**Introducción**
Los problemas de los carcinomas *in situ* se han discutido largamente en los últimos tiempos mediante numerosos trabajos, ensayos multiinstitucionales y consensos.

Este interés por los carcinomas limitados a la unidad terminal ductolobulillar y no invasores es consecuencia del aumento de su porcentaje dentro de las atipías, gracias al diagnóstico imagenológico y al extremo polimorfismo histológico que condiciona gradientes muy disímiles relacionados con su pronóstico.

Existen dos formas de carcinomas no invasores que, aunque ocasionalmente pueden estar asociados, son entidades con características diferentes (1). Ellas son el carcinoma lobulillar *in situ* y el ductal *in situ*, también llamado carcinoma intraductal. Nos referiremos a este último tipo de carcinoma.

El tema de carcinoma ductal *in situ* es todo un clásico dentro de la patología maligna de la mama. Este carcinoma depara siempre motivos de discusión y controversia, tanto en el diagnóstico como en sus variantes histológicas y la cambiante estrategia terapéutica (2).

Lagios (3) define el carcinoma ductal *in situ* como un grupo heterogéneo de proliferaciones neoplásicas no invasoras con diversas morfologías y riesgo de recidivas subsecuentes y de transformación invasora. Surge de esta definición dos características que marcan diferencias fundamentales de potencialidad neoplásica en relación al CLIS. La primera es la de su capacidad de recidivar localmente y la segunda la posibilidad de hacerlo en forma de carcinoma invasor. En nuestro medio se lo conoce y menciona como “carcinoma intraductal.”

**Características histológicas**
La histología del carcinoma intraductal es de una riqueza y polimorfismo singular.

Sin entrar en una exhaustiva y minuciosa descripción histológica, debemos puntualizar lo siguiente:

* La morfología de las modificaciones citohistológicas es mucho más importante y vecina al carcinoma invasor que el CLIS.
* Son variantes de la arquitectura histológica el llamado carcinoma sólido, cribiforme, papilar, *clinging* y el comedocarcinoma.
* Una posterior forma de clasificarlas las divide en dos grupos: comedo y no comedo.
* La tendencia actual es definir el carcinoma intraductal como de grado alto, intermedio y bajo, con o sin necrosis.
* Desde 1946, cuando Foote y Stewart (4) lo describen por primera vez, hasta la *Clasificación pronóstica de Van Nuys*, de Silverstein y Lagios (5), el carcinoma intraductal tuvo sucesivas etapas de definición y clasificaciones. Una de las más importantes ocurrió cuando Gallaguer y Martín (6)crearon el concepto de “carcinoma mínimo” conformado por el CLIS, el carcinoma intraductal y el carcinoma invasor de 0,5 cm.

La no invasión es sin duda la característica que marca el punto de inflexión decisivo entre este carcinoma y el resto de las atipías. Es todo un tema de discusión cuando los patólogos nos refieren situaciones límites como “carcinoma ductal sin invasión evidente del estroma”, “sospecha de invasión por alteraciones reactivas del estroma” (1), “microinvasión”, y todo esto sin mencionar los artefactos de técnica que pueden llegar a simular invasión del estroma (principalmente en las punciones y debidas al uso del electrobisturí) (1).

La cuestión de los límites de invasión tiene una influencia directa en las posibilidades de recidiva y por ende en el tratamiento.

Se definen como microinvasión los focos de cáncer invasor con diámetros de 1 milímetro o menos. Corresponde al T1 mic dentro del sistema TNM.

En el carcinoma no invasor hay un problema adicional, no menor, que es el de la multifocalidad.

Curiosamente, según algunos autores como Faverly y col.(7), la extensión en forma contigua, sin intermitencia, se da en mayor proporción en los carcinomas de grado alto y con necrosis, mientras que los de grado intermedio y bajo muestran una mayor tendencia al crecimiento discontinuo y multifocal, así como una menor probabilidad de manifestarse por microcalcificaciones.

**Diagnóstico**
Sin duda, la mamografía es el factor diagnóstico más importante del carcinoma intraductal y supera ampliamente a la clínica. Las cifras estadísticas así lo avalan cuando se compara el porcentaje de carcinomas *in situ* diagnosticados antes y después del advenimiento de la mamografía. Según nuestras cifras, en el período 1971-1985, a la clínica correspondió el diagnóstico en 47,4% de los casos y a la mamografía 52,6%. En el período 1986-2001 a la clínica le corresponde 23,4% y a la mamografía 76,6%.

La palpación de un sector indurado sin características definidas y el derrame habitualmente sanguinolento son las bases más frecuentes del diagnóstico clínico.

