

Tratamiento del carcinoma ductal in situ

Dra. Soledad Torres C.
Centro Integral de la mama,
Clínica Las Condes.

Resumen

El Carcinoma Ductal In Situ (CDIS) se diagnostica preferentemente por el hallazgo de microcalcificaciones en la mamografía.

El tratamiento consiste en cirugía conservadora asociada a radioterapia post operatoria en caso de que la relación del tamaño de la lesión y el tamaño de la mama lo permita, o mastectomía total seguida o no de reconstrucción inmediata, en caso de lesiones extensas o multicéntricas.

Aún no se logra identificar con precisión un subgrupo de pacientes que tratadas con cirugía conservadora, no requiera radioterapia.

La disección axilar no está indicada en casos de CDIS puros.

La biopsia del ganglio centinela se recomienda en situaciones especiales, las cuales se enumeran.

El tratamiento adyuvante con tamoxifeno está indicado en las pacientes con receptores de estrógenos positivos.

En este subgrupo de pacientes, la indicación de tamoxifeno debe ser discutida con cada paciente, dados los efectos secundarios de este medicamento.

Actualmente el diagnóstico del Carcinoma Ductal In Situ (CDIS) corresponde en la gran mayoría de los casos, al hallazgo de lesiones no palpables, más frecuentemente microcalcificaciones detectadas

por mamografía (1, 2).

Las decisiones terapéuticas del CDIS se deben planificar en función de los hallazgos de todas las modalidades imagenológicas utilizadas para el diagnóstico: mamografía, ecotomografía mamaria y resonancia magnética cuando corresponda, además del resultado histológico, el cual puede ser confirmado previamente mediante una punción percutánea (3).

Los aspectos relacionados con el diagnóstico de esta patología son tratados en un capítulo precedente.

Todo CDIS diagnosticado debe ser tratado, ya que estas lesiones pueden potencialmente progresar hacia un carcinoma invasor, aunque en algunas pacientes, este proceso puede tardar años (3).

El objetivo del tratamiento del CDIS es lograr un alto grado de control local.

La elección del mejor tratamiento para una paciente en particular, debe considerar la extensión de la enfermedad y tiene que compatibilizar la obtención de márgenes sanos con un buen resultado cosmético, además de tomar en cuenta la preferencia de la paciente.

La sobrevida global del CDIS no se afecta si se consigue el control local de la enfermedad (4).

En la experiencia del Centro Integral de la Mama de Clínica Las Condes, el

Resumen



16,4% de los casos de cáncer de mama corresponde a CDIS. El 77% recibió tratamiento conservador y la mayoría de las pacientes tratadas con mastectomía total fueron reconstruidas.

OPCIONES DE TRATAMIENTO

a) Tratamiento conservador: consiste en la asociación de una mastectomía parcial con radioterapia post operatoria (RT). Esta opción está indicada en lesiones pequeñas, detectadas por mamografía, sin signos de multicentricidad ni presencia de microcalcificaciones difusas. Este tratamiento también está indicado en lesiones palpables mientras sean de tamaño pequeño (5). La extirpación debe ser completa, con un margen quirúrgico adecuado y con un resultado cosmético satisfactorio. No existe una definición precisa de lesión pequeña, así como tampoco existe una definición clara de margen adecuado. En general, el criterio utilizado para decidir la cirugía conservadora, es la relación entre el tamaño de la mama y el tamaño de la lesión. Es decir, se puede conservar la mama toda vez que la lesión se extirpe completamente sin deformar la mama.

En cuanto al margen quirúrgico, la tendencia es lograr un margen sano de alrededor de 1cm, aunque no hay consenso sobre esta recomendación (6). Es conveniente realizar una mamografía post operatoria en caso que haya duda de la existencia de microcalcificaciones residuales en la mama. La cirugía conservadora está contraindicada en lesiones extensas y en lesiones multicéntricas y es discutible en lesiones multifocales (más de 1 foco en un mismo cuadrante).

