

## 1.3 CARCINOMA IN SITU DE MAMA

### Objetivos



Conocer los métodos diagnósticos adecuados en el CDIS así como las indicaciones de tratamiento tanto quirúrgico, radioterápico como de tratamiento endocrino.



Conocer el perfil de toxicidad de los tratamientos disponibles.



Saber indicar un tratamiento u otro en función de las características de la enfermedad y del paciente.

## Diagnóstico

El carcinoma in situ (CIS) de la mama representa un grupo heterogéneo de lesiones neoplásicas confinadas a los conductos (CDIS) y lóbulos de la mama (CLIS) que difieren en apariencia histológica y potencial biológico. El diagnóstico ha aumentado drásticamente desde la introducción de la mamografía de screening en cáncer de mama.

### Diagnóstico por imagen

#### Mamografía

El 90% de las pacientes con carcinoma ductal in situ (CDIS) tienen microcalcificaciones sospechosas en la mamografía, siendo mucho menos frecuente el diagnóstico a partir de una lesión mamaria palpable o de alteraciones clínicas del tejido mamario. La mamografía debe ser bilateral y ampliada en la zona de las microcalcificaciones para valorar bien la extensión y la morfología de las mismas. Las microcalcificaciones pleomórficas son muy sugestivas de CDIS de alto grado nuclear.

La mamografía digital parece ser más potente en detectar microcalcificaciones y por tanto aumenta el número de casos de CDIS diagnosticados.

La mamografía normalmente infraestima la extensión del CDIS y el número de focos en la enfermedad multifocal. Las lesiones de alto grado tienden a ser continuas pero hasta la mitad de las lesiones de bajo/intermedio grado son multifocales, con gaps de hasta 1 cm entre los focos.

#### Resonancia magnética (RM)

No está indicada de rutina en el estudio de un CDIS pero es de utilidad para determinar la extensión de la enfermedad así como para identificar la multicentralidad y/o la enfermedad sincrónica contralateral. Es una técnica altamente sensible pero poco específica. Falla en detectar focos mamográficos ocultos de CDIS (Falsos Negativos).

La estimación del tamaño de la lesión por RM se correlaciona moderadamente bien con la evaluación patológica. Si los hallazgos de la RM son heterogéneos, hasta en un 25% de los casos se sobreestima el tamaño.

La RM no parece mejor que la mamografía para distinguir CDIS de lesiones benignas tales como hiperplasia ductal atípica o para distinguir áreas de microinvasión. Las técnicas de RM con espectroscopia y la RM dinámica parecen mejorar el diagnóstico diferencial.

#### Tomosíntesis digital o mamografía tridimensional

No aumenta la detección de CDIS.

## Diagnóstico patológico

El diagnóstico debe ser confirmado por biopsia mamaria. Normalmente se diagnostica tras lesión sospechosa en la mamografía, la mayoría de la veces sin clínica asociada.

El diagnóstico del carcinoma ductal in situ (CDIS) es patológico y se caracteriza por la proliferación de células neoplásicas epiteliales dentro de los conductos mamarios sin invasión al estroma en el examen microscópico. Se categoriza en función del tamaño tumoral, el grado nuclear, la presencia o no de comedonecrosis y el patrón arquitectural.

Una lesión sospechosa detectada por mamografía puede ser biopsiada por biopsia con aguja gruesa (BAG) o por biopsia excisional dependiendo de las limitaciones del procedimiento estereotáxico. La punción aspiración por aguja fina (PAAF) es inadecuada para distinguir entre enfermedad in situ e invasiva, así que no está recomendada.

La mayoría de las pacientes con microcalcificaciones sospechosas en la mamografía son candidatas a una biopsia estereotáxica para la localización de dichas microcalcificaciones, siempre que el grosor de la mama en la compresión sea adecuado, la lesión no sea muy posterior y la paciente se pueda colocar en prono. La BAG guiada por eco se realizará en lesión palpable o no pero visible por eco y no solo en mamografía.

Aproximadamente entre el 10-25% de las biopsias compatibles con hiperplasia ductal atípica serán clasificadas como carcinoma in situ o invasivo tras la cirugía. Las biopsias asistidas por vacío (BAV) obtienen mayor volumen de tejido por lo que tienen menor tasa de falsos negativos comparado con las biopsias no asistidas por vacío.

### Carcinoma lobular in situ

Es una lesión no invasiva diferente del CDIS desde el punto de vista morfológico, biológico y anatómico y que representa un hallazgo incidental la mayoría de los casos. No requiere tratamiento adyuvante dado que no es una entidad oncológica.

