

## MESA REDONDA: LESIONES PREMALIGNAS Y PREINVASORAS (DIN, LIN, PIN [DIN PAPILAR])

# Imágenes diagnósticas de las lesiones premalignas y de las lesiones preinvasoras de mama

Antonio Mariscal

*Servicio de Radiología, Hospital Quirón, Barcelona, España*

La extensión de los programas poblacionales de detección precoz del cáncer de mama, mediante mamografía, y el concomitante incremento del número de biopsias percutáneas guiadas por métodos de imagen, han motivado un aumento en la detección del número de lesiones premalignas y preinvasoras de mama.

El objetivo de la presentación será mostrar el comportamiento o presentación radiológica de estas lesiones, valorar la aportación de las técnicas de biopsia percutáneas y describir las limitaciones del estudio por imagen y su impacto en el manejo de la paciente.

En 2003 la Organización Mundial de la Salud aceptó la terminología de neoplasia intraepitelial ductal (DIN) y neoplasia intraepitelial lobulillar (LIN) como alternativa a la clasificación tradicional de las neoplasias proliferativas inductales.

Las lesiones premalignas incluyen la atipia de epitelio plano (AEP) o DIN1b y la hiperplasia ductal atípica (HDA) o DIN1c, y las lesiones preinvasivas comprenden el carcinoma ductal in situ (CDIS) o DIN1c, 2 y 3 y el carcinoma lobulillar in situ (CLIS) o LIN1-3.

Las lesiones premalignas no presentan imágenes características en las distintas pruebas de imagen. El hallazgo mamográfico usual en la AEP es la presencia de agrupaciones de microcalcificaciones amorfas, heterogéneas o pleomórficas finas. Por ecografía pueden mostrarse como pequeños nódulos hipocogénicos, de forma irregular y márgenes microlobulados o hipocogénicos de ecoestructura compleja. La HDA comúnmente se presenta como microcalcificaciones de aspecto sospechoso.

La biopsia asistida por vacío se considera en la actualidad el método idóneo para el diagnóstico de este tipo de lesiones. Sin embargo, su considerable infraestimación histológica hace discutible que sea una alternativa a la biopsia quirúrgica convencional. Han sido descritos hallazgos que pueden ser predictores de la infraestimación. Ésta ha sido relacionada con la extensión de la lesión y con el número de microcalcificaciones extraídas.

El manejo quirúrgico de estas lesiones tras las técnicas de biopsia percutánea es controvertido, con pocos datos en la bibliografía que soporten el seguimiento o la escisión.

El CLIS (LIN) es una patología poco frecuente y con muchas controversias en su manejo terapéutico. El CLIS clásico (LIN1 y LIN2), habitualmente constituye un hallazgo incidental en asociación con otra lesión y su evolución es más de marcador de riesgo de patología tumoral en ambas mamas. El CLIS pleomórfico (LIN 3) normalmente se detecta en

la biopsia percutánea por microcalcificaciones indeterminadas y se comportaría como una lesión precursora tumoral, generalmente de un carcinoma lobulillar infiltrante.

Las calcificaciones asociadas con el CLIS son generalmente agrupaciones puntiformes y de alta densidad. En el CLIS de tipo pleomórfico, las calcificaciones son de mayor tamaño y densidad. Puede manifestarse también como un nódulo en la mamografía o como un nódulo sólido, hipocogénico, de márgenes microlobulados en la ecografía.

Hay consenso en la indicación de escisión quirúrgica en el CLIS pleomórfico o cuando está asociado con calcificaciones o una lesión nodular en las pruebas de imagen. La posibilidad de seguimiento con pruebas de imagen sin necesidad de escisión quirúrgica en las pacientes con CLIS clásico en la biopsia percutánea está siendo investigada con grandes estudios prospectivos, necesarios para establecer el manejo en este grupo de pacientes.

El CDIS representa un grupo heterogéneo de lesiones con distintos hallazgos clínicos, radiológicos, patológicos y moleculares, y distinto potencial de malignidad y transformación invasiva. Su interés radica en el aumento de su incidencia en las 2 últimas décadas. En la actualidad representa cerca del 20% de los casos de mama detectados en el cribado poblacional.

El 90% son clínicamente ocultos, detectados por mamografía. La forma más frecuente de presentación es por microcalcificaciones (70-90%). También se puede manifestar como nódulo, distorsión focal, área de asimetría focal y patrón mixto.

