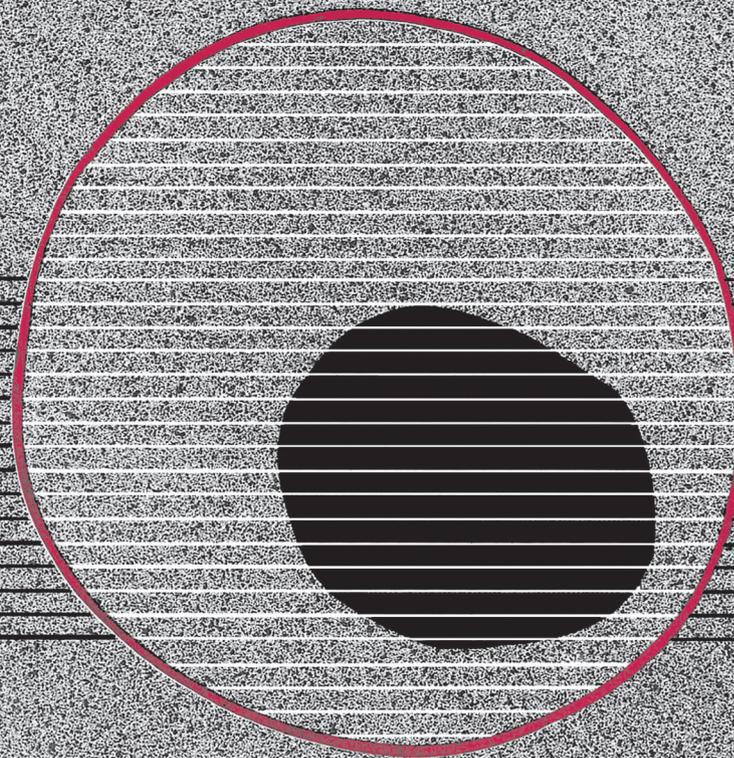


revisiones en

# CANCER

## CARCINOMA *IN SITU* DE MAMA

VOL. 28, NUM. 6, 2014



revisiones en

# CANCER

**Director:**

Prof. Dr. E. Díaz-Rubio (Madrid)

**Redactor Jefe:**

Dr. J. A. García Sáenz (Madrid)

**Consejo Editorial:**

Prof. E. Aranda (Córdoba)	Dr. E. Lizón Giner (Alicante)
Dr. F. Cabanillas (Houston, EE.UU.)	Dr. J. J. López López (Barcelona)
Dr. P. Correa (New Orleans, EE.UU.)	Dr. M. Markman (Nueva York, EE.UU.)
Dr. H. Cortés-Funes (Madrid)	Prof. A. Matilla (Málaga)
Prof. J. Cruz Hernández (Salamanca)	Dr. J. A. Moreno Nogueira (Sevilla)
Dr. A. Duque Amusco (Sevilla)	Dr. E. Murillo Capitán (Sevilla)
Prof. D. Espinós (Madrid)	Dr. S. Paulovsky (Buenos Aires, Argentina)
Prof. J. Estapé (Barcelona)	Dr. R. Pérez Carrión (Madrid)
Dr. J. M. Fernández Rañada (Madrid)	Dr. G. Pérez Manga (Madrid)
Prof. J. García-Conde Bru (Valencia)	Prof. R. Rosell Costa (Barcelona)
Prof. M. González Barón (Madrid)	Dr. A. Subías (Barcelona)
Dr. C. Herránz Fernández (Valencia)	Prof. T. Taguchi (Osaka, Japón)
Prof. G. N. Hortobagyi (Houston, EE.UU.)	Dr. J. Vicente Fernández (Madrid)
Prof. J. Klastersky (Bruselas, Bélgica)	Dr. P. Viladiú Quemada (Gerona)
Dr. E. Lanzós González (Madrid)	Dr. A. Villar Grimalt (Valencia)
Dr. E. Lasalvia (Montevideo, Uruguay)	Dr. J. Wils (Roermond, Holanda)
Dr. M. de Lena (Bari, Italia)	

© Copyright 2014. ARÁN EDICIONES, S.L.

Reservados todos los derechos. Ninguna parte de esta publicación puede ser reproducida, transmitida en ninguna forma o medio alguno, electrónico o mecánico, incluyendo fotocopias, grabaciones o cualquier sistema de recuperación de almacenaje de información, sin la autorización por escrito del titular del Copyright.

La Editorial declina toda responsabilidad sobre el contenido de los artículos que aparezcan en esta publicación.

REVISIONES EN CÁNCER se distribuye exclusivamente entre los profesionales de la Medicina.  
Publicación bimestral.

Publicación autorizada por el Ministerio de Sanidad como Soporte Válido, Ref. SVP. Núm. 568. ISSN 0213-8573.  
Depósito Legal: M-19548-1987.

ARÁN EDICIONES, S.L.

28006 MADRID - Castelló, 128, 1.º - Telf.: 91 782 00 30 - Fax: 91 561 57 87

Departamento de Suscripciones: Telf. 91 782 00 34 - e-mail: suscripc@grupoaran.com

Departamento de Editorial: Telf. 91 782 00 35 - e-mail: edita@grupoaran.com

<http://www.grupoaran.com>



revisiones en

---

# CANCER

## SUMARIO

**VOL. 28**

**NÚM. 6**

Epidemiología del carcinoma ductal <i>in situ</i> de mama G. Steinberg, S. Fernández-Prada, I. Zapardiel	227
Papel de las plataformas génicas en el carcinoma ductal <i>in situ</i> de mama F.J. García Verdejo, N. Luque Caro, T. Díaz Redondo, P. Sánchez-Rovira	234
Estado actual del papel de la radioterapia en carcinoma ductal <i>in situ</i> F.J. Andreu Martínez, M.A. Berenguer Francés, A.M. Lafaurie Acevedo, V. Tormo Ferrero	243
Tratamiento médico tras un carcinoma ductal <i>in situ</i> de mama I. Álvarez López	252

revisiones en

---

# CANCER

## SUMMARY

**VOL. 28**

**No. 6**

- Epidemiology of breast ductal carcinoma *in situ*  
G. Steinberg, S. Fernández-Prada, I. Zapardiel 227
- The role of genomic platforms in breast ductal carcinoma  
*in situ*  
F.J. García Verdejo, N. Luque Caro, T. Díaz Redondo,  
P. Sánchez-Rovira 234
- Current status of the role of radiotherapy in ductal carcinoma  
*in situ*  
F.J. Andreu Martínez, M.A. Berenguer Francés,  
A.M. Lafaurie Acevedo, V. Tormo Ferrero 243
- Medical treatment of ductal carcinoma *in situ* of the breast  
I. Álvarez López 252

# Epidemiología del carcinoma ductal *in situ* de mama

G. STEINBERG, S. FERNÁNDEZ-PRADA, I. ZAPARDIEL

Unidad de Ginecología Oncológica. Hospital Universitario La Paz, Madrid

## RESUMEN

El diagnóstico de carcinoma ductal *in situ* mamario se ha incrementado desde los años 80 con la introducción del *screening* de cáncer de mama mediante mamografía. Muchas lesiones no palpables que se diagnostican con este método resultan en carcinoma ductal *in situ*.

El cáncer de mama es la primera causa de cáncer en las mujeres y la primera causa de mortalidad. El carcinoma ductal *in situ* mamario constituye alrededor de un 30 % de todos los diagnósticos de cáncer de mama, con una tasa de mortalidad muy baja y excelente pronóstico. Se cree que pueden ser lesiones precursoras de cáncer invasivo y es por esto que comparten factores de riesgo.

Entre ellos los que más se relacionan con carcinoma ductal *in situ* son edad menor de 50 años, antecedentes familiares, antecedentes de enfermedad benigna de la mama, terapia hormonal sustitutiva, radioterapia y densidad mamaria. Del resto de factores (como la paridad, anticoncepción hormonal, la edad de la menarquia, edad de la menopausia, consumo de alcohol, obesidad, tabaco...) no hay suficiente evidencia que los relacione como factores de riesgo de esta entidad.

**PALABRAS CLAVE:** Cáncer de mama. Carcinoma ductal *in situ*. Epidemiología. Factores de riesgo.

## ABSTRACT

*Ductal carcinoma in situ is a relatively common diagnosis among women undergoing screening mammography since the 80ths. Non symptomatic lesions diagnosed by this method results in ductal carcinoma in situ.*

*Breast cancer is the first cause of cancer in woman, is also the first cause of dead. Ductal carcinoma in situ accounts for the 30 % of all cases of breast cancer, the mortality rate is very low. It has been described as a precursor of invasive lesions and that explains why they share the same risks factors.*

*Among these risk factors, young age < 50 years, family history, previous diagnosis of benign diseases, hormone replacement therapy, are the most, mammary density, radiotherapy treatment, are more related to ductal carcinoma in situ. The rest of them such as parity, hormonal anticonception, age of menarche, age of menopause, alcohol consumption, smoke and obesity has a less strong relation with ductal carcinoma in situ.*

**KEY WORDS:** Breast cancer. Ductal in situ carcinoma. Epidemiology. Risk factors.

## INTRODUCCIÓN

Dada la amplia utilización de métodos de *screening* para el diagnóstico precoz de cáncer de mama (CM) desde los años 80, su incidencia ha ido en aumento. Durante este periodo, diagnósticos como el de carcinoma *in situ* que previamente era infrecuente ha sufrido también un importante incremento.

A pesar de que las características epidemiológicas del carcinoma ductal *in situ* mamario (CDIS) no están completamente estudiadas, parece haber un aumento de la probabilidad de progresión a carcinoma infiltrante si el primero no es correctamente tratado. Es por ello que es posible que estas dos entidades compartan algunos o todos los factores riesgo, siendo la exposición prolongada a estrógenos lo que puede estar más fuertemente asociado a la enfermedad invasiva.

## INCIDENCIA, PREVALENCIA Y MORTALIDAD

En los últimos datos publicados por el GLOBOCAN en el año 2012 la incidencia de todos los cánceres en mujeres en España ha aumentado con respecto a las tasas mundiales, pero permanece por debajo de los países más desarrollados. La mayor incidencia, mortalidad y prevalencia a los 5 años es para el cáncer de mama (29 %, 15,5 % y 40,8 %, respectivamente) (1).

La tasa de incidencia es de 100 por cada 100.000 mujeres y por año (2). La tasa sigue siendo baja antes de los 30 años, pero aumenta hasta los 60-69 años, edad en la que sobrepasa los 320 casos por 100.000 mujeres al año. Los niveles disminuyen ligeramente pasados los 85 años (245 casos por 100.000). El número de nuevos casos se ha duplicado en 20 años, pasando de 22.211 casos en 1980 a 41.845 casos en 2000.

Actualmente el carcinoma ductal *in situ* representa entre un 12 a un 27 % de los diagnósticos de cáncer mama realizados en pacientes sometidas a *screening* habitual en España (3).

Los datos estadísticos de nuestro país en el periodo comprendido entre 1980-2004, muestran un aumento de los casos de cáncer de mama diagnosticados entre 1980-1990 en las pacientes > 45 años y posteriormente una disminución de los mismos a partir del año 2001. En el grupo de mujeres < 45 años la incidencia continúa en aumento (4). Esta diferencia de tendencias en ambos grupos puede deberse a la implementación de métodos de *screening* para el diagnóstico precoz en el primer grupo, y en el segundo, en cambio, a un incremento factores de riesgo como disminución de la tasa de embarazos y lactancia materna, cambios en el estilo de vida como sedentarismo y consumo de alcohol (5).

No existen datos específicos de mortalidad causada por CDIS, pero en un estudio realizado en EE. UU., describieron que entre los años 1978-1983 la mortalidad a 5 años fue de 1,5 % y a 10 años de 3,4 %. Entre las mujeres diagnosticadas entre 1984-1989 la mortalidad a los 5 años fue de 0,7 % y 1,9 % a los 10 años (6).

## FACTORES DE RIESGO

### EDAD

La edad en la que el cáncer de mama presenta un mayor riesgo está comprendida entre los 30-70 años. Después de los 80 años esta curva que va en aumento tiende a decrecer. La edad media del diagnóstico de cáncer de mama es a los 61 años (7).

La introducción de los métodos de *screening* a partir de la década de los 80 ha permitido un incremento en la incidencia del diagnóstico de cáncer de mama *in situ*, y a su vez una diferenciación en los rangos de edad y subtipo histológico. Así para CDIS no comedo-necrosis la incidencia en los últimos años está aumentando en el grupo

de pacientes mayores de 50 años, mientras que para el CDIS está disminuyendo en pacientes < 60 años (8).

### MENARQUIA

Clásicamente la edad temprana la menarquia se ha asociado a un mayor riesgo de padecer cáncer de mama, aparentemente por una exposición más temprana a estrógenos, pero diferentes estudios observacionales no han encontrado relación alguna.

Algunos autores plantean que la edad temprana de la menarquia está relacionada con mayor número de ciclos anovulatorios, y por ende estarían mayor tiempo expuestas al efecto estrogénico sin compensación al efecto de la progesterona. Pero, en contraposición, otros investigadores han encontrado que en las pacientes con ciclos anovulatorios el riesgo de cáncer de mama es menor (9).

En relación con el carcinoma *in situ*, hay estudios que encuentran que esta relación modesta con la edad temprana de la menarquia no se ve asociada a mayor riesgo de CDIS (10).

### MENOPAUSIA

La edad tardía de la menopausia también parece estar asociada con un aumento del riesgo de padecer cáncer de mama, pero al igual que la edad temprana esta relación no parece ser significativa.

Al comparar mujeres de la misma edad se observa un riesgo relativo (RR) de 1,4 para las pacientes que siguen con la regla en comparación con aquellas que ya no la tienen. Esto sugiere que los tumores subclínicos preexistentes tienen un crecimiento acelerado cuando están expuestos a niveles de hormonas ováricas premenopáusicas (11).

En estudios donde se evalúa el efecto de la castración quirúrgica antes de los 40 años como prevención se observa que, en comparación con las pacientes con edad de la menopausia entre los 50-54 años, se detecta una disminución del 50 % del riesgo y que además este factor se alarga hasta 30 años después de la ovariectomía (12).

Kabat y cols., en un estudio de cohortes, encontraron que en pacientes diagnosticadas de CDIS la edad de la menopausia mayor a los 55 años representaba un factor de riesgo estadísticamente significativo frente a las pacientes con menopausia entre los 45-54 años (13).

### PRIMER EMBARAZO Y PARIDAD

En este apartado debemos hacer una diferenciación entre los casos de pacientes con antecedentes familiares o genéticos confirmados y las que no.

En el primer caso la edad temprana del primer embarazo y el mayor número de partos a término no parece ser un factor protector, sino lo contrario. En estudios

realizados donde comparan pacientes con carcinoma de mama bilateral premenopáusicas, en las que se sospecha un alto componente genético, comparadas con controles, observaron que las nulíparas y en los embarazos tardíos se asociaban con menor riesgo de presentar cáncer (14).

En los casos de las pacientes con mutaciones confirmadas de los genes BRCA 1 y BRCA 2 el embarazo se asocia con aumento del riesgo de padecer CM (15).