### Estadificación TNM

De acuerdo con el TNM Staging System developed and maintained by the American Joint Committee on Cancer (AJCC) y el International Union for Cancer Control (UICC), el CDIS se denomina como Tis (DCIS) y estadio 0, y está confinado a los conductos mamarios (TisN0M0).

## Tratamiento local (cirugía y RT)

Los pacientes diagnosticados de CDIS deben someterse a tratamiento quirúrgico.

### Cirugía conservadora (CC)

También llamada lumpectomía, mastectomía parcial o excisión amplia. La mayoría de veces deber llevar asociada de forma adyuvante la radioterapia.

La mastectomía alcanza excelentes cifras de supervivencia a largo plazo con tasas de recidiva local en torno al 1% pero es un tratamiento más agresivo para la mayoría de las mujeres. La CC se asocia a mayores tasas de recidiva local pero es menos agresiva.

Hay que tener en cuenta la preferencia de la paciente en todo momento.

#### ■ Criterios para CC :

##### Enfermedad unifocal o multifocal

Es decir, dos o más focos limitados a un cuadrante. La enfermedad multicéntrica, es decir, uno o varios focos que afectan más de un cuadrante, en la mayoría de los casos es una contraindicación para CC.

##### Resección cosméticamente aceptable

Tamaño tumoral en relación al tamaño de la mama.

##### Márgenes quirúrgicos libres

En el caso de CDIS conseguir un margen amplio puede ser complicado si la lesión está cerca de la piel o del músculo pectoral, por tanto 2 mm o más se considera margen negativo, menor de 2 mm es próximo y en la tinta china es positivo según el reciente consenso de la SSO, ASTRO y ASCO

## Mastectomía

### ■ Criterios para mastectomía :

La mastectomía se considera curativa hasta en el 98% de los pacientes con CDIS. Las recurrencias suelen tener que ver con márgenes quirúrgicos inapropiados o focos de carcinoma invasivo ocultos.

Las pacientes son candidatas a reconstrucción mamaria inmediata y deben someterse a BSGC. Tras la mastectomía el drenaje linfático de la mama se altera y se hace muy difícil realizar una BSGC en un segundo tiempo en el caso de que en la pieza de la mastectomía se encuentre algún foco de invasión tumoral.

Las pacientes que requieren mastectomía porque el tamaño tumoral es grande, tienen mayor probabilidad de tener algún foco invasivo en comparación con las pacientes que se someten a CC por tener un tamaño tumoral menor.

Las mujeres con CDIS tienen un ligero aumento del riesgo de desarrollar un CDIS o ca invasivo en la mama contralateral, pero la mastectomía contralateral profiláctica no tiene beneficio en la supervivencia.

La RT postmastectomía está indicada en el caso de márgenes quirúrgicos afectados tras la mastectomía sin posibilidad de ampliarlos.

## Radioterapia (RT)

La RT tras la CC reduce el riesgo de recidiva local tanto en forma de CDIS como en forma de carcinoma invasivo. Los 4 grandes ensayos aleatorizados (NSABP B-17, EORTC 10853, UK/ANZ DCIS y SweDCIS trial) que recogen 3925 pacientes que comparan la CC sólo frente a la CC más RT demuestran una reducción del riesgo de recidiva local (RL) in situ o invasiva del 51% en todos los subgrupos.

El CDIS presenta un muy bajo riesgo de diseminación metastásica, pero hay que tener en cuenta que hasta la mitad de las RL son en forma de carcinoma invasivo y de éstas el 15-20% desarrollarán metástasis a los 8 años (Solin 2001), implicando una potencial reducción de la supervivencia.

En los casos en los que el riesgo de RL es bajo el beneficio del tratamiento adyuvante con RT es menor, pero no inexistente. Hoy en día no podemos predecir qué casos no van a recidivar sin RT. Por tanto, de momento, la decisión de tratamiento adyuvante con RT debe ser tomada de forma individualizada junto con la paciente balanceando el beneficio y el riesgo de cada caso.

La toxicidad tanto aguda como crónica de la RT actual es baja como se demuestra en la misma revisión Cochrane. La toxicidad aguda se refiere a toxicidad dérmica consistente

en eritema, prurito y edema de la mama, toxicidad pulmonar en forma de neumonitis o toxicidad cardiaca. Las técnicas actuales de RT han mejorado mucho la dosis en órganos de riesgo y por tanto las complicaciones a largo plazo.