Uno de los principales problemas que plantea el CDIS es determinar con exactitud su extensión, que va a influir en la determinación de su tratamiento y en el porcentaje de reescisión y recidivas tumorales. La determinación de la extensión constituye un reto, con muchas limitaciones con las técnicas de diagnóstico por la imagen. Hay una infraestimación en el tamaño del CDIS valorado por mamografía, basándose en la extensión de las microcalcificaciones respecto al tamaño histológico, porque las microcalcificaciones no reflejan siempre la extensión real de la lesión. La estimación de la extensión puede mejorar con la resonancia magnética siendo importante en la estadificación preoperatoria. El patrón morfológico predominante de presentación es el realce no nodular de distribución segmentaria y un patrón funcional con curvas tipo 3. Sin embargo, no todos los CDIS muestran captación de contraste y hay sobrestimación del tamaño. La estimación de la extensión del CDIS mejora cuando se consideran en conjunto ambas técnicas.

## Bibliografía recomendada

Kohr JR, Eby PR, Allison KH, DeMartini WB, Gutiérrez RL, Peacock S, et al. Risk of upgrade of atypical ductal hyperplasia after stereotactic breast biopsy: effects of number of foci and complete removal of calcifications. *Radiology*. 2010;255:723-30.

Kuhl CK, Schrading S, Bieling HB, Wardelmann E, Leutner CC, Koenig R, et al. MRI for diagnosis of pure ductal carcinoma in situ: a prospective observational study. *Lancet*. 2007;370:485-91.

Solorzano S, Mesurole B, Omeroglu A, El Khoury M, Kao E, Aldis A, et al. Flat epithelial atypia of the breast: pathological-radiological correlation. *AJR Am J Roentgenol*. 2011;197:740-6.

# Clasificación histológica. ¿Qué aportan el DIN, LIN y PIN?

Francesc Tresserra

Servicio de Anatomía Patológica y Citología, USP Institut Universitari Dexeus, Barcelona, España

Las lesiones precursoras del cáncer de mama son los cambios epiteliales confirmados histológicamente, habitualmente influenciados por una predisposición genética que condiciona un mayor riesgo de desarrollar una lesión maligna. Las lesiones preinvasivas son las lesiones proliferativas epiteliales malignas que están limitadas por la membrana basal y que, por tanto, no infiltran la estroma y no han alcanzado los vasos, con lo que no pueden haberse diseminado.

Los criterios diagnósticos histopatológicos, tanto de las lesiones hiperplásicas como de las lesiones preinvasivas, han cambiado con el tiempo y no siempre han sido suficientemente claros o estrictos para permitir la reproducibilidad inter e intraobservador necesaria para catalogar este tipo de lesiones. Es por ello que se han intentado establecer criterios morfológicos estrictos y fácilmente reproducibles para catalogar las lesiones. Entre estos criterios se ha introducido, en las lesiones ductales, la extensión de la lesión y

las características nucleares para distinguir entre la hiperplasia intraductal y el carcinoma intraductal de bajo grado con una categoría intermedia que representa la hiperplasia intraductal atípica. La hiperplasia lobulillar siempre es atípica. En el carcinoma intraductal también han surgido múltiples clasificaciones que han tenido en cuenta el patrón arquitectural, la diferenciación celular, la atipia nuclear, la presencia de necrosis, el tamaño de la lesión y la distancia al margen. La mayoría de ellas coinciden en reconocer 3 categorías: el carcinoma intraductal de alto grado, grado intermedio o de bajo grado. Uno de los sistemas más utilizado es el índice de Van Nuys, que no sólo clasifica el carcinoma intraductal sino que además indica, según el grado, la conducta a seguir y además incluye características del paciente como la edad.

Con la finalidad de unificar criterios y establecer conductas terapéuticas en las lesiones precursoras y preinvasivas

**Tabla 1** Clasificación de la neoplasia intraepitelial ductal, lobulillar y lesiones papilares

	Diagnóstico	Atipia	Necrosis	Rescisión si margen afectado
<i>Lesiones ductales</i>				
DIN1a	HID	No	No/sí	No
DIN1b	HIDA, epitelio plano monomorfo	No	No	?/no
DIN1c	≤ 2 mm HIDA	No	No	Sí
	> 2 mm CID grado 1			
DIN2	CID grado 2	No	Sí	Sí
	(Cribiforme/micropapilar con necrosis o atipia)	Sí	Sí	Sí
	Tipos especiales			Sí
DIN3	CID grado 3	Sí	Sí	Sí
	Anaplásico con o sin necrosis	Sí	No	Sí
<i>Lesiones lobulillares</i>				
LIN1	Hiperplasia lobulillar atípica			
LIN2	Carcinoma lobulillar in situ			
LIN3	Carcinoma lobulillar in situ de alto grado			
<i>Lesiones papilares</i>				
	Papiloma intraductal			
	Papiloma atípico			
	Carcinoma papilar intraductal			