Por otro lado en las pacientes en las que no se sospecha un componente hereditario la edad temprana del primer embarazo a término (antes de los 20 años) y el mayor número de embarazos a término (por encima de 4) actúa como un papel protector. Esto podría deberse a que el embarazo produce una diferenciación en la glándula mamaria que la protege de factores carcinogénicos (16).

En algunas series se ha descrito un aumento de la incidencia de cáncer de mama tras el embarazo, pero esto podría deberse al efecto hormonal sobre las lesiones previamente existentes pero no diagnosticadas (17).

En cuanto al carcinoma *in situ* (CIS) este factor se comporta de manera similar, pero los estudios que incluyen a pacientes con diagnóstico de CIS no encuentran una relación significativa debido, probablemente, a que el número de estos casos no es suficiente.

En una revisión realizada por Andrieu de 6 estudios de casos y controles publicados acerca de la relación de los antecedentes familiares de cáncer de mama y el número de abortos espontáneos o provocados se concluye que el RR de padecer CM con antecedentes familiares incrementa con el número de abortos, y que además este riesgo es mayor cuando el aborto ocurre antes del primer embarazo a término (18). Sin embargo, en un trabajo más reciente no se encuentra esta relación; por el contrario, encuentran que el riesgo de CM disminuye en las pacientes nulíparas con antecedentes de aborto, aunque sin precisar el RR. Además de que este riesgo disminuye con el mayor número de abortos (19).

#### ANTECEDENTES DE ENFERMEDAD BENIGNA

Las lesiones benignas proliferativas con o sin atipias o no proliferativas se han relacionado con la aparición posterior de cáncer de mama y estar en mayor medida relacionadas con el diagnóstico posterior de lesiones intraductales (10). El estudio de la Clínica Mayo incluyó 9.087 mujeres con lesiones benignas en seguimiento durante 15 años (media), entre las cuales aparecieron 707 cánceres de mama. Presentaban lesiones no proliferantes (67 % de los casos), lesiones proliferantes sin atipias (30 %) y lesiones proliferantes con atipias (4 %). Para el conjunto de la población, el RR de cáncer de mama fue de 1,56 (1,45-1,68). En ausencia de proliferación, el RR aumentaba ligeramente hasta 1,27 (1,15-1,41), en caso de hiperplasia sin atipia era de 1,88 (1,66-2,12) y en caso de hiperplasia atípica era de 4,24 (3,26-5,41) (20).

#### ANTECEDENTES FAMILIARES

Aproximadamente 5-10 % de los cánceres de mama probablemente sean de origen familiar y estos en gran parte están asociados a mutaciones de los genes BRCA 1 y BRCA 2. Se habla de antecedentes familiares de alto riesgo cuando se diagnostican 2-3 casos de cáncer de mama y/o ovario en familiares de primer grado y en pacientes de edad menor a la media para el tipo de cáncer.

En un estudio de casos y controles realizado por Claus y cols. en una población de pacientes diagnosticadas de CDIS, encontraron que este es parte de los cánceres relacionados con las mutaciones de BRCA 1 Y 2, con tasas de mutación similar a las encontradas para el carcinoma invasor. Estos resultados sugieren que las pacientes con diagnóstico de CDIS y suficientes antecedentes familiares de cáncer de mama u ovario deben ser incluidas en los programas de *screening* de alto riesgo (21).

En otro estudio de este autor se demostró que la probabilidad de riesgo variaba en función del tiempo. El RR de las mujeres predispuestas es aproximadamente de 80 antes de los 30 años, de 50 antes de los 40 y de 30 antes de los 50 años (22).

#### USO DE ANTICONCEPTIVOS ORALES

En numerosos estudios prospectivos y retrospectivos donde se buscaba una relación entre la aparición de cáncer de mama y el uso de anticonceptivos no se ha encontrado un aumento del riesgo relativo con el uso de los mismos, ni en el periodo de duración, como tampoco en el tipo de anticonceptivo.

En cuanto a su relación con el CDIS parece ser poco significativa, pero encontramos un estudio con un número reducido de casos que relaciona el uso de anticonceptivos orales por más de 10 años con mayor frecuencia de CDIS comedo y con el CM invasivo pero con una relación inversa en el tipo no comedo CDIS (23).

#### USO DE TERAPIA HORMONAL SUSTITUTIVA

Existe un número limitado de trabajos que estudian esta relación; la mayoría incluyen cánceres invasivos y en menor medida casos de carcinomas *in situ* y, de estos últimos, pocos diferencian entre carcinomas lobulillares y ductales. Pero en líneas generales la mayoría concluye que existe un aumento de riesgo entre las pacientes usuarias de terapia hormonal sustitutiva (THS). Los estudios prospectivos que incluyeron mayor número de pacientes como el de Reeves y cols. con 1.913 casos carcinoma *in situ* (24), Kerlikowske y cols. con 583 casos de CDIS (25) y Lyytinen y cols. con 404 casos de CIS (26), todos encontraron asociación entre CIS y THS.

En cuanto a la composición de la terapia hormonal los resultados son inconsistentes. Algunos reportan mayor

asociación con el uso de estrógenos solos (26-29) y otros con el uso de terapia combinada estrógenos y progestágenos (25,30). Esto en parte se puede deber a las diferencias en las pautas y los compuestos de estas hormonas, por ejemplo, en alguno de ellos la progesterona más utilizada fue el acetato de medroxiprogesterona mientras que en otros fue el acetato de noretisterona.

Otros factores relacionados con el uso de THS y CIS es el tiempo de uso y la frecuencia en las que estas pacientes son valoradas mediante mamografía. El primer caso, cuatro estudios de casos y controles, demostró un aumento discreto en el riesgo con el uso actual o prolongado de estrógenos y/o progestágenos (27-29,31), pero uno de estos mismos estudios encontró que a medida que aumentaban los años de uso el riesgo iba disminuyendo (31).

En todos estos estudios no se especifica la frecuencia con la cual las pacientes se realizan mamografías de *screening*, pero se cree que en estas pacientes es menor que en la población no usuaria de THS y que esto conlleva a una mayor incidencia de casos de CIS.

#### LACTANCIA MATERNA

La lactancia materna se relaciona en numerosos trabajos como factor protector de cáncer de mama. Se describe que este puede alcanzar hasta un 4,3 % por cada 12 meses de lactancia, además de un 7 % por cada embarazo a término. Podría representar casi dos tercios de la reducción de la incidencia en el cáncer de mama estimada (Collaborative Group on Hormonal Factors in Breast Cancer) (32).

#### OBESIDAD

La obesidad y el cáncer de mama representan importantes problemas de salud pública en los países desarrollados. La obesidad no parece estar relacionada con un riesgo aumentado de desarrollar carcinomas *in situ* de mama, independientemente del estado menopáusico. No es un factor pronóstico independiente a día de hoy en pacientes con CDIS. El índice de masa corporal (IMC) tampoco se asocia con peores factores patológicos tumorales como necrosis o alto grado nuclear. Las recurrencias en 5 años no son mayores (33).

#### ALCOHOL Y TABACO

Los factores de riesgo asociados a la aparición de CDIS son similares a los relacionados con carcinoma invasivo, excepto el IMC. Existen datos confusos sobre el efecto del alcohol sobre el aumento de incidencia de CDIS con estudios que encuentran ligero aumento del riesgo frente a otros que no lo confirman (34).

El tabaco no parece estar relacionado con la aparición de CDIS. No existe relación entre el hábito tabáquico, la cantidad de paquetes año, la duración o la edad de la paciente. No existe evidencia de asociación en pacientes postmenopáusicas (35).

#### ACTIVIDAD FÍSICA

La actividad física y la recogida de medidas antropométricas como la circunferencia abdominal en pacientes postmenopáusicas no se relacionan con un mayor riesgo de CDIS tras ser revisado en pacientes participantes en el estudio Women's Health Initiative (WHI) (36).

#### RADIOTERAPIA Y CAMPOS ELECTROMAGNÉTICOS

El riesgo de cáncer de mama invasivo y ductal *in situ* está aumentado en pacientes con irradiación supradiafragmática. El riesgo es mayor cuando esta se aplica por debajo de los 40 años, sobre todo en la adolescencia, momento en el que la glándula mamaria es muy sensible a la exposición de radiación. Existe un periodo de latencia de 10-12 años desde el tratamiento hasta la aparición de tumoración. El riesgo acumulado mayor de cáncer de mama se da a los 20-39 años tras la irradiación, sobre todo en pacientes que han sido tratadas en el periodo de máximo riesgo, siendo este riesgo similar o mayor que el de las pacientes portadoras de BRCA 1 y BRCA 2 a la misma edad (37,38). Otros autores han descrito la presencia de campos electromagnéticos como causa de CDIS por probable afectación en la glándula pineal, aún más acentuado en pacientes con predisposición genética (39).

#### DENSIDAD MAMARIA

La elevada densidad mamaria también es uno de los factores de riesgo para desarrollar carcinoma *in situ*. El aspecto del tejido mamario en la mamografía está determinado por la cantidad de grasa, colágeno y tejido epitelial, siendo más abundantes estos 2 últimos componentes en mamas densas. Puede estar condicionado genéticamente y está inversamente relacionado con la edad de la paciente, IMC y paridad. Se ve influenciada por niveles elevados de *insulin growth factor* (IGF), prolactina, estrógenos y progesterona, por lo que es plausible que la densidad mamaria también se relacione con la progresión y la aparición de neoplasias en la mama. En pacientes con CDIS y densidad mamaria elevada existe un riesgo aumentado de aparición de segundo tumor mamario (40,41).

#### PRESENCIA DE CDIS EN LESIONES INVASORAS PREVIAS

La presencia de CDIS en los carcinomas ductales infiltrantes no sólo no parece aumentar la tasa de metás-

tasis ganglionares ni la recurrencias de los mismos, sino que además parece asociada a un incremento del intervalo libre de enfermedad. Esta presencia de CDIS en los carcinomas de mama parece ser un predictor de buen pronóstico independiente (42,43).

#### ACCIONES PREVENTIVAS DE CDIS

Los moduladores selectivos de los receptores de estrógenos (RE) como tamoxifeno y raloxifeno reducen el riesgo de cáncer de mama en mujeres con elevado riesgo de enfermedad, aunque se desconoce la duración de su efecto protector; este se estima que podría durar al menos 10 años con disminución progresiva. La incidencia del CDIS con el uso de tamoxifeno tiene una reducción global de 31 % sobre todo en los 5 primeros años de uso, mientras que el raloxifeno no tiene efecto significativo en la incidencia de CDIS (44).

#### FACTORES DE RIESGO DE RECIDIVA CDIS

El CDIS es una enfermedad heterogénea con aumento de la prevalencia tras la introducción de programas de *screening*.

No todos los CDIS progresan a enfermedad invasiva (25-50 %) dependiendo del grado nuclear de la lesión. El principal objetivo del tratamiento del CDIS es prevenir la recurrencia de enfermedad invasiva que se puede dar hasta en el 7,2 % de los casos así como disminuir la morbilidad asociada (45). La identificación de marcadores biológicos que permitan determinar qué tumores serán más agresivos sería útil para proponer un tratamiento acorde con las necesidades de cada paciente. La recurrencia ipsilateral del tumor tras cirugía conservadora es multifactorial, teniendo en cuenta factores relacionados con el tumor, el paciente y el tratamiento (46).

##### – Factores relacionados con el tumor:

- Márgenes de resección: se considera que un margen de 2 mm libre disminuye el riesgo de recidiva ipsilateral, aunque el CDIS puede ser un tumor multifocal en el que podrían ser necesarios márgenes mayores.
- Grado nuclear, presentando mayores tasas de recidiva los tumores de alto grado por su comportamiento más agresivo.
- Subtipo histológico comedo-necrosis y mayor tamaño tumoral.
- Fenotipo del tumor: Her2+ y triple negativo riesgo aumentado de recidiva.

##### – Factores relacionados con la paciente:

- El tener antecedentes familiares de CDIS pueden aumentar el riesgo de recidiva unilateral en una paciente que ya ha tenido un CDIS.
- La edad de la paciente al diagnóstico ya que si la paciente es joven (< 45 años) la tasa de recurrencia local es mayor sobre todo a partir de los 10 años del diagnóstico, siendo característico en este grupo de

pacientes una mayor tasa de recidiva de carcinoma invasivo (47,48).

##### – Factores relacionados con el tratamiento:

La tasa de recurrencia del CDIS en 10 años está alrededor de un 22 % en 10 años para pacientes tratadas con cirugía conservadora únicamente, descendiendo a un 10,8 % para pacientes con radioterapia adyuvante. En este periodo de 10 años tras el diagnóstico inicial es el momento en el que se produce la detección de hasta un 70 % de las recidivas (49,50).

Sin embargo, la supervivencia global de la paciente con CDIS no mejora con la adicción de radioterapia o tamoxifeno a la terapia conservadora, pero sí se ha demostrado una disminución de las recurrencias invasivas ipsilaterales.

La radioterapia disminuye la recidiva ipsilateral en un 15,2 %, y un 52 % las recidivas en forma de carcinoma invasivo, en estos casos sí supondría una mejoría de la supervivencia. Previene recurrencias sobre todo en mujeres mayores, y en tumores de alto grado y márgenes afectos (45).

El tiempo medio de recurrencia local para pacientes irradiadas tras tratamiento conservador quirúrgico es más del doble con respecto a las que no reciben este tratamiento adyuvante. Sin embargo, en estas pacientes es más difícil el diagnóstico de las recidivas por palpación al igual que el seguimiento con mamografías de *screening* por lo que cuando recidiva, la proporción de carcinomas invasivos es mayor (49).

Las pacientes con CDIS sometidas a tratamiento quirúrgico conservador y radioterapia adyuvante tienen excelentes tasas de control local de la enfermedad con una supervivencia global elevada siendo a los 20 años de 96,8 % (50).

El tamoxifeno también se ha utilizado como tratamiento adyuvante en pacientes con CDIS. En pacientes tratadas con cirugía más radioterapia posterior no parece tener beneficio adicional en disminución de recidivas, aunque tendría un efecto preventivo en la mama contralateral (45).

#### RIESGO DE RECIDIVA MARCADO POR ESTILO DE VIDA

El riesgo de tener un carcinoma invasivo en estas pacientes está multiplicado por 4 con respecto a la población general. El estilo de vida tras el diagnóstico de un CDIS puede modificar estas tasas como un elevado IMC, aumentando el riesgo por 2 en estas pacientes obesas al diagnóstico, aunque si estratificamos entre pre y post-menopáusicas parece que en las primeras disminuye el riesgo a mayor IMC. En las pacientes que padecen un segundo tumor mamario tras un CDIS el IMC tras el diagnóstico no se asocia con mayor riesgo. El nivel de ejercicio de las pacientes antes y tras el diagnóstico tampoco se asocia significativamente al riesgo de tener un segundo cáncer de mama. En algunos estudios se

observa una tendencia al aumento del diagnóstico de un carcinoma invasivo en pacientes con mayor consumo de alcohol post-diagnóstico. El IMC, ejercicio y consumo de alcohol pueden afectar a los niveles circulantes de hormonas y de IGF que favorecen la producción de hormonas sexuales, lo que puede condicionar la aparición de un segundo cáncer (51).