La opción de cirugía conservadora más RT está ampliamente respaldada en la literatura (nivel de evidencia I) a través de los estudios NSAPB B-17(7), el estudio 10853 de la EORTC(8) y el estudio UK/ANZ (9). La reducción del riesgo de recurrencia local es de 31.7% a 15.7% a 12

años ($p<.000005$), de 16% a 9% a cuatro años ($p=.005$) y de 14% a 6% ($p<.0001$) respectivamente.

Muy recientemente, se han comunicado los resultados actualizados del referido estudio de la EORTC con una mediana de seguimiento de 10,5 años. La tasa libre de recurrencia local fue de 74% en los casos tratados con cirugía conservadora sola y de 85% en los casos tratados con cirugía conservadora seguida de radioterapia. Estos datos confirman los hallazgos previos, demostrando que el efecto de la RT se mantiene en los casos de CDIS tratados con cirugía conservadora, logrando una reducción del riesgo de recurrencia local de 47% a 10 años (10).

b) Mastectomía total: consiste en la extirpación de toda la mama incluyendo el complejo areola pezón. Está indicada en lesiones extensas, en lesiones multicéntricas o cuando los márgenes quirúrgicos persisten comprometidos después de dos intentos de cirugía conservadora (4). Si la lesión es extensa y no se logran márgenes sanos, el riesgo de recurrencia sobrepasa el 30% a 10 años si se insiste con el tratamiento conservador (11,12). Cabe recordar que la mitad de las recurrencias del CDIS son invasoras, hecho que agrava el pronóstico (7,8,9,13-18).

La mastectomía total puede ser seguida de una reconstrucción inmediata. La mastectomía total no requiere de radioterapia post operatoria, salvo que existan márgenes comprometidos y no sea posible efectuar una ampliación, como sucede cuando se ha reconstruido en forma inmediata. En nuestra experiencia en Clínica Las Condes, hemos debido irradiar a cuatro pacientes por este motivo.

CONSIDERACIONES SOBRE LA PRÁCTICA DE CIRUGÍA CONSERVADORA SIN RADIOTERAPIA POST OPERATORIA EN EL MANEJO DEL CDIS

Una de las principales interrogantes en el manejo del CDIS es la prescindencia

de la radioterapia post operatoria en la cirugía conservadora. Vale decir, tratarlos sólo con la extirpación completa de la lesión.

Algunos estudios descriptivos o retrospectivos, han intentado definir un subgrupo de pacientes que se beneficiarían con esta modalidad terapéutica: tumor pequeño menor de 2 cm, grado nuclear bajo, ausencia de necrosis y márgenes quirúrgicos ampliamente sanos, mayores de 1 cm (16,17); sin embargo, no ha sido posible definir prospectivamente a ese subgrupo de pacientes.

Recientemente se publicó un estudio prospectivo pequeño que intentó identificar pacientes con CDIS que se podrían manejar con cirugía conservadora sola, no seguido de radioterapia ni de tamoxifeno. Éste fracasó debido a que la tasa de recidiva local fue de 12% a cinco años, más alta que la aceptable, por lo que el reclutamiento de pacientes se cerró prematuramente (19).

Por ahora se esperan los resultados de dos estudios prospectivos en curso, ECOG trial E5194 y Radiation Therapy Oncology Group trial 98-04, los cuales están intentando establecer las características de las pacientes portadoras de CDIS que se podrían tratar con cirugía conservadora y sin RT.

En consecuencia, salvo en aquellas pacientes con una expectativa de vida corta o con importante morbilidad asociada, el tratamiento conservador del CDIS debe incluir la RT post operatoria.

INDICACIONES DE BIOPSIA DEL GANGLIO CENTINELA EN CDIS

Por definición, el CDIS no produce metástasis en los ganglios axilares, sin embargo en una revisión realizada sobre CDIS que incluyó la experiencia de nuevos centros, se encontró compromiso de los ganglios axilares en sólo el 1.7% de los casos (20).

