiotherapy group. *J Clin Oncol.* 2006;24(21):3381-7.

202.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(1):21–9.

203.Houghton J, George WD, Cuzick J, et al. Radiotherapy and tamoxifen in women with completely excised ductal carcinoma in situ of the breast in the UK, Australia, and New Zealand: randomised controlled trial. *Lancet.* 2003;362(9378):95-102.

204.Early breast cancer Trialist's Collaborative Grup.Tamoxifen for early breast cancer: an overview of the randomised trials. *Lancet.* 1998; 351(91148):1451-1467.

205.Emdin SO, Granstrand B, Ringberg A, et al. SweDCIS: radiotherapy after sector resection for ductal carcinoma in situ of the breast. Results of a

randomised trial in a population offered mammography screening. *Acta Oncol.* 2006;45(5):536-43.

206. Holmberg L, Garmo H, Granstrand B, et al. Absolute risk reductions for local recurrence after postoperative radiotherapy after sector resection for ductal carcinoma in situ of the breast. *J Clin Oncol.* 2008;26(8):1247-52.

207. 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):3613-8.

208. Goodwin A, Parker S, Gherzi D, Wilcken N. Post-operative radiotherapy for ductal carcinoma in situ of the breast. *Cochrane Database Syst Rev.* 2013;(11):CD000563.

209. Correa C, McGale P, Taylor C, et al. Overview of the randomized trials of radiotherapy in ductal carcinoma in situ of the breast. *J Natl Cancer Inst Monogr.* 2010;2010(41):162-77.

210. Lee LA, Silverstein MJ, Chung CT, et al. Breast cancer-specific mortality after invasive local recurrence in patients with ductal carcinoma-in situ of the breast. *Am J Surg.* 2006;192(4):416-19.

211. Vargas C, Kestin L, Go N, et al. Factors associated with local recurrence and cause-specific survival in patients with ductal carcinoma in situ of the breast treated with breast-conserving therapy or mastectomy. *Int J Radiat Oncol Biol Phys.* 2005;63(5):1514-21.

212. Houghton J, George WD, Cuzick J, et al. UK Coordinating Committee on Cancer Research; Ductal Carcinoma in situ Working Party, DCIS trialists in the UK, Australia, and New Zealand. Radiotherapy and tamoxifen in women with completely excised ductal carcinoma in situ of the breast in the UK, Australia, and New Zealand: randomised controlled trial. *Lancet.* 2003;362(9378):95-102.

213. Donker M, Litière 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(32):4054-4059.

214. Cardoso F, Costa A, Senkus E, et al. 3rd ESO - ESMO international consensus guidelines for advanced Breast Cancer (ABC 3). *Breast*. 2017;32:269-270.

215. 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(6):1137-46.

216. Clarke M, Collins R, Darby S, et al. Effects of radiotherapy and of differences in the extent of surgery for early breast cancer on local recurrence and 15-year survival: an overview of the randomised trials. *Lancet*. 2005;366(9503):2087-106.

217. Mariotto AB, Rowland JH, Ries LA, et al. Multiple cancer prevalence: a growing challenge in long-term survivorship. *Cancer Epidemiol Biomarkers Prev*. 2007;16(3):566-71.

218. Rubino C, de Vathaire F, Diallo I, et al. Increased risk of second cancers following breast cancer: role of the initial treatment. *Breast Cancer Res Treat*. 2000;61(3):183-95.

219. Wong JS, Kaelin CM, Troyan SL, et al. Prospective study of wide excision alone for ductal carcinoma in situ of the breast. *J Clin Oncol*. 2006;24(7):1031-1036.

220. Silverstein MJ, Buchanan C. Ductal carcinoma in situ: USC/Van Nuys Prognostic Index and the impact of margin status. *Breast*. 2003;12(6):457-71.

221. Marinovich ML, 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 Oncol*. 2016;23(12):3811-3821.

222. 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(5):287–295.

223. Kuo SH, Lo C, Chen YH, et al. Prognostic significance of clinicopathologic features in patients with breast ductal carcinoma-in-situ who received breast-conserving surgery. *Clin Breast Cancer*. 2018;18(6):441-450.

224. Kanbayashi C, Iwata H. Current approach and future perspective for ductal carcinoma in situ of the breast. *Jpn J Clin Oncol*. 2017;47(8):671–677.

225. Bleyer A, Welch HG. Effect of three decades of screening mammography on breast cancer incidence. *N Engl J Med*. 2012;367(21):1998–2005.

226. 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(7):507–16.

227. Welch HG, Prorok PC, O'Malley AJ, Kramer BS. Breast-cancer tumor size, overdiagnosis, and mammography screening effectiveness. *N Engl J Med*. 2016;375(15):1438–1447.