## CONCLUSIONES

La incidencia de carcinoma ductal *in situ* ha aumentado mucho en las últimas 3 décadas, aunque en pacientes mayores de 50 años está produciéndose una disminución relativa posiblemente por menor uso de terapia hormonal sustitutiva, mientras que en los grupos de menor edad continúa aumentando. La utilización generalizada de la mamografía como método de *screening* en las últimas décadas es la responsable de este aumento en el número de casos detectados ya que el CDIS supone un 20 % de carcinomas detectados.

Los factores de riesgo que condicionan un mayor riesgo de presentar CDIS son muy similares a los encontrados en los carcinomas invasivos, salvo el efecto del IMC que no parece tener efecto en estos casos.

El CDIS es una tumoración mamaria no invasiva con variable espectro de malignidad en función de las propias características del tumor y posiblemente de factores desconocidos hasta el momento con un pronóstico condicionado por el mismo además de por las propias características de la paciente y el tratamiento ofertado. La tasa de mortalidad de estos tumores es de menos del 2 % en 10 años al no producirse enfermedad invasiva en todos los casos y existir un buen control de la misma con los tratamientos actuales.

### CORRESPONDENCIA:

Ignacio Zapardiel  
Unidad de Ginecología Oncológica  
Hospital Universitario La Paz  
Paseo de la Castellana, 261  
28046 Madrid  
e-mail: ignaciozapardiel@hotmail.com

## BIBLIOGRAFÍA

1. Ferlay J, Soerjomataram I, Ervik M, Dikshit R, Eser S, Mathers C, et al. GLOBOCAN 2012 v1.0, Cancer Incidence and Mortality Worldwide: IARC; 2012.
2. Parkin DM, Muir CS, Whelan SI. Cancer Incidence in five continents: ARC scientific publications; 1992.
3. In Ries LAG, Melbert D, Krapcho M, editors. Bethesda, MD: National Cancer Institute, 2007.
4. Polla M, Michelena MJ, Ardanaz E, Izquierdo A, Sánchez Pérez MJ, Torrella A. Breast cancer incidence in Spain before, during and after the implementation of screening programmes. *Ann Oncol* 2010;21(Supl. 3):97-102.
5. Parkin DM, Fernández LMG. Use of statistics to assess the global burden of breast cancer. *Breast J* 2006;12(Supl. 1):S70-80.
6. Ernster VL, Barclay J, Kerlikowske K, Wilkie H, Ballard-Barbash R. Mortality among women with ductal carcinoma in situ of the breast in the population-based surveillance, epidemiology and end results program. *Arch Intern Med* 2000;160(7):953-8.
7. The WHO collaborative study of neoplasia and steroid contraceptives Breast cancer and combined oral contraceptives: Results from a multinational study. *Br J Cancer* 1990;61:110-9.
8. Li C, Daling J, Malone K. Age-specific incidence rates of in situ breast carcinomas by histologic type, 1980 to 2001. *Cancer Epidemiol Biomarkers Prev* 2005;14(4):1008-11.
9. Garland M, Hunter DJ, Colditz GA, Manson JE, Stampfer MJ, Spiegelman D, et al. Menstrual cycle characteristics and history of ovulatory infertility in relation to breast cancer risk in a large cohort of US women. *Am J Epidemiol* 1998;147:636-43.
10. Trentham-Dietz A, Newcomb P, Storer B, and Remington P. Risk factors for carcinoma in situ of the breast. *Cancer Epidemiol Biomarkers Prev* 2000;9:697-703.
11. Alexander FE, Roberts MM. The menopause and breast cancer. *Epidemiol Commun Health* 1987;41:94-100.
12. Brinton LA, Schairer C, Hoover RN. Menstrual factors and risk of breast cancer. *Cancer Invest* 1988;6:245-54.
13. Kabat GC, Kim MY, Woods NF, Habel LA, Messina CR, Wactawski-Wende J, 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 Jul 1.
14. Haile RW, Witte JS, Ursin G. A case control study of reproductive variables, alcohol, and smoking in premenopausal bilateral breast cancer. *Breast Cancer Res Treat* 1996;37:49-56.
15. Johannsson O, Loman N, Borg A, Olsson H. Pregnancy-associated breast cancer in BRCA1 and BRCA2 germline mutation carriers. *Lancet* 1998;352:1359-60.
16. Russo J, Moral R, Balogh GA, Mailo D, Russo IH. The protective role of pregnancy in breast cancer. *Breast Cancer Res* 2005;7:131-4.
17. Lambe M, Hsieh C, Trichopoulos D. Transient increase in the risk of breast cancer after giving birth. *N Engl J Med* 1994;331:5-9.
18. Andrieu N, Duffy S, Rohan TE, Lê MG, Luporsi E, Gerber M, et al. Familial risk, abortion and their interactive effect on the risk of breast cancer - a combined analysis of six case-control studies. *Br J Cancer* 1995;72(3):744-51.
19. Mahue-Giangreco M, Ursin G, Sullivan-Halley J, Bernstein L. Induced abortion, miscarriage, and breast cancer risk of young women. *Cancer Epidemiol Biomarkers Prev* 2003;12(3):209-14.
20. Hartmann LC, Sellers TA, Frost MH, Lingle WL, Degnim AC, Ghosh K, et al. Benign breast disease and the risk of breast cancer. *N Engl J Med* 2005;353:229-37.
21. Claus EB, Elizabeth B, Petruzella S, Matloff E, Carter D. Prevalence of BRCA1 and BRCA2 mutations in women diagnosed with ductal carcinoma in situ. *JAMA* 2005;293(8):964-9.
22. Claus EB, Risch N, Thompson W. Genetic analysis of breast cancer in the cancer and steroid hormone study. *Am J Hum Genet* 1991;48:232-24.
23. Phillips LS, Millikan RC, Schroeder JC, Barnholtz-Sloan JS, Levine BJ. Reproductive and hormonal risk factors for ductal carcinoma in situ of the breast. *Cancer Epidemiol Biomarkers Prev* 2009;18(5):1507-14. doi: 10.1158/1055-9965.EPI-08-0967.
24. Reeves G, Beral V, Green J, Gathani T, Bull D. Hormonal therapy for menopause and breast-cancer risk by histological type: A cohort study and meta-analysis. *Lancet Oncol* 2006;7(11):910-8.
25. Kerlikowske K, Miglioretti D, Ballard-Barbash R, Weaver D, Buist DSM, Barlow W, et al. Prognostic characteristics of breast cancer among postmenopausal hormone users in a screened population. *J Clin Oncol* 2003;21(23):4314-21.
26. Lyytinen H, Pukkala E, Ylikorkala O. Breast cancer risk in postmenopausal women using estradiol-progestogen therapy. *Obstetrics and Gynecology* 2009;113(1):65-73.

27. Ross RK, Paganini-Hill A, Wan PC, Pike MC. Effect of hormone replacement therapy on breast cancer risk: Estrogen versus estrogen plus progestin. *Journal of the National Cancer Institute* 2000;92(4):328-32.
28. Brinton LA, Hoover R, Fraumeni JF. Menopausal oestrogens and breast cancer risk: An expanded case-control study. *Br J Cancer* 1986;54(5):825-83.
29. Longnecker MP, Bernstein L, Paganini-Hill A, Enger SM, Ross RK. Risk factors for in situ breast cancer. *Cancer Epidemiol Biomarkers Prev* 1996;5(12):961-5.
30. Stanford JL, Weiss NS, Voigt LF, Daling JR, Habel LA, Rossing MA. Combined estrogen and progestin hormone replacement therapy in relation to risk of breast cancer in middle-aged women. *JAMA* 1995;274(2):137-42.
31. Trentham-Dietz A, Newcomb PA, Storer BE, Remington PL. Risk factors for carcinoma in situ of the breast. *Cancer Epidemiol Biomarkers Prev* 2000;9(7):697-703.
32. Breast cancer and breastfeeding: collaborative reanalysis of individual data from 47 epidemiological studies in 30 countries, including 50 302 women with breast cancer and 96 973 women without the disease. *Lancet* 2002;360(9328):187-95.
33. Kuerer HM, Lari SA, Arun BK, Hu C, Brewster A, Mittendorf EA. Biologic features and prognosis of ductal carcinoma in situ are not adversely impacted by initial large body mass. *Breast Cancer Res Treat* 2012;133(3).
34. Reeves GK, Pirie K, Green J, Bull D, Beral V. Comparison of the effects of genetic and environmental risk factors on in situ and invasive ductal breast cancer. *Int J Cancer* 2012;131(4):930-7.
35. Kabat GC, Kim M, Kakani C, Tindle H, Wactawski-Wende J, Ockene JK, et al. Cigarette smoking in relation to risk of ductal carcinoma in situ of the breast. *Am J Epidemiol* 2010;172(5):591-9.
36. Kabat GC, Kim M, Wactawski-Wende J, Lane D, Adams-Campbell LL, Gaudet M, et al. Recreational physical activity, anthropometric factors, and risk of ductal carcinoma in situ of the breast in a cohort of postmenopausal women. *Cancer Causes Control* 2010;12(12):2173-81.
37. Swerdlow AJ, Cooke R, Bates A, Cunningham D, Falk SJ, Gilson D, et al. Breast cancer risk after supradiaphragmatic radiotherapy for Hodgkin's lymphoma in England and Wales: A National Cohort Study. *J Clin Oncol* 2012;30(22):2745-52.
38. Ronckers CM, Erdmann CA, Land CE. Radiation and breast cancer: A review of current evidence. *Breast Cancer Res* 2005;7(1):21-32.
39. Zapardiel I, Schneider J. Do we know the cause of breast cancer? Current influence of the different risk factors. *Prog Obstet Gynecol* 2009;52(10):595-608.
40. Kerlikowske K. Epidemiology of ductal carcinoma in situ. *J Natl Cancer Inst Monogr* 2010;2010(41):139-41.
41. Habel LA, Capra AM, Achacoso NS, Janga A, Acton L, Puligandla B, et al. Mammographic density and risk of second breast cancer after ductal carcinoma in situ. *Cancer Epidemiol Biomarkers Prev* 2010;19(10):2488-95.
42. Carabias-Meseguer P, Cusido-Gimferrer M, Zapardiel-Gutierrez I, Treserra-Casas F, Fabregas-Xaurado R, Xercavins-Montoya J. Afectación ganglionar en 454 casos con carcinoma ductal infiltrante de mama según el hallazgo de componente intraductal asociado. *Ginecol Obstet Mex* 2011;79(1):5-10.
43. Carabias-Meseguer P, Zapardiel I, Cusido-Gimferrer M, Godoy-Tundidor S, Treserra-Casas F, Rodriguez-Garcia I. Influence of the in situ component in 389 infiltrating breast carcinomas. *Breast Cancer* 2013;20(3):213-7.
44. Cuzick J, Sestak I, Bonanni B, Costantino JP, Cummings S, DeCensi A, et al. Selective oestrogen receptor modulators in prevention of breast cancer: An updated meta-analysis of individual participant data. *Lancet* 2013;381(9880):1827-34.
45. Zapardiel I, Llorca J, Xercavins J, Schneider J; Spanish Society of Gynecology and Obstetrics SEGO ENSITU Investigators. Variation among Spanish teaching hospitals in ductal carcinoma in situ treatment: Results of a national survey. *Eur J Obstet Gynecol Reprod Biol* 2013;171(1):128-31.
46. Benson JR, Wishart GC. Predictors of recurrence for ductal carcinoma in situ after breast-conserving surgery. *Lancet Oncol* 2013;14(9):e348-57.
47. Vicini FA, Shaitelman S, Wilkinson JB, Shah C, Ye H, Kestin LL, et al. Long-term impact of young age at diagnosis on treatment outcome and patterns of failure in patients with ductal carcinoma in situ treated with breast-conserving therapy. *Breast J* 2013;19(4):365-73.
48. Shaitelman SF, Wilkinson JB, Kestin LL, Goldstein NS, Martinez AA, Vicini FA. Long-term outcome in patients with ductal carcinoma in situ treated with breast-conserving therapy: Implications for optimal follow-up strategies. *Int J Radiat Biol Phys* 2012;83(3):e305-12.
49. Guerra LE, Smith RM, Kaminski A, Lagios MD, Silverstein MJ. Invasive local recurrence increased after radiation therapy for ductal carcinoma in situ. *Am J Surg* 2008;196(4):552-5.
50. Wilkinson JB, Vicini FA, Shah C, Shaitelman S, Jawad MS, Ye H et al. Twenty-year outcomes after breast-conserving surgery and definitive radiotherapy for mammographically detected ductal carcinoma in situ. *Ann Surg Oncol* 2012;19(12):3785-91.
51. McLaughlin VH, Trentham-Dietz A, Hampton JM, Newcomb PA, Sprague BL. Lifestyle factors and the risk of a second breast cancer after ductal carcinoma in situ. *Cancer Epidemiol Biomarkers Prev* 2014;23(3):450-60.

# Papel de las plataformas génicas en el carcinoma ductal *in situ* de mama

F.J. GARCÍA VERDEJO, N. LUQUE CARO, T. DÍAZ REDONDO, P. SÁNCHEZ-ROVIRA

*Servicio de Oncología Médica. Complejo Hospitalario de Jaén. Jaén*

## RESUMEN

El carcinoma ductal *in situ* de mama (CDIS) hace referencia a un grupo de lesiones malignas que poseen múltiples diferencias entre sí condicionando un pronóstico también diverso. Por ello, numerosos estudios se han llevado a cabo para establecer el mejor enfoque terapéutico en pacientes con dicha enfermedad, imponiéndose desde hace años la cirugía como una parte imprescindible para la curación. La necesidad de continuar el tratamiento es una cuestión de estudio actualmente: ¿la cirugía es suficiente para la curación o es necesario continuar con radioterapia o tratamiento médico? Estas cuestiones nos conducen a la necesidad de una oncología personalizada cuyo principal objetivo en el CDIS podría ser identificar y tratar lo que es realmente necesario o sólo vigilar aquellos tumores menos agresivos.

De esta idea nace el posible papel que podrían tener las plataformas génicas para poder establecer el mejor enfoque terapéutico, en este caso, para cada CDIS.

**PALABRAS CLAVE:** Carcinoma ductal *in situ*. Plataformas génicas. Marcadores moleculares. Tratamiento adyuvante.

## ABSTRACT

*Ductal in situ breast cancer (DCIS) refers to a group of malignant lesions in the breast with multiple differences between them, determining a diverse prognosis. Numerous studies have been conducted to establish the best therapeutic approach in those patients with this disease and surgery is imposed for years as an indispensable part for healing. After surgery, the need for continuing a treatment is currently an issue of study: Surgery is enough for healing or is it necessary the radiation therapy or chemotherapy for it? These questions lead us to the need for personalized oncology. The main objective could be identified and treated what is really necessary or just follow those less aggressive tumors. This idea leads to the role of molecular genetic platforms to cancer diagnosis in order to establish the best therapeutic approach, in this case for each DCIS.*

**KEY WORDS:** Ductal carcinoma *in situ*. Gene multi-platform. Molecular markers. Adjuvant therapy.

## INTRODUCCIÓN

El carcinoma ductal *in situ* de mama (CDIS) engloba un grupo de lesiones malignas de la mama que poseen diferencias histológicas y moleculares entre sí, condicionando diferencias en cuanto a pronóstico. La incidencia del CDIS se ha incrementado de forma exponencial en los últimos años gracias, en parte, a la puesta en marcha del *screening* mamográfico y a la introducción de la resonancia magnética de mama (1-3).