La RT reduce la RL pero no influye en la supervivencia global (SG). La revisión sistemática de Goodwin de 2013 muestra que la adición de RT a la CC redujo el riesgo de cualquier evento en la mama ipsilateral, con un número necesario a tratar (NNT) de 9 para prevenir 1 RL.

El estudio NSABP B-17 publicado en 2011 muestra, a los 15 años de seguimiento, una disminución de la RL en forma de carcinoma invasivo en el grupo de CC y RT (8.9 versus 19.4 %), sin cambios en la SG.

El estudio de la RTOG 9804 analizó el beneficio de la RT vs observación tras CC en 636 pacientes con CDIS de bajo riesgo (grado 1-2, márgenes quirúrgicos >3 mm, tamaño menor o igual a 2.5 cm). Tras una mediana de seguimiento de 7 años, la RL fue baja pero significativamente menor en el grupo de RT (0.9% vs 6.7%).

### ■ Esquemas de RT :

El tratamiento estándar es irradiar toda la mama afecta en 5 semanas a fraccionamiento convencional (200cGy/fracc). Los esquemas de hipofraccionamiento, es decir, menor número de sesiones totales y mayor dosis por fracción, (265cGy/fracc) no se han demostrado inferiores.

La adición de un boost o sobreimpresión sobre lecho quirúrgico, es decir, aumentar la dosis en el lecho, depende de si los márgenes quirúrgicos son próximos, del grado nuclear del CDIS, del tamaño tumoral y de la edad de la paciente y se extrapolan de los datos de los ensayos aleatorizados de la EORTC sobre boost en carcinoma invasivo, en los que se aumenta el control local con la adición de un boost.

Si el inicio de la RT se alarga mas allá de 12 semanas aumenta el riesgo de RL ipsilateral, recomendándose el inicio en las 8 semanas tras la cirugía.

Se puede considerar la irradiación parcial de la mama en algunos casos seleccionados de CDIS que cumplan los siguiente criterios: mujeres mayores de 50 años, CDIS detectado en mamografía de screening, grado nuclear bajo a intermedio,  $\leq 2.5$  cm y resección con márgenes a  $\geq 3$  mm.

### **Oncotype DX DCIS**

El análisis de la expresión de 12 genes, llamado Oncotype DX DCIS Score, cuantifica el riesgo de RL ipsilateral en forma de ca in situ o ca invasivo en mujeres tratadas con CC

sin RT. Solin y colaboradores evaluaron de manera prospectiva 327 pacientes con DCIS que participaron en el ensayo ECOG E5194, encontrando que la cohorte de bajo riesgo de DCIS presentaba a los 10 años un riesgo de recidiva del 11% sin RT. Más tarde estos datos se confirmaron en un estudio de cohortes con 718 pts tratados con CC sola y mediana de seguimiento de 9.6 años. Identificó 3 cohortes de pts (bajo, intermedio y alto riesgo) con resultado de RL a los 10 años de 12.7%, 22% y 28% respectivamente tras CC sola.

Aunque es una herramienta pensada para evitar sobretratamientos y buscar pacientes de bajo riesgo para omitir el tratamiento con RT, el 11% de RL sin RT en el grupo de bajo riesgo a los 10 años parece una cifra no demasiado asumible.

### **Tratamiento sistémico (indicación y alternativas terapéuticas)**

El papel del tratamiento sistémico en el CDIS es reducir el riesgo de recidiva en la mama ipsilateral y contralateral. Dado el bajo riesgo de esta enfermedad de dar lugar a metástasis a distancia, la quimioterapia no está indicada.

La terapia endocrina se le ofrece a las pacientes con CDIS con receptores hormonales positivos.

No hay indicación de terapia anti-Her 2 en el CDIS. Comparado con el carcinoma invasivo, el CDIS expresa más frecuentemente la proteína HER-2, pero no se ha demostrado que el tratamiento aporte algo en esta entidad.

Aproximadamente entre el 50-75% de los CDIS tienen receptores estrogénicos (RE) y/o receptores de progesterona (RP).

Para mujeres con CDIS con RE positivos, que no se someten a mastectomía bilateral, se recomienda tamoxifeno o anastrozol (inhibidor de aromatasa) para disminuir la recidiva local pero sin impacto en la SG. Para CDIS, RE negativo, no se recomienda el tratamiento endocrino.

En el caso del tratamiento con tamoxifeno 20 mg/24h se extiende por 5 años y debe explicarse al paciente las potenciales complicaciones tales como el cáncer de endometrio y los fenómenos tromboembólicos. Se debe evitar en pacientes con historia de TVP o alteraciones proliferativas del endometrio.