228. Wärnberg F, Bergh J, Zack M, Holmberg L. Risk factors for subsequent invasive breast cancer and breast cancer death after ductal carcinoma in situ: a population based case-control study in Sweden. *Cancer Epidemiol Biomarkers Prev*. 2001;10(5):495-499.

229. Bleyer A, Welch HG. Effect of three decades of screening mammography on breast cancer incidence. *N Engl J Med.* 2012;367(21):1998–2005.

230. Gangnon RE, Sprague BL, Stout NK, et al. The contribution of mammography screening to breast cancer incidence trends in the United States: an updated age–period–cohort model. *Cancer Epidemiol Biomarkers Prev.* 2015;24(6):905-912.

231. Rakha EA, Reis-Filho JS, Baehner F, et al. Breast cancer prognostic classification in the molecular era: the role of histological grade. *Breast Cancer Res.* 2010;12(4):207.

232. Calvo JP, Albanell J, Rojo F, et al. Consensus statement on biomarkers in breast cancer by the Spanish Society of Pathology and the Spanish Society of Medical Oncology. *Rev Esp Patol.* 2018;51(2):69-138.

233. Bijker N, Meijnen P, Peterse JL, et al. Breast-conserving treatment with or without radiotherapy in ductal carcinoma-in-situ: ten-year results of European Organisation for Research and Treatment of Cancer randomized phase III trial 10853 - a study by the EORTC Breast Cancer Cooperative Group and EORTC Radiotherapy group. *J Clin Oncol.* 2006;24(21):3381–3387.

234. Cronin PA. 10-year DCIS recurrence risk dwindles with age. *Ob.Gyn.News.* March 21, 2016.

235. Groena EJ, Elshof LE, Visserb LL, et al. Finding the balance between over and under-treatment of ductal carcinoma in situ (DCIS). *Breast.* 2017;31:274-283.

236. Turaka A, Freedman GM, Anderson PR et al. Young age is not associated with increased local recurrence for DCIS treated by breast-conserving surgery and radiation. *J Surg Oncol.* 2009;100(1):25-31.

237. Boland GP, Chan KC, Knox WF, et al. Value of the Van Nuys Prognostic Index in prediction of recurrence of ductal carcinoma in situ after breast-conserving surgery. *Br J Surg.* 2003;90(4):426–432.

238. Solin LJ, Fourquet A, Vicini FA, et al. Salvage treatment for local recurrence after breast-conserving surgery and radiation as initial treatment for mammographically detected ductal carcinoma in situ of the breast. *Cancer.* 2001;91(6):1090–1097.

239. Wiseman M. The second World Cancer Research Fund/American Institute for Cancer Research expert report. Food, nutrition, physical activity, and the prevention of cancer: a global perspective. *Proc Nutr Soc.* 2008;67(3):253-256.

240. Eliassen AH, Hankinson SE, Rosner B, et al. Physical activity and risk of breast cancer among postmenopausal women. *Arch Intern Med.* 2010;170(19):1758-1764.

241. Wu Y, Zhang D, Kang S. Physical activity and risk of breast cancer: a meta-analysis of prospective studies. *Breast Cancer Res Treat.* 2013;137(3):869-882.

242. Alexander DD, Morimoto LM, Mink PJ, Lowe KA. Summary and meta-analysis of prospective studies of animal fat intake and breast cancer. *Nutr Res Rev.* 2010;23(1):169-179.

243. Linos E, Willett WC, Cho E, Frazier L. Adolescent diet in relation to breast cancer risk among premenopausal women. *Cancer Epidemiol Biomarkers Prev.* 2010;19(3):689-696.

244. Dong JY, Qin LQ. Soy isoflavones consumption and risk of breast cancer incidence or recurrence: a meta-analysis of prospective studies. *Breast Cancer Res Treat.* 2011;125(2):315-323.

245. Jung S, Spiegelman D, Baglietto L, et al. Fruit and vegetable intake and risk of breast cancer by hormone receptor status. *J Natl Cancer Inst.* 2013;105(3):219-236.

246. Hamajima N, Hirose K, Tajima K, et al. Alcohol, tobacco and breast cancer collaborative reanalysis of individual data from 53 epidemiological studies, including 58,515 women with breast cancer and 95,067 women without the disease. *Br J Cancer.* 2002;87(11):1234-1245.

247. Institute NC. Causes and prevention of cancer. Available from: <https://www.cancer.gov/about-cancer/causes-prevention/risk/tobacco> 2017.

248. Shield KD, Soerjomataram I, Rehm J. Alcohol use and breast cancer: a critical review. *Alcohol Clin Exp Res.* 2016;40(6):1166-1181.

249. Gaudet MM, Gapstur SM, Sun J, et al. Active smoking and breast cancer risk: original cohort data and meta-analysis. *J Natl Cancer Inst.* 2013;105(8):515-525.

250. Sabel MS. Overview of benign breast disease. In: UpToDate® Orf, editor. 2014.