Usualmente se diagnostica de forma casual tras la realización de una prueba de imagen y, una vez confirmado el diagnóstico, la opción terapéutica de elección es la cirugía. Tras esta, lo más habitual es el tratamiento adyuvante, tanto con radioterapia como farmacológico. Sin embargo, como hemos comentado previamente, el CDIS es una enfermedad heterogénea. Este hecho explica el motivo por el cual numerosas investigaciones, que se han llevado a cabo en los últimos años, han analizado cuáles son las opciones de tratamiento más adecuadas en función de la enfermedad a la que nos enfrentemos (1-3).

## POSICIONAMIENTO DEL TRATAMIENTO ADYUVANTE EN EL CDIS

Debido a la baja tasa de mortalidad que presenta el CDIS, el tratamiento adyuvante va dirigido principalmente a la prevención de la recurrencia del propio CDIS y/o del carcinoma ductal invasivo, tanto en la mama ipsilateral como en la contralateral (4). La recurrencia local del CDIS se sitúa en torno al 16 % a los cinco años, dependiendo de factores como el tamaño tumoral, el grado de diferenciación o la afectación de los márgenes de resección, entre otros (5). Este hecho hace que muchas pacientes reciban tratamiento adyuvante, fundamentalmente con radioterapia.

Se ha visto que la administración de radioterapia total de la mama afecta tras la cirugía conservadora de la mama, reduce el riesgo de recurrencias locales, invasivas y no invasivas hasta en un 50 %. Esta afirmación se apoya en los últimos resultados de cuatro grandes ensayos clínicos: UK/ANZ DCIS (2011), EORTC 10853 (2013), SweDCIS (2014) y el National Surgical Adjuvant Breast and Bowel Project (NSABP) B-17 (6-9) (Tabla I).

Pero el uso de la radioterapia no está exento de riesgos. A corto plazo, puede favorecer la aparición de rash cutáneo o neumonitis, mientras que a largo plazo puede asociarse con un incremento de fenómenos vasculares, fibrosis pulmonar o desarrollo de segundas neoplasias (6-9).

Respecto al tratamiento médico, el ensayo fase III NSABP B-24 reflejó que en mujeres premenopáusicas intervenidas de CDIS, la administración de tamoxifeno producía una reducción del riesgo de recurrencia de cáncer de mama del 31 % a los 12 años frente a la tratadas con placebo (10). Del mismo modo, el ensayo UK/ANZ DCIS ofrece resultados similares a favor de la terapia con

tamoxifeno (6) (Tabla II). Los efectos adversos observados con mayor frecuencia tras la toma de tamoxifeno son sofocos, retención de líquidos y aumento del fluido vaginal. Respecto a efectos adversos graves se ha relacionado con un aumento de la incidencia de fenómenos tromboembólicos o con el desarrollo de neoplasias de endometrio (11).

La adyuvancia con inhibidores de la aromataasa, como el anastrozol (12) y el exemestano (13), en mujeres postmenopáusicas diagnosticadas de CDIS, ha demostrado reducir la incidencia de nuevos eventos de cáncer de mama (Tabla II). Respecto al impacto sobre la calidad de vida, se ha visto que las pacientes que recibieron exemestano presentaron más trastornos vasomotores y sexuales (14).

Asumir los distintos eventos adversos puede derivar en que la paciente no desee recibir radioterapia o el fármaco propuesto. De igual modo, el facultativo puede plantearse si es preciso continuar con algún tratamiento tras la cirugía o sería preferible iniciar revisiones. Aunque las terapias adyuvantes reducen la incidencia de recurrencia local de CDIS, hay que señalar que no tenemos ningún estudio, por el momento, que demuestre su impacto sobre la supervivencia global. Todas estas circunstancias crean la necesidad de fijar predictores que establezcan el riesgo de recurrencia para tratar o no más allá de la cirugía.

## PREDICTORES CLÍNICO-PATOLÓGICOS

El riesgo global de que un CDIS progrese a carcinoma de mama invasivo oscila entre un 14 % a un 75 % dependiendo del grado nuclear (15). Esto indica que una proporción significativa de casos de CDIS no requiere ningún tratamiento adyuvante. El reto, sin embargo, es

TABLA I

RESULTADOS DE LOS CUATRO ENSAYOS QUE HAN VALORADO EL BENEFICIO DE LA RADIOTERAPIA ADYUVANTE

<i>Ensayo</i>	<i>Tamaño muestral</i>	<i>Brazos de tratamiento</i>	<i>Eventos ipsilaterales</i>
EORTC 10853	1.010	Brazo A: excisión local + RT Brazo B: excisión local	RT: reducción del riesgo en un 48 % a los 15 años de seguimiento HZ: 0,52 (IC 0,40-0,68)
NSABP B-17	818	Brazo A: excisión local + RT Brazo B: excisión local	Brazo A: 61/410 Brazo B: 124/403 HZ: 0,42 (IC: 0,29-0,59)
SweDCIS 2014	1.067	Brazo A: excisión local + RT Brazo B: excisión local	RT: reducción del riesgo en un 37,5% a los 20 años de seguimiento. No diferencias en eventos contralaterales
UK/ANZ DCIS 2011	1.694	Diseño 2x2. Brazos: tamoxifeno y/o RT o no tratamiento; tras excisión local	RT: reducción eventos HZ: 0,41 (IC 0,30-0,56). No diferencias en eventos contralaterales

Adaptado de Goodwin A, et al. Breast 2009.

TABLA II  
RESULTADOS DE LOS CUATRO ENSAYOS QUE HAN VALORADO EL BENEFICIO DE LA TERAPIA ADYUVANTE  
CON TAMOXIFENO E INHIBIDORES DE LA AROMATASA

<i>Ensayo</i>	<i>Tamaño muestral</i>	<i>Brazos de tratamiento</i>	<i>Seguimiento</i>	<i>Número de casos de cáncer de mama tras tratamiento</i>
IBIS-II	3.864	Brazo A: anastrozol 1 mg al día Brazo B: placebo	5 años	Brazo A: 40 Brazo B: 85 HZ: 0,47 (IC: 0,32-0,68)
MAP-3 (ExCel)	4.560	Brazo A: exemestano 25 mg al día Brazo B: placebo	35 meses	Brazo A: 11 Brazo B: 32 HZ: 0,35 (IC: 0,18-0,70)
NSABP B-24	1.804	Brazo A: tamoxifeno 20 mg al día Brazo B: placebo	5 años	Brazo A: 170 Brazo B: 232 HZ: 0,69 (IC: 0,26-0,56)
UKCCCR 2011	1.694	Diseño 2x2. Brazos: tamoxifeno y/o RT o no tratamiento; tras excisión local	12,7 años	Brazo del tamoxifeno: reducción de la incidencia de nuevos eventos HZ: 0,71 (IC: 0,58-0,88)

identificar cuáles son estos casos con el fin de no tratar si no es preciso.

Numerosos estudios han señalado que el tamaño de la lesión, el grado nuclear, la edad del paciente, la presencia/ausencia de necrosis, la afectación de los márgenes y la histología comedón son factores a tener en cuenta para establecer el pronóstico de recidiva en estas pacientes (16). En la práctica habitual empleamos estos factores para orientarnos a la hora de asociar un tratamiento adyuvante. Por ejemplo, el índice de Van Nuys se introdujo en 1996 como una ayuda para la toma de decisiones acerca del tratamiento en pacientes con CDIS de mama. Los predictores que tiene en cuenta son: el tamaño tumoral, la amplitud del margen, el grado nuclear, la presencia de comedo-necrosis y la edad al diagnóstico de la paciente (Tabla III). Cada uno se valora de uno a tres. En pacientes con puntuaciones de 4 a 6 puede considerarse el tratamiento quirúrgico como única medida terapéutica. En los que presenten puntuaciones de 7 a 9 debe considerarse el tratamiento con radioterapia. Los pacientes con puntuaciones de 10 a 12 presentan elevadas tasas de recidiva local, independientemente de la irradiación, y

debe considerarse la mastectomía como primera elección quirúrgica (17,18).

Estudios posteriores ajustan la opción terapéutica con este índice pero dando mayor valor a la afectación de márgenes (19) (Tabla IV).

Un metaanálisis que revisó 44 artículos examinó la relación de biomarcadores, comedo-necrosis, focalidad, margen quirúrgico, método de detección, grado nuclear y tamaño tumoral, con el riesgo de recurrencia ipsilateral del CDIS (Tabla V). Aparte, el análisis indicó que aquellas mujeres cuyos DCIS son ER-negativo, PR-negativo, o HER-2/neu positivo tienen mayor riesgo de recurrencia que aquellas ER-positivo, PR-positivo y receptor HER-2/neu negativo (16).

El ensayo ECOG 5194 (20) incluyó pacientes con CDIS de grado bajo o intermedio con un tamaño igual o menor de 2,5 cm y, por otro lado, pacientes con tumores de alto grado de 1 cm como máximo con márgenes microscópicos afectados. Tras un seguimiento de 6 años aproximadamente, la tasa de recurrencia local fue de 6,1 % y 15,3 % en ambos subgrupos, respectivamente. Por ello, concluyeron que en pacientes con tumores de

TABLA III  
SISTEMA DE PUNTUACIÓN DE LA UNIVERSIDAD DEL SUR DE CALIFORNIA / ÍNDICE DE PRONÓSTICO VAN NUYS

<i>Predictor</i>	<i>1</i>	<i>2</i>	<i>3</i>
Tamaño (mm)	≤ 15	16-40	≥ 41
Ancho de margen (mm)	≥ 10	1-9	< 1
Grado nuclear/ Comedo-necrosis	1-2, sin necrosis	1-2, con necrosis	3, con o sin necrosis
Edad	> 60	40-60	< 40

TABLA IV  
 NUEVAS RECOMENDACIONES DE TRATAMIENTO PARA LOGRAR UNA TASA DE RECURRENCIA LOCAL DE MENOS DE UN 20 % A LOS 12 AÑOS, UTILIZANDO EL ÍNDICE PRONÓSTICO DE VAN NUYS DE LA UNIVERSIDAD DEL SUR DE CALIFORNIA (USC/IPVN)

<i>USC/VNPI</i>	<i>Tratamiento</i>	<i>Recurrencia a los 12 años</i>
4, 5 o 6	Cirugía	≤ 6
7, márgenes ≥ 3 mm	Cirugía	16
7, márgenes < 3 mm	Radioterapia	14
8, márgenes ≥ 3 mm	Radioterapia	15
8, márgenes > 3 mm	Mastectomía	1
9, márgenes ≥ 5 mm	Radioterapia	19
9, márgenes < 5 mm	Mastectomía	1
10, 11 o 12	Mastectomía	4

Adaptado de Silverstein MJ. J Natl Cancer Inst Monogr 2010;41:193-6.

TABLA V  
 RIESGO DE RECURRENCIA IPSILATERAL DE ACUERDO CON LA CARACTERÍSTICAS TUMORALES Y ESTUDIOS ANALIZADOS

<i>Característica tumoral</i>	<i>Riesgo relativo obtenido</i>	<i>Nivel de evidencia</i>
Comedonecrosis (sí vs. no)	1,71	Alto
Focalidad (sí vs. no)	1,95	Moderado
Margen (positivo vs. negativo)	2,25	Alto
Detección (sintomática o no)	1,35	Moderado
Grado nuclear	1,81	Alto
Tamaño tumoral	1,63	Alto

Adaptado de Wang SY. Breast Cancer Res Treat 2011.

grado bajo/intermedio sería aceptable la escisión quirúrgica como único tratamiento, sin precisar radioterapia adyuvante.

Las restricciones de predictores clínico-patológicos son múltiples. Por ejemplo, el grado histológico no es completamente fiable pues se ha clasificado de distintas formas, es observador-dependiente o varía según la localización intratumoral (21). Por ello podemos afirmar que con estos factores no es suficiente y existe la necesidad de desarrollar predictores más precisos del comportamiento del CDIS.

#### MARCADORES MOLECULARES ASOCIADOS AL CDIS

Como señalamos al inicio, el CDIS abarca un grupo de lesiones que posee diferencias moleculares entre sí. A continuación señalamos los principales marcadores moleculares que se han analizado en el CDIS de mama.

- *Her-2*: su expresión se asocia principalmente con el CDIS tipo comedo de alto grado, en ausencia o presencia de carcinoma ductal invasivo concomitante, y por lo tanto se considera como un factor pronóstico independiente (22). De hecho, se ha demostrado que su sobreexpresión es significativamente mayor en los casos de CDIS que en los de carcinoma ductal invasivo. Her-2 es considerado un importante marcador pronóstico y predictivo de recidiva local y desempeña un papel importante en la iniciación y en la progresión a ductal invasivo (23).
- *Los receptores de estrógenos (ER)*: su expresión está inversamente relacionada con el grado de las lesiones de CDIS (24). El tratamiento con tamoxifeno reduce significativamente el riesgo de recurrencia de estos tumores (10).
- *La expresión de receptores de progesterona (PR)*: mantiene una relación inversa con el grado nuclear y su presencia se asocia con la expresión de ER y la ausencia de comedo-necrosis (25).

- *Ciclina D1*: la amplificación de la ciclina D1 se ha observado en un 10-18 % de los casos de CDIS. Hay estudios que aportan datos contradictorios sobre la correlación entre la expresión de la ciclina D1 y ER. No se ha demostrado reciprocidad entre la expresión de ciclina D1 y el riesgo de recidiva local (26,27).
- *Bcl-2*: es un marcador pronóstico independiente en etapas tempranas de carcinoma de mama. Está presente tanto en las lesiones correspondientes a hiperplasia ductal atípica como en el CDIS bien diferenciado (28). Su expresión disminuye gradualmente a medida que las lesiones se vuelven más agresivas (29).
- *p53*: su inactivación se ha observado en un gran porcentaje (en torno al 40 %) de CDIS de alto grado. Sin embargo, carcinomas de grado bajo no presentan mutación en p53 y su frecuencia se estima alrededor del 5 % en lesiones de grado intermedio (30).
- *Ki67*: tumores bien diferenciados presentan, por lo general, un menor porcentaje de expresión de Ki67 que aquellas lesiones poco diferenciadas. La evaluación de Ki67 en diversas muestras de CDIS demostró que el grado de invasión se asocia con un aumento significativo de su expresión (31).
- *c-met* y *VEGF*: niveles elevados de *c-met* se relacionan con VEGFA y FGFR-1, que participan activamente en procesos angiogénicos (32). Una alta expresión de VEGF se correlaciona con tumores de mayor agresividad. Un aumento de la frecuencia de amplificación FGFR1 se asocia con la progresión de CDIS a invasivo (33).
- *Myc*: el aumento de expresión *myc* se asocia con mal pronóstico en carcinoma ductal invasivo, pero su papel en el CDIS no está claro. Altintas y cols. manifestaron en un estudio que la alta expresión de *c-myc* en CDIS no predice la recidiva local (34).