Para pacientes tratadas con CC (con/sin RT) con CDIS RE positivo, la adición de tamoxifeno reduce el riesgo de RL en la mama ipsilateral y contralateral aproximadamente un 30% a los 10 y 15 años, como ilustra el análisis de dos ensayos aleatorizados (NSABP B-24 y UK/ANZDCIS) que incluye 3375 pts.

El anastrozol 1 mg/24h durante 5 años es una alternativa en mujeres postmenopáusicas con CDIS con RE positivos. Así lo demuestra el NRG Oncology/NSABP B-35 trial con 3100 pts. Con una mediana de seguimiento de 9 años, el anastrozol frente al TAM redujo significativamente más eventos en la mama en mujeres de menos de 60 años sin efecto en la SG. El grupo de TAM tuvo más cáncer de endometrio pero la diferencia no fue significativa (17 casos vs 8). Las artralgias fueron más severas en el grupo de anastrozol. El estudio IBIS -II (DCIS) también aleatorizado, doble ciego muestra las mismas conclusiones que el NSABP B-35.

Los efectos secundarios tienen que ver con la pérdida de la densidad mineral ósea, riesgo de fracturas y riesgo cardiovascular. Se debe discutir con la paciente el perfil de toxicidad.



## Bibliografía

- 1 Kropcho LC, (2012). Preoperative breast MRI in the surgical treatment of ductal carcinoma in situ. *Breast J* 2012; 18:151.
- 2 Bae MS, (2013). Patient age and tumor size determine the cancer yield of preoperative bilateral breast MRI in women with ductal carcinoma in situ. *AJR Am J Roentgenol* 2013; 201:684.
- 3 National Institutes of Health State-of-the-Science Conference Statement: Diagnosis and Management of Ductal Carcinoma In Situ (DCIS) (Accessed on April 05, 2012)
- 4 Grace L. Smith, (2016). Toward minimizing overtreatment and undertreatment of ductal carcinoma in situ in the United States. *Journal of Clinical Oncology* 2016. Editorial.
- 5 Darby (2011). Early Breast Cancer Trialists Collaborative Group (EBCTCG): Effect of radiotherapy after breast-conserving surgery on 10-year recurrence and 15 -year breast cancer death: Meta-analysis of individual patient data for 10801 women in 17 randomised trials. *Lancet* 378: 1707-1716, 2011.
- 6 Goodwin A (2013). Post-operative radiotherapy for ductal carcinoma in situ of the breast (Review)
- 7 Meena S et al (2017). Association of radiotherapy boost for ductal carcinoma in situ with local control after whole breast radiotherapy. *Jama Oncology* 2017.
- 8 Kevin S (2013). Lumectomy plus tamoxifen with or without irradiation in women age 70 years or older with early breast cancer: long-term follow up of CALGB 9343. *Journal of Clinical Oncology* (2013), volume 31, num 19 2382-2387.
- 9 Ian H Kunkler (2015). Breast-conserving surgery with or without irradiation in women aged 65 years or older with early breast cancer (PRIME II): a randomised controlled trial. *Lancet Oncol* 2015; 16:266-73.
- 10 Richard G Margolese (2016). Anastrozole versus tamoxifen in postmenopausal women with ductal carcinoma in situ undergoing lumpectomy plus radiotherapy (NSABP B-35): a randomised, double-blind, phase 3 clinical trial. *Lancet* 2016; 387: 849-56.
- 11 Monica Morrow (2016). 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. *Journal of Clinical Oncology* 2016. ASCO Special Article.
- 12 Matteo Lazzeroni (2017). Adjuvant therapy in patients with ductal carcinoma in situ of the breast: The Pandora's box. *Cancer Treatment Reviews* 55 (2017)1-9.
- 13 K-J. Winzer (2010). Radiation Therapy and tamoxifen after breast-conserving surgery: updated results of 2x2 randomised clinical trial in patients with low risk of recurrence. *European Journal of Cancer* 46 (2010): 95-101.
- 14 John F Forbes (2016). 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; 387:866-73.
- 15 Beryl McCormick (2015). RTOG 9804: A prospective Randomized Trial for Good-Risk Ductal Carcinoma in situ comparing radiotherapy with observation. *Journal of Clinical Oncology* 2015, volumen 33, number 7: 709-15.
- 16 Candace Correa (2016). Accelerated Partial Breast Irradiation: Executive summary for the update of an ASTRO Evidence-Based Consensus Statement. *Practical Radiation Oncology* 2016, Volume 7, Issue 2, Pages 73–79.
- 17 Up To Date: <https://www.uptodate.com/home>