CID: carcinoma intraductal; DIN: neoplasia ductal intraepitelial; HID: hiperplasia intraductal; HIDA: hiperplasia intraductal atípica; LIN: neoplasia lobulillar intraepitelial.

de la glándula mamaria se introduce el término de neoplasia mamaria intraepitelial (MIN), que incluye la neoplasia lobulillar (LN), la neoplasia ductal intraepitelial (DIN) e incluso la neoplasia papilar intraductal. La LN se subdivide en LN1, LN2 y LN3, que puede ser tipo 1 o 2.

El DIN se clasifica en: DIN1, que incluye el DIN1a que corresponde a la hiperplasia intraductal no atípica convencional; DIN1b, que corresponde a la hiperplasia intraductal atípica en un epitelio plano, y, finalmente, DIN1c, que representa a la hiperplasia intraductal atípica y al carcinoma intraductal de bajo grado. El DIN2 representa el carcinoma intraductal de diferenciación intermedia o grado 2, al carcinoma intraductal micropapilar o cribiforme en el que encontramos atipia citológica o necrosis, y los tipos especiales de carcinoma intraductal como son el apocrino o de células claras. Finalmente, el DIN3 agrupa el carcinoma intraductal de alto grado o grado 3 y el carcinoma intraductal anaplásico, independientemente de que tenga o no necrosis.

La clasificación DIN no sólo aporta criterios diagnósticos y de clasificación de las lesiones ductales precursoras y prein-

vasivas, sino que, además, establece la conducta quirúrgica en función del estado del margen.

Las lesiones papilares se clasifican en papiloma o papilomatosis intraductal, papiloma y carcinoma papilar.

Actualmente se está intentando establecer una clasificación molecular de las lesiones preinvasivas en: bajo grado, que serían receptores positivos, HER2 negativo y Ki67 bajo; alto grado, cuando los receptores son negativos, el HER2 positivo y el Ki67 alto, y grado intermedio, los casos con características de ambos.

## Bibliografía recomendada

- Bratthauer GL, Tavassoli FA. Lobular intraepithelial neoplasia: previously unexplored aspects assessed in 775 cases and their clinical implications. *Virchows Arch.* 2002;440:134-8.
- Tavassoli FA. Ductal intraepithelial neoplasia of the breast. *Virchows Arch.* 2001;438:221-7.
- Ueng S, Mezzetti T, Tavassoli FA. Papillary neoplasms of the breast. *Arch Pathol Lab Med.* 2009;133:893-907.

# Cirugía de las lesiones premalignas y las lesiones preinvasoras

**Maria Dolors Sabadell Mercadal**

*Parc de Salut Mar, Hospital del Mar, Barcelona, España*

La terminología de las lesiones precursoras del cáncer de mama ha ido modificándose de acuerdo con las últimas investigaciones y nuevas técnicas de diagnóstico. El hallazgo de lesiones cada vez más iniciales y la modificación de su concepto por el comportamiento biológico, evolución y pronóstico, ha hecho modificar la extensión de la cirugía.

La determinación del tratamiento quirúrgico más efectivo en cada caso se basará en la clínica, la extensión de la lesión por los métodos de imagen que se hayan realizado (mamografía, ecografía, resonancia magnética) y el diagnóstico histológico (biopsia con aguja gruesa, *punch* en caso de sospecha de Paget).

Estas lesiones son habitualmente asintomáticas, lo que va a condicionar la realización de estrategias para su localización quirúrgica. La clínica más frecuente en las lesiones papilares intraductales es la secreción unilateral y uniorificial por pezón, y la inflamación, eccema y/o ulceración en la enfermedad de Paget del pezón.

La clasificación de Tavassoli de neoplasias intraepiteliales ductales, lobulillares y papilares, aceptadas las 2 primeras en la última edición TNM, ayuda a valorar su tratamiento quirúrgico, aunque no deben olvidarse las recomendaciones según el índice pronóstico de Van Nuys.

En las *lesiones sin atipia* (hiperplasia lobulillar, hiperplasia intraductal o DIN1a, papiloma intraductal) y las *lesiones atípicas* (hiperplasia lobulillar atípica o LIN1, hiperplasia intraductal atípica monomorfa y atipia de epitelio plano o DIN1b, papiloma atípico), el tratamiento quirúrgico es su

extirpación completa. La localización del papiloma intraductal debe realizarse mediante galactografía y canalización intraoperatoria del conducto secretor o ductoscopia.