El grupo de Ringberg y cols. (35) concluyó que un patrón molecular con falta de ER y PR, sobre-expre-

sión Her-2, mutación de p53 y alta expresión de Ki67 es un fuerte predictor de recurrencia local en CDIS. En un estudio retrospectivo, las lesiones de CDIS que fueron positivas para p16, COX-2 y Ki67 se relacionan significativamente con el riesgo de desarrollar cáncer invasivo. Para otros marcadores moleculares, como TGF, p27 y p21, los resultados son contradictorios y su papel en la progresión a carcinoma invasivo está por esclarecer (36).

Continúan las investigaciones en el campo de la biología molecular y dentro de poco conoceremos más moléculas que nos ayuden a comprender mejor el comportamiento del CDIS.

#### POSICIONAMIENTO DE LAS PLATAFORMAS GÉNICAS

Las plataformas génicas nacen con la intención de personalizar el tratamiento del carcinoma de mama. El objetivo es establecer cuáles son aquellos factores pronósticos y predictivos de respuesta al tratamiento en cada paciente. De esta forma se podría tratar a una paciente de forma muy específica, evitando el tratamiento innecesario (37). Estas herramientas utilizan una muestra de tejido tumoral para analizar cuáles son los genes que se encuentran expresados.

Existen al menos 14 test genómicos para evaluar el riesgo de recurrencia, la respuesta de la quimioterapia y la supervivencia global en mujeres con cáncer de mama en estadio temprano. Una revisión valoró la validez clínica/utilidad y las implicaciones económicas de dichos predictores. Los resultados destacan a Oncotype DX como la plataforma con mejores niveles de evidencia, al presentar un nivel I para estimar el riesgo de recurrencia a distancia, supervivencia global y respuesta a la quimioterapia adyuvante; y un nivel II para estimar el riesgo de recidiva local. Además, su empleo reflejó implicaciones económicas (38) (Tabla VI).

La prueba Oncotype DX se utiliza para estimar el riesgo de recurrencia una vez tratado el tumor quirúrgica-

TABLA VI

NIVELES DE EVIDENCIA ESTIMADOS PARA LAS DISTINTAS PLATAFORMAS GÉNICAS EMPLEADAS EN CÁNCER DE MAMA SEGÚN EL ESTUDIO DE HORNBERGER

Nivel de evidencia	Riesgo de recurrencia a distancia	Riesgo de recurrencia local	Supervivencia global	Respuesta a la quimioterapia
I	Oncotype DX	-	Oncotype DX	Oncotype DX
II	MammaPrint, Mammostrat, Adjuvant! Online	Oncotype DX	MammaPrint, Mammostrat, Adjuvant! Online	Adjuvant! Online
III	Molecular Grade Index, BreastOncPx	-	BreastOncPx	-

Adaptado de Hornberger J, et al. J Natl Cancer Inst 2012.

mente. De esta forma se puede establecer la probabilidad de que una paciente pueda beneficiarse del tratamiento quimioterápico tras la cirugía. Para ello emplea una puntuación de 0-100 estableciendo el riesgo de recurrencia, que es directamente proporcional al valor de la puntuación, resultado de aplicar el Recurrence Score. Dicho Score, validado en múltiples estudios independientes, analiza la expresión de 16 genes relacionados con cáncer y de 5 genes de referencia. Su puntuación demuestra tener una conexión estadística consistente con la recurrencia de cáncer de mama, así como un valor predictivo del beneficio del tratamiento. La prueba MammaPrint analiza 70 genes y posteriormente expresa el riesgo de recurrencia, alto o bajo, existiendo estudios que igualmente avalan su valor predictivo. La prueba Mammostrat se utiliza en aquellos tumores con receptores hormonales positivos, analizando cinco genes para establecer el riesgo de recurrencia categorizando a los pacientes en alto, moderado y bajo riesgo (39).

Se ha comprobado recientemente que la plataforma Oncotype DX es útil para predecir el riesgo de recurrencia en pacientes con carcinoma de mama invasivo que presentaban al diagnóstico ganglios linfáticos positivos y ER positivo. Para ampliar estos resultados se evaluó el rendimiento de dicha plataforma en pacientes con ganglios negativos y ER positivo. De nuevo, la puntuación del Recurrence Score estuvo fuertemente asociada con el riesgo de recurrencia local (40).

En el CDIS, el papel de las plataformas génicas ha adquirido cierta relevancia en los últimos dos años. La radioterapia posterior a la cirugía en aquellas pacientes con CDIS forma parte del tratamiento óptimo. Sin embargo, las plataformas génicas brindan la posibilidad de analizar específicamente el grado de expresión génica en este tumor para evitar a la paciente dicho tratamiento, pues el mismo no está exento de inconvenientes. La única plataforma que ha presentado estudios en este escenario es Oncotype DX (41).

Respecto al empleo de plataformas génicas en la estratificación del riesgo para determinar aquellas pacientes que serían candidatas a tratamiento hormonal no existen estudios concluyentes actualmente.

#### EVIDENCIA A FAVOR DE ONCOTYPE DX PARA PREDECIR EL RIESGO EN PACIENTES CON CDIS

El estudio prospectivo desarrollado por el grupo de Solin (40) valora el posicionamiento de factores clínico-patológicos y de la plataforma Oncotype DX en pacientes con CDIS. De esta forma, el Score CDIS tiene en cuenta 12 genes de la plataforma Oncotype DX y se convierte en una herramienta con valor predictivo en cuanto al desarrollo de una recurrencia de CDIS o carcinoma invasivo en aquellas pacientes con CDIS. Esos 12 genes están constituidos por 7 genes relacionados con CDIS y 5 genes de referencia y forman parte de los 21 genes que utiliza la plataforma Oncotype DX para plantear el enfoque terapéutico en aquellas determinadas pacientes con carcinoma de mama invasivo (Fig. 1).

Así, 327 pacientes con dicha patología y procedentes de E5195 son estudiadas utilizando la plataforma y analizándose un perfil génico desarrollado para predecir el riesgo de recidiva local tras la cirugía. El CDIS Score deriva de la siguiente fórmula,  $DCIS\ Score_{\mu} = 0,31 \times \text{grupo proliferación puntuación} - 0,08 \times PR - 0,09 \times GSTM1$ ; y esta puntuación se reajusta de la siguiente manera:  $CDIS\ Puntuación = (66,7 \times DCIS\ Score_{\mu}) + 10$ . En función de la puntuación del Score CDIS (de 0 a 100) se clasificaron a las pacientes en tres categorías: bajo riesgo si la puntuación es  $< 39$ , riesgo intermedio entre 39-54 y alto riesgo  $\geq 55$ . El análisis multivariante reflejó que el CDIS Score ( $p = 0,02$ ), el tamaño tumoral ( $p = 0,006$ ) y el estado menopáusico ( $p = 0,02$ ) se asociaban de forma significativa con el riesgo de recidiva local. Los cocientes de riesgo para la puntuación de CDIS Score no se modificaron cuando se ajustaron por otras variables clínicas o patológicas, por lo que aportan información independiente.

Del mismo modo, esta puntuación no se vio alterada por la administración de tamoxifeno. La determinación de los genes de proliferación fue la que más impactó sobre el cálculo del Score (40). El porcentaje de desarrollo de eventos ipsilaterales a los 10 años fue del 10,6 %, 26,7 % y 25,9 % para los grupos de bajo, intermedio y alto riesgo, respectivamente ( $p = 0,006$ ); mientras que el

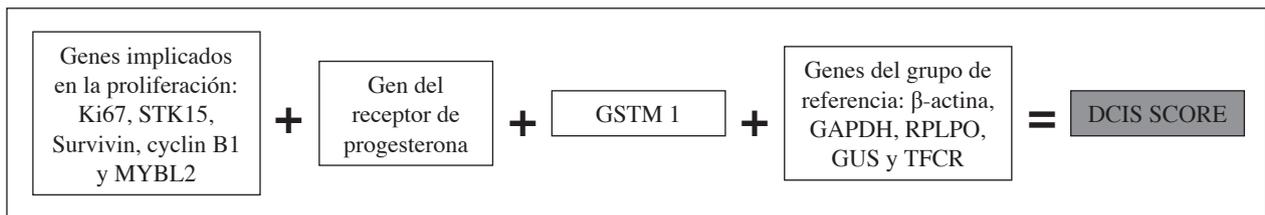


Fig. 1. Panel de los 12 genes incluidos en el DCIS Score para llevar a cabo el estudio de Solin et al. (Ki67: MKI67; STK15: aurora kinase A; survivin: BIRC5; CCNB1: cyclin B1; MYBL2: v-myb myeloblastosis viral oncogene homolog (avian)-like 2; GSTM1: glutathione S-transferase M1; ACTB: beta-actin; GAPDH: glyceraldehyde-3-phosphate dehydrogenase; RPLPO: large ribosomal protein; GUS: beta-glucuronidase; y TFRC: transferrin receptor).

de desarrollar un carcinoma invasivo de mama se situó en un 3,7 %, 12,3 % y 19,2 %, respectivamente ( $p = 0,003$ ).

Además, el riesgo estimado aumentó conforme lo hizo la puntuación. Sin embargo, no se demostró una relación estadísticamente significativa entre la puntuación del Score y el desarrollo de un carcinoma de mama contralateral (40,42). Una de las limitaciones del estudio es que parte de los genes utilizados para el DCIS Score se obtuvieron en base a estudios con pacientes diagnosticadas de carcinoma invasivo de mama, por lo existe la posibilidad de que quizás no sean los genes más representativos a valorar en pacientes con CDIS. Por otro lado, el tamaño muestral de los subgrupos que eran receptores hormonales negativos o HER-2 positivo era limitado, creando la cuestión de la validez del test para predecir la recidiva en ambos subgrupos (40).

Cabe destacar que en un estudio (43) donde aplicaron el Recurrence Score a muestras de CDIS adyacente a carcinoma ductal invasivo se observó una correlación significativa entre CDIS e invasivo (Pearson's  $R = 0,84$ ). El promedio de puntuación fue de 4 unidades menor para el CDIS. Por ello concluyeron que el CDIS muestra muy similar, pero no idéntica, expresión para los genes analizados.

Varios trabajos en este sentido han sido publicados por Rakovitch y cols. (44-46). En ellos se ha intentado estudiar el riesgo de recurrencia de CDIS en aquellas pacientes tratadas con RT o sólo observación (44-46). Se estudiaron 571 pacientes con CDIS que habían sido tratadas únicamente con cirugía cuyos márgenes de resección estaban libres. Se estableció un perfil genético de cada una de las muestras y se realizó un seguimiento aproximado de 10 años. El 17,5 % de las pacientes tuvo recurrencia local de las cuales un 44 % fue CDIS y 57 % carcinoma de mama invasivo. La tasa de recurrencia a los 10 años fue finalmente en torno al 19,2 %.

Al realizar el análisis posterior teniendo en cuenta el CDIS Score, existía un mayor riesgo de recurrencia en aquellas pacientes con *score* intermedio-alto cuando se comparaba con las pacientes con CDIS Score bajo (Tablas VII y VIII).

Cabe decir que al realizar el análisis multivariante los siguientes factores se asociaron de forma significativa con un mayor riesgo de recurrencia local: CDIS Score mayor o igual a 50 puntos, edad igual o mayor a 50 años, tamaño tumoral mayor de 10 mm, subtipo tumoral y la presencia de tumor multifocal (45,46).

Recientemente se ha publicado el estudio prospectivo y randomizado RTOG 9804 en el cual se comparan pacientes con CDIS de bajo riesgo, clasificados según factores clínico patológicos sin utilizar plataforma génica, tratados con RT vs. observación y se siguen durante 8 años aproximadamente. Se concluye que aunque el grado de recurrencia es bajo sí existe un beneficio a largo plazo con la administración de RT (47).

En conclusión, actualmente el CDIS y la aplicación de plataformas génicas en aquellas pacientes que sufren esta enfermedad potencialmente curable está siendo muy estudiado precisamente para evitar un sobretratamiento posterior a la cirugía y de esta forma establecer un enfoque terapéutico más individualizado. Incluso ha sido uno de los temas a tratar en "San Antonio Breast Cancer Symposium" celebrado en Diciembre de 2014 en el cual se ha presentado la idea de que el CDIS Score a través de Oncotype DX podría ser el primer análisis multigenético que puede actuar como biomarcador predictivo independiente de recurrencia en CDIS. Analizando de forma individual cada paciente, teniendo en cuenta todos los factores de riesgo, podremos tomar mejores decisiones y algo importante, decisiones consensuadas con el paciente pudiendo explicarle más y mejor los riesgos y beneficios del tratamiento. En definitiva acercarnos cada vez más a una oncología personalizada (48).