El grupo sospechoso de microcalcificaciones es el signo radiológico más importante del arsenal imagenológico en el hallazgo del carcinoma intraductal. Aunque ocasionalmente ciertas opacidades y densificaciones focalizadas y asimétricas puedan corresponder también a esta forma de carcinoma, es indudable que el mayor porcentaje del diagnóstico (94,8%) recae en el ya mencionado grupo de microcalcificaciones. Estas deben presentar las características habituales de sospecha neoplásica, como la de ser pequeñas, irregulares de forma y tamaño, anárquicas en su disposición y, por supuesto, agrupadas. Cuando se trata de comedo carcinomas puede observarse el clásico reguero de microcalcificaciones numerosas y heterogéneas.

Realizado el diagnóstico de imagen sospechosa y en caso de no ser palpable, queda por decidir el procedimiento para su diagnóstico definitivo histopatológico. En este punto entramos en la controversia, todavía sin resolver, entre radiología intervencionista y biopsia radioquirúrgica. A favor de la primera está la posibilidad de evitar operaciones por procesos benignos que se manifiestan también por microcalcificaciones. En cambio, la biopsia radioquirúrgica tiene la contundencia de un **diagnóstico definitivo** en una sola intervención. Esto se debe a que al diagnóstico por punción debe seguir indefectiblemente la biopsia radioquirúrgica, para definir en forma absoluta la no invasión y obtener el dato fundamental sobre los márgenes del proceso.

El consenso de Filadelfia, de 1999, (8) considera conveniente efectuar una primera biopsia orientadora con métodos microinvasivos (*core mammotome*) aunque concluye que la biopsia radioquirúrgica se mantiene todavía como la biopsia tradicional para estos casos.

Creemos que esta última posición es la más correcta cuando estamos ante una imagen muy sospechosa, ya que aunque exista un diagnóstico orientador mediante una biopsia *core* y la posterior cirugía a cielo abierto sea amplia, el cirujano sigue teniendo las mismas dificultades en cuanto a la resección de toda el área sospechosa y sus márgenes (9).

Esto se debe a lo siguiente:

1. Los índices de resección y márgenes no se pueden obtener, según los patólogos, mediante una biopsia por congelación en los carcinomas no invasores.
2. Las microcalcificaciones no siempre marcan el límite del proceso.
3. Por ende, el cirujano, por más amplia que haga su exéresis, no tiene información precisa en qué sentido y hacia qué sitio se dirige el reguero carcinomatoso dentro del árbol ductal.

Resumiendo, el hecho de que haya habido una *core* o *mammotome* previa no le facilita en absoluto al cirujano una operación definitiva, por lo que el tratamiento correspondiente se deberá implementar luego del resultado anatomopatológico de la biopsia radioquirúrgica diferida post punción.

Dado que 73% de los carcinomas intraductales son imágenes mamográficas no palpables, conviene respetar estrictamente las normas de su técnica:

1. Diagnóstico mamográfico de lesión sospechosa.
2. Ubicación topográfica y marcación de la misma.
3. Mamografía post marcación y prequirúrgica (evaluar la ubicación del arpón en relación a la lesión).
4. Extirpación quirúrgica.
5. Orientación de la pieza. Hilo largo al borde superior y corto al borde inferior.
6. Correlación de la lesión en la mamografía panorámica con la de la muestra.
7. Si se trata de las microcalcificaciones, cotejar disposición y número.
8. Formolización de la pieza.
9. Marcar los límites de la pieza con tinta china (discutible).
10. Corte de la pieza en láminas.
11. Radiografía de las láminas.
12. Jalonamiento de las zonas sospechosas.
13. Estudio anatomopatológico.

Por su parte, conviene que el estudio anatomopatológico contenga información precisa sobre la extensión de la lesión, su distribución en la pieza y su relación y distancia con los bordes de sección.

**Estadística**
La estadística correspondiente a la Sección de Patología Mamaria, del Hospital Piñero de Buenos Aires y del grupo de mastólogos que lo conforman, señala el diagnóstico de 149 carcinomas no invasores, 10,3% sobre los 1453 del total de carcinomas. De los 149 carcinomas no invasores, 18 fueron CLIS (12,1%) y 131 carcinomas intraductales (87,9%). La mamografía entregó el diagnóstico en el 73,8% de los casos mientras que a la clínica correspondió 25,5%.

Entre 77 carcinomas intraductales que se clasificaron en subtipos, 33 (42,85%) correspondieron al tipo comedo. En 79 casos (60,3%), se efectuó cirugía conservadora y, en 51 (38,9%), mastectomia radical modificada. Hubo un caso de adenomastectomia subcutánea. Las recidivas sumaron 4 (3%).