Las *lesiones in situ* van a tener distinto tratamiento quirúrgico locoregional según su histología.

- Carcinoma lobulillar in situ clásico o LIN2, y carcinoma lobulillar in situ pleomórfico o LIN3. La extirpación debe ser completa y con márgenes negativos, sobre todo en LIN3 por tener una biología similar al carcinoma ductal in situ, debiendo tratarse como si fuera ductal<sup>1,2</sup>.
- Carcinoma ductal in situ (CDIS) de bajo grado, grado intermedio o alto grado (DIN1c, DIN2, DIN3). Extirpación completa de la lesión aceptando tratamiento conservador en las lesiones no superiores a 40 mm o que no comprometan la cosmesis posquirúrgica, realizando una mastectomía simple en los demás casos. Actualmente, con las técnicas oncoplasticas, es posible realizar más tratamientos conservadores con buen resultado estético.
- Márgenes. Se consideran negativos los  $\geq 10$  mm, inadecuados los  $< 1$  mm<sup>1</sup>. Hay beneficio sobre el riesgo de recidiva local, con radioterapia adyuvante o no, a partir de 2 mm<sup>2,3</sup>.
- Estadificación linfática. No hay indicación de linfadenectomía axilar. La biopsia selectiva del ganglio centinela (BSGC) es recomendable en lesiones clínicamente palpables diagnosticadas de CDIS por biopsia con aguja gruesa o mamotomo (mayor frecuencia de asociación con lesiones infiltrantes), CDIS de alto grado o en los casos en que por su extensión hay indicación de mastectomía<sup>4</sup>. También,

cuando la extirpación de la lesión al realizar un tratamiento conservador, por su localización, comprometa la realización de una BSGC posterior<sup>1</sup>.

- Enfermedad de Paget de la mama. Si por métodos de imagen hubiera sospecha de lesión en la mama debe hacerse su diagnóstico, ya que el tratamiento va a ser distinto. Cuando sólo hay un Paget, la cirugía consiste en la extirpación del complejo areola-pezones (CAP), realizando un pequeño cono en profundidad. Si además hay lesión en la mama debe considerarse la posibilidad de extirpación de ambas o una mastectomía con BSGC<sup>1</sup>.
- Carcinoma papilar intraquístico. Se considera una lesión in situ por su buena limitación y su encapsulación. Debe realizarse una extirpación con márgenes negativos.

### Localización de lesiones no palpables

La cirugía de estas lesiones precisa una cuidadosa localización en el momento quirúrgico. Se han utilizado varias técnicas, aunque ninguna de ellas se ha considerado la ideal. Las guías metálicas (arpones) han sido el método más utilizado, aunque persistiendo dificultad quirúrgica debido a la movilización de la mama sobre la pared torácica y del propio arpon, y condicionando con frecuencia la incisión quirúrgica.

La técnica ROLL (*radioguided occult lesion localisation*), con inyección de <sup>99m</sup>Tc intratumoral, consiste en una cirugía

radioguiada. Es un buen método para la localización intraoperatoria de estas lesiones<sup>5</sup>, permite una extirpación completa de la lesión, un mayor centrado en la pieza quirúrgica y unos márgenes adecuados. Es una técnica rápida, fácil y que permite realizar la BSGC en los casos en que esté indicado, aunque tiene ventajas y desventajas importantes para el cirujano.

### Bibliografía

1. Bevers TB, Anderson BO, Bonaccio E, Buys S, Daly MB, Dempsey PJ, et al. NCCN clinical practice guidelines in oncology: breast cancer screening and diagnosis. J Natl Compr Canc Netw. 2009;7:1060-96.
2. Aebi S, Davidson T, Gruber G, et al. Primary breast cancer: ESMO Clinical Practice Guidelines for diagnosis, treatment and follow-up. Ann Oncol. 2011;22 Suppl 6:12-24.
3. Wang S-Y, Chu H, Shamlivan T, et al. Network meta-analysis of margin threshold for women with ductal carcinoma in situ. J Natl Cancer Inst. 2012;104: 2057-16.
4. Schneider C, Trocha S, Mckinley B, et al. The use of sentinel node biopsy in ductal carcinoma in situ. Am Surg. 2010;76: 943-6.
5. Sarlos D, Frey LD, Haueisen H, et al. Radioguided occult lesion localization (ROLL) for treatment and diagnosis of malignant and premalignant breast lesions combined with sentinel node biopsy: a prospective clinical trial with 100 patients. EJSO. 2008;35:403-8.