TABLA VII

RIESGO DE RECURRENCIA LOCAL UTILIZANDO CDIS SCORE (KAPLAN-MEIER)

<i>Risk group</i>	<i>DCIS Score</i>	<i>10-year risk, %</i>	<i>Log Rank p value</i>
Low	< 39	12,7	< 0,01
Intermediate	39-54	33,0	< 0,01
High	> 54	27,8	< 0,01

CORRESPONDENCIA:

Pedro Sánchez-Rovira  
Servicio de Oncología Médica  
Complejo Hospitalario de Jaén  
Avenida del Ejército Español, 10  
23007 Jaén  
e-mail: oncoprs@yahoo.es

TABLA VIII

ASOCIACIÓN ENTRE LA PUNTUACIÓN DE CDIS SCORE Y EL RIESGO DE RECURRENCIA DE CDIS Y CARCINOMA INVASIVO

<i>Local recurrence</i>	<i>Low risk, %</i>	<i>Intermediate risk, %</i>	<i>High risk, %</i>	<i>Log Rank p value</i>
Invasive	8,0	20,9	15,5	0,003
DCIS	5,4	14,1	13,7	0,002

## BIBLIOGRAFÍA

1. National Institutes of Health State-of-the-Science Conference Statement: Diagnosis and Management of Ductal Carcinoma In Situ (DCIS).
2. Virnig BA, Tuttle TM, Shamliyan T, et al. Ductal carcinoma in situ of the breast: A systematic review of incidence, treatment, and outcomes. *J Natl Cancer Inst* 2010;102:170.
3. Sociedad Española de Oncología Médica ([www.seom.org](http://www.seom.org)).
4. Kane RL, Virnig BA, Shamliyan T, et al. The impact of surgery, radiation, and systemic treatment on outcomes in patients with ductal carcinoma in situ. *J Natl Cancer Inst* 2010;41:130-3.
5. Burstein HJ, Polyak K, Wong JS, et al. Ductal carcinoma in situ of the breast. *N Engl J Med* 2004;350(14):1430-41.
6. 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.
7. 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):4054-9.
8. 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.
9. 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.
10. 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(12):1268-73.
11. Eng-Wong J, Constantino JP, Swain SM. The impact of de systemic therapy following ductal carcinoma in situ. *J Natl Cancer Inst* 2010;41:200-3.
12. Cuzick J, et al. Anastrozole for prevention of breast cancer in high-risk postmenopausal women (IBIS-II): an international, double-blind, randomised placebo-controlled trial. *Lancet* 2014; 383: 1041-1048.
13. Goss PE, Ingle JN, Alés-Martínez JE, et al. Exemestane for breast-cancer prevention in postmenopausal women. *N Engl J Med* 2011;364(25):2381-91.
14. Maunsell E, Goss PE, Chlebowski PT, et al. Quality of life in MAP.3 (Mammary Prevention 3): A randomized, placebo-controlled trial evaluating exemestane for prevention of breast cancer. *J Clin Oncol* 2014;32(14):1427-36.
15. Lambert K, Patani N, Mokbel K. Ductal carcinoma in situ: Recent advances and future prospects. *Int J Surg Oncol* 2012;2012:347-85.
16. 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;127:1-14.
17. Silverstein MJ, Poller D, Craig P, et al. A prognostic index for ductal carcinoma in situ of the breast. *Cancer* 1996;77(11):2267-74.
18. 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):337-43.
19. Silverstein MJ, Lagios MD. Choosing treatment for patients with ductal carcinoma in situ: Fine tuning the University of Southern California/Van Nuys Prognostic Index. *J Natl Cancer Inst Monogr* 2010;41:193-6.
20. Hughes LL, Wang M, Page DL, et al. Local excision alone without irradiation for ductal carcinoma in situ of the breast: A trial of the Eastern Cooperative Oncology Group. *J Clin Oncol* 2009;27:5319-24.
21. Badve SS, Gray RJ, Baehner FL, et al. Correlation between the DCIS Score and traditional clinicopathologic features in the prospectively designed E5194 clinical validation study. *J Clin Oncol* 2012;30(Supl.):abstract 1005.
22. Allred DC, Clark GM, Molina R, et al. Overexpression of HER-2/neu and its relationship with other prognostic factors change during the progression of in situ to invasive breast cancer. *Human Pathology* 1992;23(9):974-9.
23. Han K, Nofech-Mozes S, Narod S, et al. Expression of HER2neu in ductal carcinoma in situ is associated with local recurrence. *Clin Oncol* 2012;24(3):183-9.
24. Kuerer HM, Albarracín CT, Yang WT, et al. Ductal carcinoma in situ: State of the science and roadmap to advance the field. *J Clin Oncol* 2009;27(2):279-88.
25. Barnes NL, Boland GP, Davenport A, et al. Relationship between hormone receptor status and tumour size, grade and comedo necrosis in ductal carcinoma in situ. *Br J Surg* 2005;92(4):429-34.
26. Lebeau A, Unholzer A, Amann G, et al. EGFR, HER-2/neu, cyclin D1, p21 and p53 in correlation to cell proliferation and steroid hormone receptor status in ductal carcinoma in situ of the breast. *Breast Cancer Research and Treatment* 2003;79(2):187-98.
27. Millar EK, Tran K, Marr P. p27KIP-1, cyclin A and cyclin D1 protein expression in ductal carcinoma in situ of the breast: p27KIP-1 correlates with hormone receptor status but not with local recurrence. *Pathology International* 2007;57(4):183-9.
28. Siziopikou KP, Prioleau JE, Harris JR, et al. bcl-2 expression in the spectrum of preinvasive breast lesions. *Cancer* 1996; 77(3):499-506.
29. Mustonen M, Raunio H, Paakko P, et al. The extent of apoptosis is inversely associated with bcl-2 expression in premalignant and malignant breast lesions. *Histopathology* 1997;31(4):347-54.
30. Done SJ, Eskandarian S, Bull S, et al. p53 missense mutations in microdissected high-grade ductal carcinoma in situ of the breast. *J Natl Cancer Inst* 2001;93(9):700-4.
31. Sarode VR, Han JS, Morris DH, et al. A comparative analysis of biomarker expression and molecular subtypes of pure ductal carcinoma in situ and invasive breast carcinoma by image analysis: Relationship of the subtypes with histologic grade, Ki67, p53 overexpression, and DNA ploidy. *Int J Breast Cancer* 2011;2011:217060.
32. Gotte M, Kersting C, Radke I, et al. An expression signature of syndecan-1 (CD138), E-cadherin and c-met is associated with factors of angiogenesis and lymphangiogenesis in ductal breast carcinoma in situ. *BCR* 2007;9(1).
33. Jang MH, Kim EJ, Choi Y, et al. FGFR1 is amplified during the progression of in situ to invasive breast carcinoma. *Breast Cancer Res* 2012;14(4):R115.
34. 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.
35. Ringberg A, Anagnostaki L, Anderson H, et al. Cell biological factors in ductal carcinoma in situ (DCIS) of the breast-relationship to ipsilateral local recurrence and histopathological characteristics. *Eur J Cancer* 2001;37(12):1514-22.
36. Kaur H, Mao S, Shah S, et al. Next-Generation Sequencing: A powerful tool for the discovery of molecular markers in breast ductal carcinoma in situ. *Expert Rev Mol Diagn* 2013;13(2):151-65.
37. Abu-Khalf M, Pusztai L. Influence of genomics on adjuvant treatments for pre-invasive and invasive breast cancer. *Breast* 2013;22(Supl.2):S83-7.
38. Hornberger J, Alvarado MD, Chien R. Clinical validity/utility, change in practice patterns, and economic implications of risk stratifiers to predict outcomes for early-stage breast cancer: A systematic review. *J Natl Cancer Inst* 2012;104(14):1068-79.
39. Kern P, Kimmig R, et al. Genomic testing in international guidelines. *EMJ Oncol* 2013;1:68-74.

40. Mamounas EP, Tang G, Fisher B, et al. Association between the 21-gene Recurrence Score assay and risk of locoregional recurrence in node-negative, estrogen receptor-positive breast cancer: results from NSABP B-14 and NSABP B-20. *J Clin Oncol* 2010;28(10):1677-83.
41. Solin LJ, Gray R, Baehner FL, et al. A multigene expression assay to predict local recurrence risk for ductal carcinoma in situ of the breast. *J Natl Cancer Inst* 2013;105:701-10.
42. Badve SS, Gray RJ, Baehner FL, et al. Correlation between the DCIS Score and traditional clinicopathologic features in the prospectively designed E5194 clinical validation study. *J Clin Oncol* 2012;30(Supl.):abstract 1005.
43. Baehner FL, et al. Quantitative gene expression analysis using Oncotype DX in ductal carcinoma in situ that is adjacent to invasive ductal carcinoma. San Antonio Breast Cancer Symposium 2008 Abstracts.
44. Narod SA, Rakovitch E. A comparison of the risks of in-breast recurrence after a diagnosis of dcis or early invasive breast cancer. *Curr Oncol* 2014;21(3):119-24.
45. Bartlett JM1, Nofech-Moses S, Rakovitch E. Ductal carcinoma in situ of the breast: Can biomarkers improve current management? *Clin Chem* 2014;60(1):60-7.
46. Rakovitch E, Nofech-Moses S. Can we select individuals with low risk ductal carcinoma in situ (DCIS)? A population-based outcomes analysis. *Breast Cancer Res Treat* 2013;138(2):581-90.
47. McCormick B, Winter K, Hudis C, et al. RTOG 9804: A Prospective Randomized Trial for Good-Risk Ductal Carcinoma In Situ Comparing Radiotherapy With Observation. *J Clin Oncol* 2015 Jan 20.
48. Choy C. Towards optimal treatment of ductal carcinoma in situ. *World J Clin Oncol* 2014;5(3):194-6.

# Estado actual del papel de la radioterapia en carcinoma ductal *in situ*

F. J. ANDREU MARTÍNEZ<sup>1,2</sup>, M. Á. BERENGUER FRANCÉS<sup>1</sup>, A. M. LAFABRIE ACEVEDO<sup>1</sup>,  
V. TORMO FERRERO<sup>1</sup>

<sup>1</sup>Servicio de Oncología Radioterápica. Hospital Universitari Sant Joan. Alicante. <sup>2</sup>Universidad Cardenal Herrera CEU. Facultad de Ciencias de la Salud. Campus de Elche. Alicante

## RESUMEN

A pesar de su incidencia creciente debido a los programas de cribado, el tratamiento del CDIS sigue siendo un tema controvertido.

Cuatro estudios prospectivos randomizados avalan el uso tras cirugía conservadora al reducir de forma significativa el riesgo de recidiva local, tanto en forma de carcinoma *in situ*, como invasivo. La decisión de tratamiento tiene que estar basada en combinar características clinicopatológicas, como edad, comorbilidades, grado histológico, estado de los márgenes, tamaño tumoral, y presencia de comedonecrosis, junto con las opiniones y preferencias de la paciente.

Actualmente no se puede llegar a identificar claramente que subgrupo de pacientes, no se beneficia de la radioterapia adyuvante. Los test genéticos podrían ayudar a identificar este tipo de pacientes.

Ante las limitaciones, fundamentalmente de toxicidad aguda y tardía, así como de duración del tratamiento con radioterapia estándar 3D durante 5-6 semanas, existen nuevos enfoques terapéuticos que tratan de disminuir este impacto y que actualmente se encuentran en ensayos clínicos a la espera de sus resultados.

**PALABRAS CLAVE:** Cáncer de mama. Carcinoma ductal *in situ*. Radioterapia. Cirugía conservadora. Recidiva. Hormonoterapia.

## INTRODUCCIÓN

Broders, en 1932, define el carcinoma ductal *in situ* de la mama (CDIS) como la transformación maligna de las células del epitelio ductal que permanece confinado al mismo, sin rotura de la membrana basal. La misma

## ABSTRACT

*In spite of the increasing incidence due to the widespread use of screening mammography programs, the treatment of the ductal carcinoma in situ of the breast continues being a controversial topic.*

*There are four prospective randomized studies that unequivocally demonstrate the benefits of radiation therapy in reducing both invasive and noninvasive recurrence rates after breast conservative surgery. No single approach is appropriate for all the patients and the therapeutic decision has to be based in combining clinical-pathologic features like, age, comorbidities margin status, tumor size, grade and the presence of comedonecrosis, in addition, individual patient needs and preferences.*

*Nowadays it is still unable to identify a subgroup in which the recurrence rates were low enough that the benefit of radiation is not significant. The genetic test might help to identify this kind of patients.*

*The primary debate on use of radiation therapy stems from concerns regarding acute and long-term toxicities of radiation and the inconvenience of daily treatment delivery over 5 to 6 weeks. To address some of these limitations of radiation, several other radiation therapy delivery methods are under active investigation and are being used.*

**KEY WORDS:** Breast cancer. Ductal carcinoma in situ. Radiotherapy. Conservative surgery. Recurrence. Endocrine treatment.

definición lleva implícita la no posibilidad de penetración en los vasos linfáticos o vasculares, careciendo por tanto de potencial de metastatizar.

Con los programas actuales de despistaje o prevención secundaria y la realización de estudios mamográficos son diagnosticadas cada vez más mujeres con tumores no

invasivos o *in situ*. Estos estudios de cribado han elevado drásticamente la incidencia de CDIS. En el año 2013, en Estados Unidos, se diagnosticaron más de 64.000 nuevos casos, lo que representa aproximadamente el 22 % de todos los nuevos cánceres de mama (1,2).

Hasta hace poco tiempo, el tratamiento habitual del CDIS era la mastectomía (3). La justificación para realizar la mastectomía incluía una incidencia de 30 % de enfermedad multicéntrica, 40 % de prevalencia de tumor residual en la mastectomía después de una escisión amplia exclusiva, y entre un 25 y 50 % de incidencia de recidiva en la mama después de una intervención quirúrgica limitada al tumor palpable, siendo el 50 % de estas recidivas en forma de un carcinoma invasivo (3,4). La tasa combinada de recidiva local y a distancia después de la mastectomía es de 1 a 2 %. No se dispone de estudios aleatorizados que comparen los resultados entre la mastectomía y una cirugía conservadora de la mama más radioterapia adyuvante.

El CDIS abarca un grupo heterogéneo de lesiones histopatológicas que se clasifican en varios subtipos, principalmente de acuerdo con su perfil arquitectónico: micropapilar, papilar, sólido, cribiforme y comedo (5). El CDIS puede presentarse como un nódulo palpable o como una lesión no palpable detectada por mamografía, generalmente en forma de microcalcificaciones, siendo esta última la forma más frecuente en la actualidad (6).

El objetivo principal de tratar el CDIS es reducir el riesgo de progresión a carcinoma invasivo. En estudios retrospectivos se ha visto que alrededor del 20-30 % de los CDIS identificados en el primer diagnóstico se transformaron en carcinomas invasivos en los siguientes 10 años.

Desde mediados de la década de los noventa, con el índice de Van Nuys (VNPI) se han intentado establecer los factores adversos que condicionan un incremento de las recidivas locales. Inicialmente, se establecieron tres factores independientes para recidiva local: tamaño tumoral, grado histológico y estado de los márgenes (7), posteriormente se añadió la edad de la paciente y finalmente la existencia o no de comedonecrosis, denominán-

dose en la actualidad University of Southern California/ Van Nuys Pronogstic (USC/VNPI) (8,9).

A pesar de su creciente incidencia, el tratamiento del CDIS sigue siendo un tema controvertido.

#### RADIOTERAPIA ADYUVANTE DEL CDIS

En vista del éxito de la cirugía conservadora de la mama combinada con radioterapia adyuvante para el carcinoma invasivo, este enfoque de tratamiento se extendió a la entidad no invasiva.

La radioterapia adyuvante (RT) se refiere al tratamiento que se administra después de la cirugía con la intención de erradicar la enfermedad residual microscópica, lo que disminuye el riesgo de recidiva del cáncer y, por tanto, mejora la supervivencia (10). El tratamiento estándar después de la cirugía conservadora de la mama para el CDIS puede incluir tratamiento radiante (RT) de toda la mama, terapia hormonal sistémica o ambos tipos.

El uso de la radioterapia para el tratamiento de este tipo de cáncer ha sido validado por cuatro grandes estudios prospectivos; NSABP B17, EORTC 10853, SweDCIS y UK/ANZ DCIS (Tablas I y II).

El objetivo primario en los cuatro estudios era analizar la recaída local y no la supervivencia. La posibilidad de detectar una ganancia en supervivencia con ese número de pacientes carecía de potencia estadística suficiente, y estaba limitada, además, por el escaso número de recaídas en forma de cáncer invasivo.

#### NSABP B17

El estudio NSABP-B17 (11) se realizó en Estados Unidos y Canadá entre los años 1985 y 1990. Fisher y cols. analizaron 818 pacientes con carcinoma *in situ* de la mama con una mediana de seguimiento de 12 años. Demostraron que la radioterapia adyuvante tras cirugía conservadora contribuye a la prevención de la recidiva.