Los CDIS extensos o aquellos CDIS palpables son los que presentan la mayor probabilidad de contener carcinoma invasor o microinvasor (16), por lo que una insuficiente cantidad de cortes puede omitir el diagnóstico de invasión, en estos casos.

En la experiencia del Instituto Europeo de Oncología, se encontró que sólo el 1.8% de 508 casos de CDIS puros presentó metástasis en el ganglio centinela (21).

La II Conferencia de Consenso sobre Cáncer de Mama Diagnosticado por Imágenes (3) realizada en Estados Unidos, recomienda efectuar biopsia de ganglio centinela en CDIS en las siguientes situaciones:

- a) lesiones extensas que se tratarán con mastectomía total.
- b) lesiones palpables.
- c) lesiones en cuya biopsia percutánea se encontró microinvasión.
- d) lesiones extensas que midan más de 4 cm en las imágenes. Una alternativa para este grupo de pacientes es realizar la biopsia del ganglio centinela en un segundo tiempo quirúrgico, una vez que se haya confirmado la presencia microinvasión en el estudio histológico diferido.

INDICACIONES DE TRATAMIENTO HORMONAL

El rol de tamoxifeno en el tratamiento del CDIS ha sido evaluado en dos estudios prospectivos, el NSABP B-24 (14,22) y el UK/ANZ (9).

En el estudio NSABP B-24, el riesgo de recurrencia local a siete años se redujo, en casos tratados con cirugía conservadora y RT post operatoria, de 11.1% a 7.7% al agregar tamoxifeno ($p=.02$) y el riesgo de todos los eventos considerados en conjunto, ipsilaterales y contralaterales, se redujo de 16.9% a 10% ($p=.0003$). Sin embargo, en el estudio UK/ANZ, la

reducción del riesgo de recurrencia local y de cáncer contralateral de 18% a 14%, no fue significativa ($p=.13$), probablemente debido a que éste presenta una mediana de seguimiento más corta.

Además, el tamoxifeno resultó beneficioso, del mismo modo que en el carcinoma invasor, sólo en los casos con receptores de estrógenos positivos (23).

En los casos de CDIS tratados con mastectomía total, el rol del tamoxifeno continúa siendo controvertido (3).

Los potenciales beneficios del tamoxifeno en el tratamiento del CDIS se deben balancear con sus efectos secundarios, antes de indicarlo en una paciente en particular.

Pese a que éstos ocurren con baja frecuencia, constituyen amenazas potenciales para la vida, como son la trombosis venosa profunda, el tromboembolismo pulmonar y el carcinoma de endometrio, especialmente en el subgrupo de pacientes postmenopáusicas (22).

En consecuencia, el uso de tamoxifeno en el CDIS debe ser discutido individualmente con cada paciente, previo a su indicación (24).

Finalmente, el rol de nuevos agentes como los inhibidores de la aromatasa, están siendo evaluados en estudios prospectivos, como tratamiento adyuvante en el CDIS.

BIBLIOGRAFÍA

- 1> Bassett LW. Mammographic analysis of calcifications. Radiologic Clin North Amer 1992; 30: 93-105.
- 2> Parker J, Dance DR, Davies DH et al. Classification of ductal carcinoma in situ by image analysis of calcifications from digital mammograms. Br J Radiol 1995; 68: 150-159.
- 3> Silverstein M. Special Report: International Consensus Conference II. Image-detected Breast Cancer: State of the Art Diagnosis and Treatment. J Am Coll

Surg 2005; 201: 586-597.

4> Steering Committee on Clinical Practice Guidelines for the Care and Treatment of Breast Cancer. Clinical practice for the care and treatment of breast cancer. Management of ductal carcinoma in situ (DCIS) (2001 update) eCMAJ Data Supplement.