## Papel de la radioterapia en las lesiones preinvasoras

### Ismael Herruzo

Servicio de Oncología Radioterápica, Hospital Regional Universitario Carlos Haya, Málaga, España

### Ensayos aleatorizados

- Grupo cooperativo NSABP B-17<sup>1</sup> (818 pacientes carcinoma ductal in situ [CDIS] márgenes): la radioterapia (RT) reduce las tasas de recaída local por tumor no invasivo del 15 al 8% y de tumor invasivo del 17 al 8% (reducción del fallo local total del 32 al 16%). Sin diferencia en supervivencia global.
- Ensayo EORTC 10853<sup>2</sup> (1.010 pacientes CDIS márgenes): la RT disminuye el fallo local desde el 16 hasta el 9%, tampoco hay diferencia en cuanto a supervivencia.
- Ensayo NSABP B-24<sup>3</sup> (1.804 pacientes CDIS, 16% márgenes positivos): a los 7 años de seguimiento, la adición de tamoxifeno redujo la incidencia de fallo local del 11 al 8%, así como la aparición de tumor contralateral del 4,9 al 2,3%. El tamoxifeno reduce el riesgo de CDIS con RE+ en aproximadamente un 50% y es probablemente ineficaz en CDIS con RE-<sup>4</sup>.

### Estudio retrospectivo: Silverstein<sup>5</sup>

Setecientos seis pacientes. Definió el valor de los grupos pronósticos de la escala de Van Nuys. En las de riesgo intermedio (*score* de 7, 8, 9), la adición de RT produce un beneficio en cuanto a control local del 12-15% a 12 años.

### Revisión Cochrane<sup>6</sup> y revisión del grupo EBCG

Cuatro ensayos aleatorizados<sup>7</sup> (ya descritos) incluyendo 3.925 mujeres. Confirma el beneficio de administrar RT en la prevención de recurrencia en la mama ipsilateral (*hazard ratio* [HR]: 0,49; intervalo de confianza [IC] del 95%, 0,41-0,58;  $p < 0,00001$ ), recurrencia con cáncer invasivo (HR: 0,50; IC del 95%, 0,32-0,76;  $p = 0,001$ ) y recurrencia como DCIS (HR: 0,61; IC del 95%, 0,39-0,95;  $p = 0,03$ ). Todos los grupos analizados tenían beneficio al asociar RT, incluso