TABLA I  
CARACTERÍSTICAS DE LOS ESTUDIOS PROSPECTIVOS

	NSABP-B17	EORTC 10853	SweDCIS	UK/ANZ DCIS
Fechas reclutamiento	1985-1990	1986-1996	1987-1999	1990-1998
Muestra	818	1.010	1.067	1.030
Cirugía conservadora	405	503	533	508
Cirugía conservadora + RT	413	510	534	522
Márgenes libres	78 %	83 %	80 %	100 %
RT dosis	50 Gy/25 fx	50 Gy/25 fx	50-54 Gy/25-27 fx	50 Gy/25 fx
Boost	10 Gy/5 fx (9 %)	10 Gy/5 fx (5 %)	No	No

fx: fracciones.

TABLA II  
COMPARACIÓN DE LOS EVENTOS OCURRIDOS EN LOS DIFERENTES ENSAYOS CLÍNICOS

	<i>NSABP-B17</i> (17,25 años)		<i>EORTC 10853</i> (10,5 años)		<i>SweDCIS</i> (8,4 años)		<i>UK/ANZ DCIS</i> (12,7 años)	
	CS	CS + RT	CS	CS + RT	CS	CS + RT	CS	CS + RT
Ipsilateral	CS	CS + RT	CS	CS + RT	CS	CS + RT	CS	CS + RT
Total	35	19,8	26,0	15,0	27,1	12,1	19,4	7,1
Invasivo	19,6	10,7	13,0	8,0	12,3	7,2	9,1	3,3
<i>In situ</i>	15,4	9	14,0	7,0	14,8	4,9	9,7	3,8
Contralateral	7,9	9,3	4,0	8,0	5,9	6,5	4,1	3,3
Supervivencia %	86	87	95	95	90*	92*	97,9	96,2

Cs: cirugía conservadora; RT: radioterapia. \*Se incluyeron todas las causas de muerte.

La radioterapia se asoció con una reducción absoluta del riesgo de recidiva del 16 % (tasa de recidiva local fue del 31,7 % en el grupo control frente al 15,7 % del grupo de la radioterapia). Con 10 años de seguimiento, demostraron una reducción cercana al 50 % de los carcinomas *in situ* ipsilaterales y del 71 % de los carcinomas invasivos ipsilaterales. No hubo diferencias significativas en la supervivencia global a los 12 años que fue del 86 % para el grupo control y del 87 % en las pacientes tratadas con radioterapia. En el análisis por subgrupos la asociación de radioterapia fue más efectiva en pacientes con márgenes quirúrgicos próximos o afectos y la presencia de comedonecrosis. Posteriormente en el ensayo NSABP B24 (12) se demostró que la asociación de tamoxifeno en aquellas pacientes con receptores hormonales positivos tras cirugía y radioterapia contribuía a mejorar el control local con disminución del porcentaje de carcinoma invasivo (recidiva local a 7 años del 11 % en pacientes con radioterapia sin tamoxifeno frente al 8 % en las pacientes con tamoxifeno asociado a la radioterapia;  $p = 0,002$ ).

#### *EORTC 10853*

En el estudio EORTC-10853 que se llevó a cabo en Europa desde 1986 hasta 1996, Julien y cols. incluyeron 1.010 pacientes que presentaban CDIS con márgenes libres después de la tumorectomía. Se realizó un primer análisis después de un seguimiento de 4,2 años que mostró una reducción significativa en el riesgo de recaída de tipo invasiva, un aumento del riesgo de cáncer contralateral y una supervivencia parecida. Una actualización después de un seguimiento de 10,5 años (13) confirmó estos resultados, una reducción de la tasa absoluta de recidiva local del 14 % al 7 % de los carcinomas *in situ* ipsilaterales y del 13 % al 8 % de los carcinomas invasivos ipsilaterales. En el análisis multivariante, los principales factores asociados con mayor recidiva local fueron edad menor de 40 años, diagnóstico por sintomatología, grado

histológico G2-G3, patrón de crecimiento cribiforme o sólido y márgenes próximos o afectos.

#### *SweDCIS*

El ensayo multicéntrico sueco incluyó a pacientes diagnosticadas de CDIS que fueron tratadas con cirugía conservadora con presencia de márgenes libres. Más de mil pacientes fueron asignadas al azar para el tratamiento adyuvante con o sin radioterapia. El análisis después de 8 años evidenció una reducción de riesgo relativo de casi el 33 % de las recidivas locales, sin disminuir, no obstante, el riesgo de recidiva en forma de cáncer invasivo (14). Una actualización en el año 2008 y posteriormente en 2014 confirma una reducción del riesgo relativo del 37,5 % en la recidiva local (15,16). El subgrupo de mujeres mayores de 60 años parecía beneficiarse más del uso de la radioterapia adyuvante, además de concluir que la edad avanzada no es un factor excluyente al tratamiento. No obstante, ante la reducción modesta en la incidencia del cáncer de mama invasivo y un posible aumento de cánceres en la mama contralateral concluye diciendo que, después de 20 años de seguimiento, se hace necesario encontrar el subgrupo de pacientes donde se podría evitar la RT adyuvante o cuándo la mastectomía con reconstrucción mamaria estaría indicada.

#### *UK/ANZ DCIS*

El estudio del grupo cooperativo inglés UK/ANZ DCIS incluyó 1.701 pacientes en un estudio randomizado. Las pacientes se randomizaron a cirugía con/sin radioterapia y cirugía con/sin tamoxifeno. Sólo 1.030 pacientes fueron incluidas en el análisis de la influencia de la radioterapia. La radioterapia se asoció con una reducción absoluta del riesgo de recidiva del 8,9 % (la tasa de recidiva local fue de 13,7 % en el grupo control frente a 4,8 % en el grupo de radioterapia). La radioterapia

plia redujo la incidencia de recidivas locales ipsilaterales tanto de carcinoma *in situ* (3 % frente a 7 %;  $p < 0,001$ ), como de invasivo (2,5 % frente a 5,3 %;  $p < 0,001$ ). Este estudio ha sido actualizado recientemente después de un seguimiento de 12,7 meses (17,18), evidenciando una reducción absoluta del 8,9 % de los carcinomas *in situ* y del 2,8 % de los carcinomas invasivos ipsilaterales. No se evidenció diferencia en el número de casos de cáncer contralateral y estos valores fueron similares independientemente de si las pacientes habían tomado tamoxifeno o no.

En el año 2010 la Early Breast Cancer Trialists Collaborative Group (EBCTCG) publicó un metaanálisis que proporciona una visión general y concisa del efecto de la radioterapia después de la cirugía conservadora para CDIS (19). Un total de 3.729 mujeres fueron elegidas entre los análisis de la NSABPB17, EOTRC 10953, SweDCIS, y los ensayos de Reino Unido, Australia y Nueva Zelanda, con un seguimiento medio de 8,9 años. El uso de la radioterapia como tratamiento adyuvante reducía en más de la mitad la tasa de eventos en la mama ipsilateral a 10 años del 28,1 % con tumorectomía exclusiva, al 12,9 % con la adición del tratamiento radioterápico adyuvante ( $p < 0,00001$ ). A los 5 años la reducción absoluta del riesgo fue 10,5 % (7,6 % vs. 18,1 %) y a los 10 años fue 15,2 % (12,9 % vs. 28,1 %). La radioterapia proporcionó una mayor reducción en la tasa de recidiva ipsilateral, en las mujeres mayores de 50 años, que en comparación con las más jóvenes. No hubo diferencias estadísticamente significativas con ningún otro factor, a parte del ya citado. No se evidenciaron diferencias para la mortalidad global entre los brazos de tratamiento, ya que hubo 50 muertes de 1.878 pacientes (2,7 %) como consecuencia de cáncer de mama para los grupos de radioterapia y 44 de 1.851 (2,3 %) en el brazo de observación.

En este metaanálisis de la EBCTCG se definió a un grupo de pacientes en un grupo de “bajo riesgo” en los que la adición de la radioterapia proporcionaría poco beneficio para evitar recidivas, 291 fueron los casos elegidos que tenían CDIS con tamaños menores de 20 mm y con márgenes quirúrgicos negativos. Se concluyó que el riesgo a 10 años de un evento ipsilateral disminuía del 30,1 % al 18,0 % (19).

Un informe reciente de una revisión del grupo cooperativo Cochrane sobre radioterapia postoperatoria para el carcinoma ductal *in situ* de mama (20) confirma el beneficio que la radioterapia adyuvante aporta tras cirugía conservadora a las pacientes diagnosticadas de CDIS, no identificando toxicidades tardías tras su administración.

En la literatura hay muchos estudios retrospectivos que apuntan que las tasas de recidiva en la mama son alrededor del 15 % a 5-6 años tras cirugía conservadora exclusiva. También ha habido varios estudios que prospectivamente han evaluado los resultados en pacientes con CDIS y con criterios de “bajo riesgo” de recidiva para establecer en qué tipo de pacientes se podría evitar la RT tras cirugía conservadora.

El primer ensayo clínico, RTOG 9804 (21) fue un estudio fase III que incluyó pacientes con bajo riesgo para la recidiva (definido como grado histológico bajo o intermedio, tumores menores de 2,5 cm y márgenes tras la cirugía negativos), las pacientes fueron aleatorizadas a observación o RT adyuvante tras cirugía conservadora. Desafortunadamente, el ensayo se cerró precozmente ante el escaso reclutamiento, con sólo 636 pacientes incluidas de 1.700 previstas. Los resultados se presentaron en la ASCO de 2012 sobre 585 pacientes elegidos. Tras una mediana de seguimiento de 7,2 años se han producido 19 recidivas en la mama en el grupo de observación, 42 % invasivos y 58 % CDIS y dos en el grupo de radioterapia, 50 % invasivos y 50 % CDIS ( $p = 0,0003$ ). Debido al escaso número de eventos la recidiva no se ha podido correlacionar con el tamaño del CDIS, grado histológico, estado de los márgenes o edad. Anecdóticamente reseñar que el grado III de toxicidad o superior fue del 4 % en ambos brazos.

Otro estudio prospectivo de un solo brazo, el ensayo clínico WEA (Wide Excision Alone), realizaba observación en pacientes de bajo riesgo para la recidiva (definido como márgenes quirúrgicos mayores de 1 cm, grado histológico 1 y 2, y tamaño del tumor por mamografía menor de 2,5 cm), sin RT tras cirugía conservadora. Este ensayo de Harvard incluyó a 158 mujeres, pero también se finalizó precozmente debido a un alto porcentaje de recidivas locales (12 % a 5 años y 14,4 % a 8 años) (22,23).

Por último, ECOG 9154 (24) es un estudio prospectivo de un solo brazo con dos cohortes de pacientes sometidas a cirugía conservadora sin radioterapia. Estableció dos grupos. El grupo 1 estaba formado por pacientes definidas como de bajo riesgo para la recidiva (grado bajo o intermedio, margen mayor de 3 mm y tamaño tumoral menor de 2,5 cm). El grupo 2 estaba formado por pacientes definidas como de riesgo alto para la recidiva (grado histológico alto, margen mayor de 3 mm y tamaño tumoral menor de 1 cm). Tras una mediana de seguimiento de 6 años, los autores hallaron un porcentaje de fracaso local a los 5 años del 12 % para el grupo 2 y del 3 % para el grupo 1; concluyendo que el porcentaje de fracasos locales en el grupo 2 era inaceptable y solamente en las pacientes el grupo 1 se podría considerar la administración o no de radioterapia.

Posteriormente, una actualización a 10 años (25) encontró que el porcentaje de recidivas era del 18 % y 15 % para el grupo 1 y 2, respectivamente. Estos porcentajes a 10 años confirman los datos históricos retrospectivos sobre la historia natural del CDIS que sugieren que los tumores de bajo grado en última instancia tienen las mismas tasas de recaídas que los tumores de alto grado, aunque tengan periodos de tiempo más largos para recaer. Aunque esta reciente actualización no permita identificar qué subgrupo de pacientes se podría beneficiar de omitir la radioterapia sin tener un elevado e inaceptable número de recidivas locales, a las pacientes con muestras de tejido tumoral suficiente posteriormente

se les realizó el test Oncotype Dx®, que se aplica habitualmente a las pacientes con tumores invasivos tras una modificación de su algoritmo. En esta modificación se utilizaron 12 de los 21 genes tradicionales, con el objetivo de identificar el riesgo de recidiva individual.

Las conclusiones iniciales sugieren que, dentro de las pacientes incluidas en el estudio ECOG 9154, pudiera haber subgrupos que tienen un alto riesgo de recaída y que serían identificadas mejor con test genéticos que nosotros, como clínicos, somos capaces de hacer utilizando variables estándar clínico-patológicas. Esta conclusión abre el camino a poder adoptar un enfoque individualizado en el tratamiento del CDIS (26).

#### RADIOTERAPIA ESTÁNDAR 3D EN EL CDIS

Para realizar un tratamiento con radioterapia 3D hay que realizar una TAC para la localización del volumen blanco y de los órganos de riesgo.

Se debe elegir una posición cómoda de la enferma que se pueda reproducir diariamente durante el tratamiento. La paciente se coloca en decúbito supino, con el brazo del lado afecto en abducción ( $> 90^\circ$ ), por encima de la cabeza y con la cabeza girada hacia el lado contralateral. La utilización de un plano inclinado  $15^\circ$  o  $17^\circ$  puede ser útil para disminuir el volumen pulmonar incluido en el campo de irradiación. Se deben usar sistemas de inmovilización: cuñas para el hueso poplíteo, etc.

En la cirugía conservadora el tumor macroscópico se ha extirpado, por lo que no hay volumen tumoral macroscópico (GTV). En la mama debemos diferenciar el volumen blanco clínico (CTV), CTV 1: la glándula mamaria y el CTV 2: lecho tumoral (27).

Para definir el CTV 1 se usan referencias anatómicas, palpación, marcas colocadas en la piel y tomografía TAC. El límite superior del campo se sitúa por debajo de la cabeza de la clavícula; el límite inferior 1 cm por debajo del surco submamario; el límite interno es la línea media; el límite externo es la línea media axilar; el límite superficial se coloca 5 mm por debajo de la piel y el límite profundo debe incluir la cara anterior de la

fascia pectoral y al menos 0,5 cm del músculo pectoral y se debe incluir toda la glándula mamaria visible en los cortes de la TAC y todo el tejido mamario residual entre la fascia del músculo pectoral mayor y la piel.

Si es necesario sobreimpresionar el lecho tumoral en función de los hallazgos anatomopatológicos, se definirá el CTV 2, basándose en la mamografía previa, cicatriz de tumorectomía, clips metálicos dejados en el acto quirúrgico, ecografía y cavidad de tumorectomía (28).