5> Morrow M, Strom E, Bassett L, Dershaw DD, Fowble B, Harris J, OfMalley F, Schnitt S, Singletary E and Winchester D. Standard for the management of ductal carcinoma in situ of the breast. CA Cancer J Clin 2002; 52: 256-276.

6> Pierce L. Management of ductal carcinoma in situ: issues of local therapy. ASCO 2003 Educational Book : 229-236.

7> Fisher B, Dignam J, Wolmark N, Mamounas E, Constantino J, Poller et al. Lumpectomy and radiation therapy for the treatment of intraductal breast cancer: Findings from the National Surgical Adjuvant Breast and Bowel Project B-17. J Clin Oncol 1998; 16: 441-452.

8> Julien JP, Bijker N, Fentiman IS, Peterse JL, Delledonne V, Rouanet P 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: 528-533.

9> UK Coordinating Committee on Cancer Research. Radiotherapy and tamoxifen in women with completely excised ductal carcinoma in situ of the breast in the UK, Australia and New Zeland: randomised controlled trial. Lancet 2003; 362: 95-102.

10> Bijker N, Meijnen P, Peterse J, Bogaerts J, Van Hoorebeek I, Julien JP, Gennaro M, Rouanet P, Avril A, Fentiman I and Bartelink H. 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: 3381-3387.

11> Silverstein MJ, Lagios MD, Groshen S, Waisman JR, Lewinsky BS, Martino 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.

12> Boyages J, Delaney G, Taylor R. Predictors of local recurrence after treatment of ductal carcinoma in situ: a meta-analysis. *Cancer* 1999; 85: 616-628.

13> Cutuli B, Cohen-Solal-le Nir, de La-fontan B et al. Breast-conserving therapy for ductal carcinoma in situ of the breast: The French Cancer Centers' experience. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 2002; 53: 868-879.

14> Fisher B, Land S, Mamounas E et al. Prevention of invasive breast cancer in women with ductal carcinoma in situ: An update of the National Surgical Adjuvant Breast and Bowel Project experience. *Semin Oncol* 2001; 28: 400-418.

15> 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: 429-438.

16> Lagios MD, Westdahl PR, Margolin FR et al: Duct carcinoma in situ: Relationship of extent of non-invasive disease to the frequency of occult invasion, multicentricity, lymph node metastases and short treatment failures. *Cancer* 1982; 50: 1309-1314.

17> Lagios MD, Margolin FR, Westdahl PR et al: Mammographically detected duct carcinoma in situ: Frequency of local recurrence following tylectomy and prognosis effect of nuclear grade on local recurrence. *Cancer* 1989; 63: 618-624.

18> 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; 102: 1137-1146.

19> Wong JS, Kaelin CM, Troyan SL et al. Prospective study of wide excision

alone for ductal in situ of the breast. *J Clin Oncol* 2006; 24: 1031-1036.

20> Frykberg E, Masood S, Copeland E et al. Duct carcinoma in situ of the breast. *Surg Gynecol Obstet* 1993; 177: 425-440.

21> Veronesi P, Intra M, Vento AR, Naninato P, Caldarella P, Paganelli G and Viale G. Sentinel lymph node biopsy for localised ductal carcinoma in situ? *The Breast* 2005; 14: 520-522.

22> Fisher B, Dignam J, Wolmark N et al. Tamoxifen in treatment of intraductal breast cancer: National Surgical Adjuvant Breast and Bowel Project B-24 randomised controlled trial. *Lancet* 1999; 353: 1993-2000.

23> Allred DC, Bryant J, Land S et al. Estrogen receptor expression as a predictive marker of the effectiveness of tamoxifen in the treatment of DCIS. Findings from NSABP protocol B-24. *Breast Cancer Res Treat* 2002; 76: S36.

24> Leonard G and Swain S. Ductal carcinoma in situ and the role of systemic therapy. *ASCO 2003 Educational Book*: 221-228.