**Factores pronósticos del carcinoma intraductal**
Según Lagios, (3) el comportamiento del carcinoma intraductal se define básicamente por tres factores pronósticos: “la extensión de la enfermedad, el estado de los márgenes luego de la resección y el grado nuclear, además de la necrosis que puede formar parte de cualquier patrón arquitectónico”. Sin duda, en estos factores enunciados está la clave que define con meridiana claridad ante qué tipo de carcinoma ductal *in situ* nos encontramos; lo que podemos esperar en cuanto a su comportamiento y agresividad, y por ende adecuar la terapéutica más conveniente.

En este punto nos referiremos a la clasificación de Van Nuys (5) como índice pronóstico y terapéutico. Se confecciona con base en una graduación de 1 a 3, aplicadas a las características tumorales de tamaño, márgenes y grado. Este último se divide en grado 1 para lesiones de grado bajo (GNI y II sin necrosis); 2 para lesiones de grado intermedio (GNI y II con necrosis) y 3 para las de grado alto. El tamaño oscila de 1 a 3 según sea hasta 15 mm, de 16 a 40 mm y de más de 41 mm. El margen libre es de 1 cuando tiene 10 mm o más; 2 entre 1 y 9 mm, y 3 cuando es menor de 1 mm. La suma de estos puntos otorga puntajes divididos en grupos de 3-4, 5-7 y 8-9. Las recidivas se correlacionan con el grado de puntaje; a mayor puntaje, más probabilidades de recidiva. En la faz terapéutica, la radioterapia no otorga beneficios en 3 y 4, beneficio de 13% para 5-6-7 y es de gran utilidad en 8 y 9 (3).

Una variante más de esta clasificación se presenta cuando los márgenes no son óptimos: una reoperación con márgenes más amplios mejora el puntaje y baja su índice de riesgo.

Esta clasificación, aunque algunos la consideran complicada y engorrosa, hay que reconocer que está bien diseñada y es un buen apoyo para orientar y aplicar una estrategia terapéutica adecuada ( discutida por algunos grupos).

En relación con los factores pronósticos moleculares, en la mayoría de los trabajos se observa una correlación estadísticamente significativa de factores de mal pronóstico (RE y RP negativos, c-erb-B2 positivo, P53 positivo, vascularización aumentada, bc12 negativo, y Ki67 aumentado), con carcinomas ductales de alto grado nuclear, tipo comedo, necrosis y microcalcificaciones (10).

**Tratamiento**
Le corresponde a la cirugía la prioridad terapéutica en el tratamiento del carcinoma intraductal. En muchas circunstancias, ella sola resuelve el problema en forma definitiva.

Al ser el carcinoma ductal *in situ* una enfermedad estrictamente local, la estrategia quirúrgica debe estar orientada a resolver su extirpación en forma total y prevenir su recidiva. Las condiciones para que esto ocurra dependen de las características del tratamiento quirúrgico y los factores de agresividad del carcinoma.

La cirugía dispone de dos modalidades para lograr su cometido. La mastectomia y la cirugía conservadora seguida habitualmente de radioterapia.

Sin duda, la cirugía de elección en estos momentos es la cirugía conservadora. Se debe esto a que, en la mayoría de los casos, los carcinomas intraductales se diagnostican en la actualidad con la mamografía y suelen ser de tamaño limitado, a tal punto que Lagios (3) asegura que los carcinomas *in situ* diagnosticados por mamografía y menores de 2,5 cm no se asocian con invasión oculta ni con metástasis axilares en las mastectomías. Por supuesto que la condición *sine qua non* para el éxito de este tipo de operación es un margen de resección suficiente y adecuado.

Conseguido el objeto de un tratamiento quirúrgico correcto y apropiado, debería quedar resuelto el problema de la recidiva. Sin embargo, los factores de agresividad propios del carcinoma, como son los de grado alto, los comedo carcinomas y la posibilidad de algún remanente de la enfermedad en el árbol ductal pueden provocar la recidiva y de estos el 50% en forma de carcinoma invasor.

La complementación lógica de la cirugía en el tratamiento conservador es la radioterapia dirigida a prevenir la recidiva. Existen dos trabajos de gran envergadura (NSABP-B17 y el protocolo de la EORTC) que han demostrado los beneficios de la radioterapia post cirugía en la aparición de recidivas. El protocolo NSABP-B17 de Fisher, actualizado en 1998 (10) con un seguimiento promedio de 90 meses, obtiene 12,1% de recidiva en las pacientes irradiadas contra 26,8% en las no irradiadas. En el protocolo europeo de la EORTC, (12) publicado en el 2000 sobre 1002 casos, la recidiva en las no irradiadas fue de 16,6% y en las irradiadas quedó en 10,5%. La conclusión es que toda cirugía conservadora en el carcinoma ductal *in situ* debe ir seguida de radioterapia para combatir las posibles recidivas. Según el índice pronóstico de Van Nuys, se podría obviar el tratamiento radiante en las lesiones pequeñas con buen margen (*score* 3-4) (13).