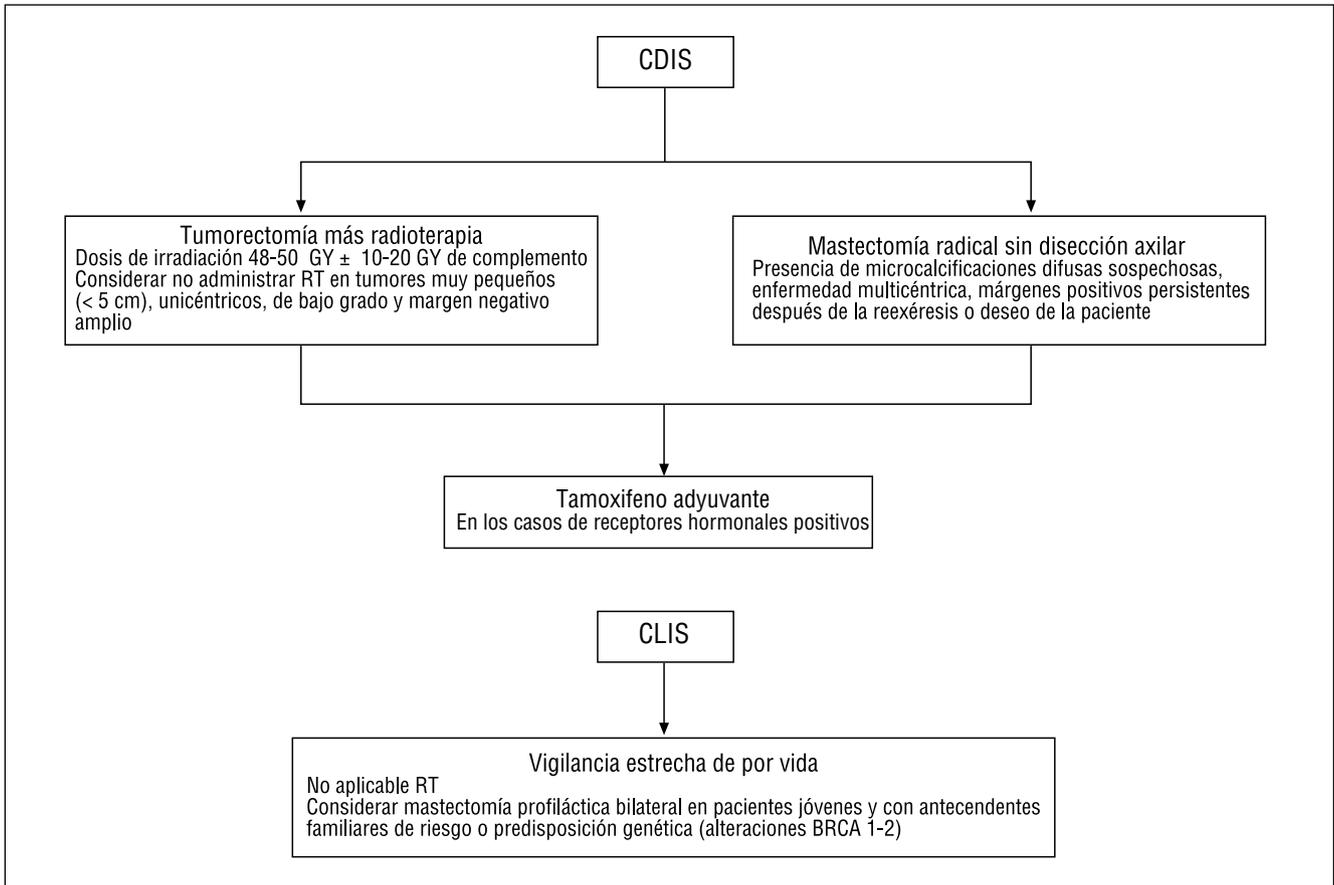


Figura 1 Papel de la radioterapia en las lesiones preinvasoras

en mujeres con márgenes negativos, bajo grado y tumores pequeños, con una reducción absoluta a 10 años del 18,0% (SE 5,5, 12,1 frente a 30,1%;  $p = 0,002$ ). A los 10 años de seguimiento, no se demostró efecto sobre la mortalidad por cáncer, mortalidad por otras causas distintas a cáncer de mama o la mortalidad global<sup>7</sup>. El NNT fue de 9 (9 mujeres reciben tratamiento con RT para prevenir una recidiva de mama ipsilateral). No hubo toxicidad significativa asociada al tratamiento.

### Enfermedad de Paget

El tratamiento será el de la enfermedad subyacente y si no se detecta ésta se puede realizar una exéresis en cuña del complejo areola-pezones y, posteriormente, recibirá RT para la consolidación del tratamiento local. Varios estudios ya han demostrado que la conservación de la mama con la RT es una opción oncológicamente segura (evidencia 2C) (guía SEGO 2011)<sup>8</sup>.

### Aspectos técnicos de la radioterapia en carcinoma ductal in situ (guía SEGO 2011) y revisión sistemática<sup>4,9</sup>

A. La RT está indicada en los casos de tratamiento conservador (evidencia 2A).

- B. Se debe irradiar toda la mama, dosis de 45-50 Gy de forma estándar<sup>4</sup>.
- C. No está demostrada la utilidad del tratamiento hipofraccionado. Actualmente en estudio (fase III del ensayo RTOG-1005) la comparación del tratamiento estándar con el hipofraccionado<sup>8,9</sup>.
- C. No hay suficiente información para recomendar o no la irradiación parcial (RP) de la mama. Se ha observado un riesgo de recurrencia a los 5 años del 0% en el grupo RP frente al 6,1% no RT en los casos de grado bajo/intermedio. Y el 5,3 frente al 15,5% en el grupo de alto grado. Actualmente está en fase III el ensayo NSABP-39<sup>8,9</sup>.
- D. Indicaciones de sobreimpresión (16-20 Gy)<sup>4,8,9</sup>:
  - Márgenes entre 1 y 10 mm en los que no se hace resección.
  - A valorar en pacientes < 40 años.
- E. Puede valorarse no administrar RT tras tratamiento conservador en CDIS con márgenes > 1 cm y > 60 años y tamaño tumoral < 1,5 cm e histología, buen pronóstico (evidencia 2B)<sup>4,8,9</sup>.

### Bibliografía

1. Fisher B, Digman J, Wolmark N, et al. Lumpectomy and radiation therapy for the treatment of intraductal breast cancer: findings

- from National Surgical Adjuvant Breast and Bowel Project B-17. *J Clin Oncol.* 1998;16:441-52.
2. Julien JP, Bijker N, Fentiman IS, et al. Radiotherapy in breastconserving treatment for ductal carcinoma in situ: first results of the EORTC randomized phase III trial 10853. EORTC Breast Cancer Cooperative Group and EORTC Radiotherapy Group. *Lancet.* 2000;355:528-33.
  3. Fisher B, Dignam J, Wolmark N, et al. Tamoxifen in treatment of intraductal breast cancer: National Surgical Adjuvant Breast and Bowel Project B-24 randomized controlled trial. *Lancet.* 1999;353:1993-2000.
  4. Herruzo Cabrera I, Pérez Gómez R. Papel de la radioterapia en el tratamiento del carcinoma in situ de mama. *Rev Senol Patol Mam.* 2009;22:60-4.
  5. Silverstein MJ. The University of Southern California/Van Nuys prognostic index for ductal carcinoma in situ of the breast. *Am J Surg.* 2003;186:337-43.
  6. Goodwin A, Parker S, Ghera D, Wilcken N. Radioterapia postoperatoria para el carcinoma ductal in situ de mama (Revision Cochrane traducida). Biblioteca Cochrane Plus 2009 Número 2. Oxford: Update Software Ltd. Disponible en: <http://www.update-software.com> (Traducida de The Cochrane Library, 2009 Issue 1 Art no. CD000563. Chichester, UK: John Wiley & Sons Ltd.).
  7. Early Breast Cancer Trialists' Collaborative Group (EBCTCG). Overview of the Randomized Trials of Radiotherapy in Ductal Carcinoma In Situ of the Breast. *J Natl Cancer Inst Monogr.* 2010;41:162-77.
  8. Oncoguía SEGO. Cáncer de Mama in situ. 2011.
  9. Amichetti M, Vidali C. Radiotherapy after conservative surgery in ductal carcinoma in situ of the breast: A review. *Int J Surg Oncol.* 2012.

## ¿Es necesario el tratamiento médico en las lesiones premalignas y preinvasoras?

Alfons Modolell Roig

*Instituto de Oncología Corachan, IDOC Centre Mèdic, Barcelona, España*

### Valoración del tamoxifeno adyuvante en carcinoma ductal no invasivo

Sólo hay 2 estudios importantes que hayan valorado el beneficio del tamoxifeno adyuvante al tratamiento locorregional (cirugía, radioterapia) del carcinoma ductal in situ (CDIS): el NSABP-B24<sup>1</sup> y el UK/ANZ<sup>2</sup>. Recientemente se ha publicado una valoración del B24 para receptores hormonales positivos<sup>3</sup>. El NSABP-B24 ha demostrado que el tamoxifeno adyuvante reduce las recidivas homolaterales y contralaterales en mujeres con CDIS tras la tumorectomía y radioterapia. El UK/ANZ detectó una mejoría significativa en el grupo tratado con tamoxifeno tras la tumorectomía.

La valoración del NSABP-B24 para receptores hormonales positivos ha demostrado una reducción significativa del cáncer de mama homolateral en las pacientes con CDIS y receptores hormonales positivos. El tamoxifeno reduce el cáncer de mama contralateral en las pacientes con receptores hormonales positivos y negativos, como era de esperar por los estudios de quimioprevención. En las pacientes con receptores hormonales negativos, no se detectó ninguna reducción del cáncer de mama homolateral, quizás explicable porque el tamoxifeno debe unirse a un RE funcional para ejercer su efecto beneficioso en células tumorales residuales y preexistentes.

Un análisis de la SEER detectó que en el año 2000 un 35,3% de pacientes con CDIS eran tratadas con tamoxifeno, pero que su prescripción bajó al 20% en 2005. Por tanto, los resultados del NSABP-B24 y UK/ANZ fueron acogidos con un entusiasmo relativo por la comunidad científica, ya que si

bien la reducción del riesgo es significativa estadísticamente, la diferencia absoluta entre los diferentes brazos es sólo del 5,2% en el NSABP-B24.

Por otro lado, el riesgo de muerte por CDIS es extraordinariamente bajo tras el tratamiento locorregional exclusivo y el tamoxifeno no aporta nada respecto a la supervivencia global. Algunos prescriptores también consideran los posibles efectos secundarios del tratamiento antiestrogénico con tamoxifeno y optan discutir con las pacientes su administración.