Aunque el tratamiento conservador (cirugía + radioterapia) resuelve la mayor parte de las situaciones de un carcinoma intraductal, la mastectomia todavía tiene sus indicaciones para esta enfermedad :

* En tumores mayores de 4-5 cm hay que considerar la posibilidad de una mastectomia.
* Cuando el tumor o las microcalcificaciones del carcinoma intraductal superan los límites de un cuadrante (carcinoma *in situ* “extenso”), la mastectomia es el tratamiento de elección.
* En el carcinoma multicéntrico, no existe otra alternativa que la mastectomia (multicentricidad definida como focos separados por más de 5 cm o en cuadrantes distintos).

En cuanto a la técnica de la mastectomia, ésta se puede efectuar con la clásica mastectomia modificada, conservando ambos pectorales, o bien la nueva variante conocida como *skin sparing*, que consiste en la extirpación completa del complejo aréola-pezón con preservación de la mayor cantidad de piel posible. Por supuesto, estas mastectomías van seguidas de procedimientos de reconstrucción para obtener volumen mamario.

Aquí cabe la reflexión de sí se debe efectuar algún tipo de procedimiento axilar en los casos de mastectomías por lesiones extensas.

En una enfermedad absolutamente local, no invasiva, no corresponde la investigación axilar, pero ante la posibilidad de algún “escape invasor” en el diagnóstico histológico de carcinomas extensos, de alto grado y merecedores de una mastectomía se podría considerar la posibilidad de efectuar el procedimiento del ganglio centinela como una alternativa para evitar vaciamientos innecesarios.

**Tamoxifeno – Quimioprevención**
El protocolo P1 de la NSABP (14), liderado por Fisher, señala que la utilización del Tamoxifeno en forma profiláctica reduce en 50% el riesgo de carcinoma intraductal. Esta reducción fue manifiesta en los tumores con receptores estrogénicos positivos. No hubo diferencias en la pacientes con receptores estrogénicos negativos.

El protocolo B24, también del NSABP (15) luego de 5 años y sobre 1800 pacientes con carcinoma ductal *in situ* al que se efectuó cirugía conservadora + radioterapia, observa que el grupo que recibió además Tamoxifeno (20 mg. por día) tuvo una recurrencia local de 6,4% contral 8,6% del que recibió un placebo.

Estos trabajos prospectivos nos indican que la utilización del Tamoxifeno, como agente quimiopreventivo o como tratamiento adyuvante post cirugía, está en plena consideración, por lo menos a nivel de protocolo.

Para terminar, conviene recordar la recomendación de la Conferencia de Consenso de Filadelfia en el tratamiento del carcinoma ductal *in situ*, cuando señala que el manejo de esta enfermedad debe basarse en las circunstancias clínicas singulares de cada paciente.

Resumen y Conclusiones

* Hay un aumento sostenido en las incidencias de los carcinomas no invasores debido al diagnóstico imagenológico mamográfico.
* El CLIS tiene baja incidencia, su diagnóstico es aleatorio y se lo califica más como un marcador de riesgo que como un verdadero carcinoma. Su tratamiento es la resección adecuada.
* El carcinoma *in situ* es un carcinoma con características llamativas, como el polimorfismo de sus variantes histológicas, su diagnóstico íntimamente relacionado con imágenes radiológicas no palpables, como las microcalcificaciones, y por último su capacidad de recidiva de 3% a 10%, incluso como carcinoma invasor.
* Cuando se trata de imágenes mamográficas sospechosas no palpables, los procedimientos para su diagnóstico son la radiología intervencionista (biopsia estereotáxica) o biopsia radioquirúrgica. En este último caso se recomienda el estricto cumplimiento de las normas de su técnica.
* Existen clasificaciones e índices pronósticos como el de Van Nuys con consecuencias terapéuticas (discutido).
* La cirugía conservadora es el método terapéutico de elección, seguida de radioterapia y sin vaciamiento axilar.
* En ciertas situaciones es necesario efectuar una mastectomía para erradicar la enfermedad (carcinomas extensos, multicéntricos). En estas circunstancias, se puede implementar el recurso del ganglio centinela para evitar vaciamientos axilares innecesarios.
* Las recidivas se relacionan fundamentalmente con el carcinoma intraductal de grado alto, los carcinomas extensos que recibieron tratamiento conservador y las resecciones que no han contemplado márgenes suficientes.
* En ciertos protocolos se evalúa la conveniencia de usar el Tamoxifeno tanto como elemento quimiopreventivo o bien adyuvante. Se encuentran en evaluación los beneficios versus los riesgos del uso de Tamoxifeno en pacientes sin cáncer de mama invasor.