Es llamativo el estudio retrospectivo del NSABP-B24, limitado a las mujeres con CDIS y receptores hormonales positivos. En este grupo de pacientes la reducción absoluta de episodios mamarios es del 11%, comparado con el 5,2% en el grupo total de pacientes no seleccionadas por receptores, con lo que vamos redefiniendo ya el subgrupo de pacientes que se puede beneficiar del tratamiento, por ejemplo las mujeres premenopáusicas afectas de un CDIS tratadas con tumorectomía y radioterapia, y portadoras de receptores estrogénicos positivos, sin descartar otros grupos de pacientes que también pueden beneficiarse del tamoxifeno adyuvante.

### Inhibidores de la aromatasas en adyuvancia hormonal del carcinoma ductal no invasivo

Actualmente están en curso 2 estudios que evalúan la eficacia del anastrozol adyuvante (NSABP-B35 y IBIS-II) y un estudio con exemestano (MAP-3).

## Hormonoterapia neoadyuvante en carcinoma ductal no invasivo

Está en curso un estudio piloto en 40 mujeres posmenopáusicas diagnosticadas de CDIS con RE y/o RPg positivos, y aleatorizadas a recibir tamoxifeno frente a letrozol durante 3 meses previos a la cirugía.

## Estudios en carcinoma ductal no invasivo-HER2 positivos

El oncogén *HER2* se expresa en el 22% de CMI y el 56% en el CDIS. Dados los excelentes resultados del tratamiento con el anticuerpo monoclonal trastuzumab (herceptina®), tanto en la enfermedad metastásica como en adyuvancia y neoadyuvancia del CMI, se están desarrollando estudios similares al CDIS con trastuzumab adyuvante (NSABP-B43), trastuzumab neoadyuvante (MDACC) y lapatinib neoadyuvante (Baylor CM).

## Estudios en carcinoma ductal no invasivo dirigidos a otras dianas terapéuticas

Están en curso 2 estudios para valorar la eficacia de los inhibidores de la COX-2 y del ácido retinoico.

## Conclusiones

- El tratamiento sistémico con tamoxifeno adyuvante reduce la presentación de cánceres de mama homolaterales y contralaterales en mujeres intervenidas quirúrgicamente de CDIS. Ha sido el único fármaco aprobado por la FDA para esta indicación.
- Varios estudios actuales están evaluando la eficacia de otras manipulaciones hormonales, tanto en adyuvancia como en neoadyuvancia.

- Los inhibidores de la aromatasa están destinados a ser empleados en el tratamiento hormonal adyuvante de las mujeres posmenopáusicas.
- Es importante determinar los receptores hormonales de estrógenos y progesterona antes de prescribir un tratamiento hormonal adyuvante.
- No está aún bien definida la utilidad de los inhibidores del *HER2* (trastuzumab y lapatinib) en el tratamiento adyuvante y neoadyuvante del CDIS.
- No está aún bien definida la utilidad de otras terapias diana (COX-2, ácido transretinoico) en el CDIS.
- Los nuevos perfiles genéticos (*oncotype CDIS*) quizás podrán ayudarnos en seleccionar a las pacientes con más riesgo y candidatas a recibir tratamiento adyuvante.
- Los RE están presentes en el 100% de las hiperplasias ductales atípicas, por lo que la quimiopreención hormonal con tamoxifeno o inhibidores de la aromatasa puede contemplarse en este grupo de pacientes.
- El tratamiento adyuvante del CDIS está en plena evolución<sup>4</sup>, siendo necesarias una cuidadosa valoración médica y una correcta explicación a la paciente de los beneficios y riesgos de éste. En los próximos años podremos “personalizar” aún más la estrategia terapéutica y adaptarla a las singularidades biológicas y moleculares de cada tumor.

## Bibliografía

1. Fisher B, Digman J, Wolkmark 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.
2. Cuncins-Hearn A, Boulton M, Babidge W, et al. National breast cancer audit: ductal carcinoma in situ management in Australia and New Zealand. *ANZ J Surg*. 2007;77:64-8.
3. Allred DC, Anderson SJ, Paik S, et al. Adjuvant tamoxifen reduces subsequent breast cancer in women with estrogen receptor-positive ductal carcinoma in situ: a study based on NSABP protocol B-24. *J Clin Oncol*. 2012;30:1268-73.
4. Morrow M. Refining the use of endocrine therapy for ductal carcinoma in situ. *J Clin Oncol*. 2012;30:1249-51.