Para compensar los errores de posicionamiento, movimientos respiratorios y penumbras, se define el PTV, que es el CTV con margen. Para el PTV 1 el margen del CTV 1 será de 1-1,5 cm en la dirección craneocaudal, 1 cm en el límite superficial (aire) y en profundidad el margen debe tener en cuenta que la distancia máxima pulmonar en el corte central no sea superior a 2,5 cm (29-31). Se debe evitar la mama contralateral. Para el PTV 2, el margen al CTV 2 oscila entre 1-3 cm en base a que la recidiva local se localiza, en el 90 % de los casos, en el propio lecho tumoral o en su proximidad inmediata, 1 cm (27,30). En el estudio de la EORTC 22881/10882 (32) si los bordes son microscópicamente negativos, el margen añadido es de 1,5 cm y cuando están afectados el margen añadido es mayor, hasta 3 cm.

La mama debe irradiarse de la forma más homogénea posible, de acuerdo con los criterios de calidad definidos en el ICRU 62, de forma que el 95 % del CTV debe recibir el 95 % de la dosis prescrita (95 %-107 %) (31). Está más que establecido que la planificación del tratamiento con radioterapia de la mama se realice con dos campos tangenciales (medial y lateral) (Fig. 1).

La dosis que debe recibir la mama con estos campos es de 46- 50 Gy con un ritmo de fraccionamiento de 5 fracciones por semana, de 1,8-2 Gy fracción. Se suelen emplear fotones de baja energía (4-6-MV).

Los órganos a riesgo (OAR) son la piel, el pulmón, el corazón –sobre todo si la lateralidad es izquierda–, la mama contralateral, músculos y huesos, el plexo braquial y el hígado –en el caso de lateralidad derecha.

Un árbol de decisión sobre cómo plantear el enfoque terapéutico del CDIS está representado en la figura 2.

#### SOBREIMPRESIÓN DEL LECHO TUMORAL

El beneficio de usar la sobreimpresión del lecho tumoral en el tratamiento del carcinoma de mama invasivo después de la cirugía conservadora disminuye el riesgo de recidiva locorregional en comparación con las mujeres que no recibieron este tipo de radiación. El aumento de dosis en el CDIS no está claro que obtenga tantos beneficios como en el carcinoma invasivo.

El tipo de sobreimpresión (electrones, fotones, o implante de Ir-192) no influye en la aparición de recidiva local, pero sí encuentra que el volumen medio de tejido que se incluye en la sobreimpresión es muy diferente,



Fig. 1. Dosimetría calculada para RT 3D.

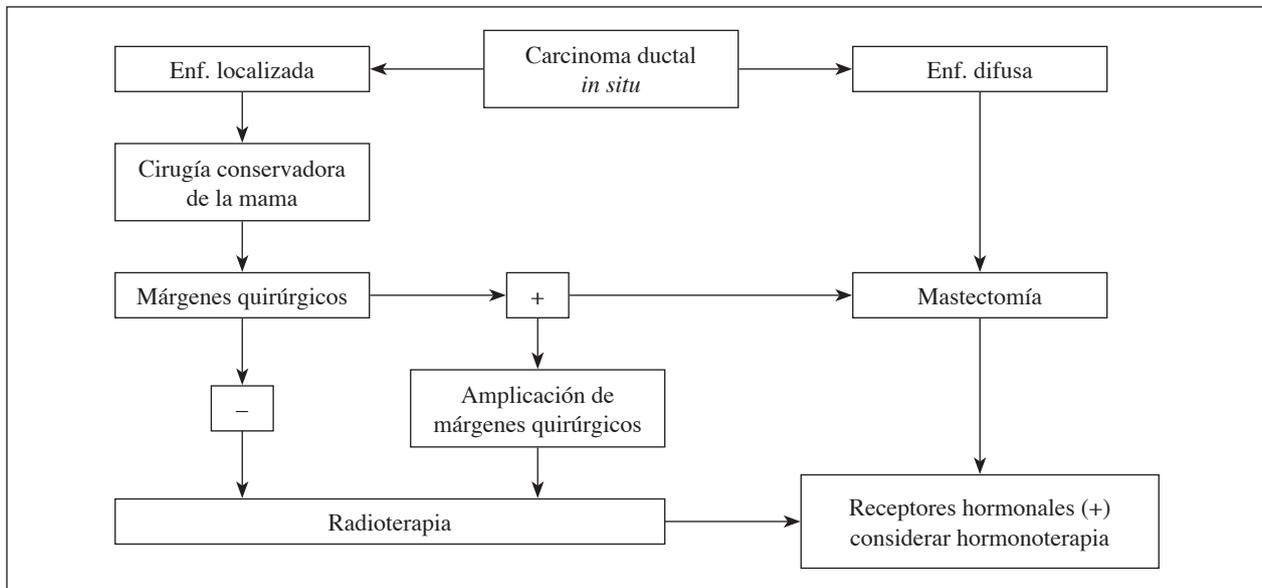


Fig. 2. Árbol de decisión del tratamiento del CDIS.

según la técnica utilizada, siendo de 60 cm<sup>3</sup> cuando se realiza con Ir-192, de 144 cm<sup>3</sup> con electrones y de 288 cm<sup>3</sup> cuando se administra con fotones (33,34). De acuerdo con Kantorowitz (35), cuando se utilizan electrones en la sobreimpresión del lecho tumoral, se debe elegir la energía en función de la profundidad de la zona más posterior de la tumorectomía con el margen, ya que no tiene sentido clínico que en una enferma con un espesor mamario grande y un lecho de tumorectomía superficial se quiera cubrir todo el espesor de la mama hasta la pared torácica, ya que eso produciría fibrosis de la piel y una dosis no despreciable en el pulmón subyacente. Se recomienda que cuando se utilicen electrones, la dosis en el PTV 2 sea lo más homogénea posible y quede englobado por la isodosis del 90 %.

Los resultados de los estudios retrospectivos analizados son controvertidos, ya que muestran resultados dispares (Tabla III). En la actualidad, hay estudios prospectivos en fase de reclutamiento que pretenden estudiar el posible beneficio de esta técnica en el CDIS; BIG 3-07 (A randomised phase III study of radiation doses and fractionation schedules for ductal carcinoma *in situ* (DCIS) of the breast), que estudia el papel de una sobreimpresión de 16 Gy frente a tratamiento convencional y el BONBIS (OT2-06-01: A phase III randomized multicentric french study to evaluate the impact of a localized 16-Gy boost alter conservative surgery and a 50-Gy whole-breast irradiation in breast ductal carcinoma *in situ*).

#### NUEVAS TÉCNICAS DE RADIOTERAPIA EN EL CDIS

##### RADIOTERAPIA DE INTENSIDAD MODULADA (IMRT)

No existen ensayos o estudios donde se analicen los resultados de la utilización de IMRT de forma exhaus-

tiva en el tratamiento del CDIS, pero las conclusiones a las que los diferentes autores llegan, en el caso de los tumores invasivos de la mama, son perfectamente aplicables. La radioterapia de intensidad modulada puede conseguir mejoras dosimétricas en la irradiación mamaria obteniendo una mayor homogeneidad en la distribución de la dosis (36-38), así como una disminución de la irradiación pulmonar y cardiaca, todo ello sin implicar la inclusión de tejido de la mama o el pulmón contralateral en el volumen de tratamiento. Estas mejoras dosimétricas aportan unos mejores resultados estéticos y una disminución de los efectos agudos secundarios de la RT y conllevarán, muy probablemente, una disminución de las complicaciones tardías que pudieran producirse con el tratamiento mediante la técnica convencional (39).

La interacción de nuevas tecnologías, como el control activo de la respiración que coordina la aplicación de la radioterapia con el movimiento respiratorio de la paciente, podrá en el futuro aumentar más la efectividad de las técnicas de RT avanzada como la IMRT.

##### HIPOFRACCIONAMIENTO

El uso de la técnica hipofraccionada (más dosis por fracción/sesión, reduciendo las dosis total) como técnica de tratamiento en el carcinoma de mama invasivo empezó a estudiarse en la década de los noventa con diferentes estudios que comparaban el fraccionamiento estándar con fraccionamientos de dosis muy elevados, más de 6 Gy por sesión. Estos análisis concluían con la presencia de mayor toxicidad en el brazo de hipofraccionamiento en comparación con las técnicas clásicas. En el año 2010 se publicaron los resultados del estudio de Whelan y cols. (40), en el que se estudiaban las diferencias entre

TABLA III  
ESTUDIOS RETROSPECTIVOS. PAPEL DE LA SOBREIMPRESIÓN EN CDIS

	<i>n</i>	<i>Edad media</i>	<i>Márgenes +</i>	<i>Seguimiento</i>	<i>Recaída local</i>
<i>Omlin</i>		41		72	
Boost	150		7		14 %
No boost	166		4		28 %
<i>Julian</i>		53		168	
Boost	692		21		13.8 %
No boost	877		15		14.3 %
<i>Wong</i>		58		46	
Boost	79		5		0 %
No boost	121		0,8		6 %
<i>Monteau</i>		53		89	
Boost	147		50		9.3 %
No boost	55		74		9.6 %
<i>Wai</i>				112	
Boost	144	56	29		9 %
No boost	338	55	12		6 %

un esquema de fraccionamiento estándar (50 Gy en 25 fracciones) con uno de hipofraccionamiento (42,5 Gy en 16 fracciones durante 22 días), mostrando después de un seguimiento de 12 años tasas de recidiva similares en los dos brazos del estudio. Los resultados cosméticos también fueron similares con los dos esquemas de tratamiento.

A finales de la última década, se publicó el estudio START A y B (41,42), con los resultados a 10 años de seguimiento con la intención de comparar el esquema de fraccionamiento estándar con el hipofraccionamiento en términos de toxicidad y control local de la enfermedad. Las conclusiones a las que llega el estudio es que en determinado grupo de pacientes, mayores de 50 años, con carcinoma de mama infiltrante en estadios iniciales, tratadas con cirugía y con factores de buen pronóstico, el uso del esquema con menos fracciones no tiene diferencias en lo referente a toxicidad, control local y efecto cosmético respecto al esquema normal. Aun así quedan dudas que resolver respecto al uso del hipofraccionamiento en la sobreimpresión del lecho tumoral, no utilizándose habitualmente el esquema corto en este caso.

En lo referente al CDIS, el uso del esquema hipofraccionado no ha sido estudiado de forma exhaustiva. En la literatura existen varios estudios retrospectivos entre los que destaca el de Deborah Williamson y cols. (43) que estudia una muestra de 266 pacientes tratados entre 1999 y 2004 con una media de seguimiento de 3,76 años, presentando similares cifras de recidiva local y morbilidad, aunque una de las críticas a este estudio fue la

carencia de datos en muchas de las pacientes estudiadas. Por tanto, el uso del esquema hipofraccionado en el CDIS no está aceptado para esta entidad, por falta de una evidencia lo suficientemente alta que justifique su uso en este momento.

#### IRRADIACIÓN PARCIAL ACELERADA

La irradiación parcial acelerada de la mama (APBI) se puede realizar con diferentes técnicas: braquiterapia intersticial multicanal LDR, PDR o HDR, braquiterapia con balón (Mammosite®, Axxent eB®, Contura®), braquiterapia con dispositivos híbridos (SAVI®, ClearPath®), braquiterapia no invasiva (Accuboot®), radioterapia intraoperatoria (ELIOT [MeV], Intrabeam [kV]), radioterapia 3D o IMRT.

Se han realizado ensayos donde se han implementando las diversas técnicas de APBI en el CDIS con buenos resultados estéticos y tasas favorables en control local (44).

En un estudio de 8 años de seguimiento que incluyó 53 pacientes con una media de seguimiento de 3,6 años, en pacientes con diagnóstico de CDIS y que recibieron tratamiento con cirugía conservadora y APBI adyuvante de la mama, de las 53 pacientes incluidas, 39 fueron tratadas con MammoSite (34 Gy en 10 fracciones) y 14 con 3DCRT (3,85 Gy al día divididas en 2 fracciones durante 10 días). Las tasas de supervivencia fueron 98 % y 100 % respectivamente. La recidiva ipsilateral fue del 2 %. El

resultado estético fue excelente en el 92,4 % de los casos, sin diferencias significativas entre las 2 técnicas (45).

Hay otro estudio, este retrospectivo, en el que se pretendía evaluar la recidiva local en la mama. De las 123 pacientes incluidas en el estudio y a las que se realizó la técnica de APBI, 40 pacientes fueron tratadas con braquiterapia intersticial y 83 pacientes fueron tratadas con 3DCRT. Con una media de seguimiento de 4,7 años, la recidiva tumoral en la mama ipsilateral fue bastante baja (0,8 %) (46).

La utilización de las diversas técnicas de irradiación parcial acelerada en mama se ha incrementado en los últimos años, aunque sigue siendo baja en general (47).

Existen hasta la fecha un número limitado de ensayos aleatorizados fase III con respecto a la eficacia y seguridad de las de diferentes técnicas APBI y que establezcan su superioridad o al menos su equivalencia a la irradiación de toda la mama. Sin embargo, varios estudios han demostrado tasas muy aceptables en cuanto al control local de la enfermedad al utilizarse las diversas técnicas para APBI. Actualmente hay en marcha varios estudios que pretenden esclarecer la utilidad de esta técnica en el CDIS, como son el ensayo clínico canadiense (RAPID), el estudio NSABP B39/RTOG 0143 (48), el ensayo de Milán (ELIOT) y el estudio de GEC-ESTRO.

Las recomendaciones actuales de la ASTRO y del GEC-ESTRO establecen como no indicado o bajo ensayo clínico la realización de la irradiación parcial acelerada de la mama en el CDIS.

#### CORRESPONDENCIA:

Francisco José Andreu Martínez  
Servicio de Oncología Radioterápica  
Hospital Universitari Sant Joan  
Ctra. Ncal. 332 Alicante-Valencia, s/n  
03550 Sant Joan d'Alacant - Alicante  
e-mail: andreu\_fra@gva.es

#### BIBLIOGRAFÍA

- Siegel R, Naishadham D, Jemal A. Cancer statistics, 2013. *CA Cancer J Clin* 2013;63(1):11-30.
- Sanders ME, Schuyler PA, Dupont WD, et al. The natural history of low-grade ductal carcinoma in situ of the breast in women treated by biopsy only revealed over 30 years of long-term follow-up. *Cancer* 2005;103:2481-4.
- Fonseca R, Hartmann LC, Petersen IA, et al. Ductal carcinoma in situ of the breast. *Ann Intern Med* 1997;127:1013-22.
- Lagios MD, Westdahl PR, Margolin FR, et al. Duct carcinoma in situ. Relationship of extent of noninvasive disease to the frequency of occult invasion, multicentricity, lymph node metastases, and short-term treatment failures. *Cancer* 1982;50:1309-14.
- 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;86:429-38.
- Andreu-Martínez FJ, Martínez-Mateu JM. Papel de la radioterapia en el tratamiento del carcinoma in situ de mama. *Oncología* 2006;29:338-44.
- Silverstein MJ, Lagios MD, Craig PH, et al. A prognostic index for ductal carcinoma in situ of the breast. *Cancer* 1996;77:2267-74.
- Silverstein MJ. The University of Southern California/Van Nuys prognostic index for ductal. *Am J Surg* 2003;186:337-43.
- Silverstein MJ, Lagios MD. Choosing treatment for patients with ductal carcinoma in situ: Fine tuning the University of Southern California/Van Nuys Prognostic Index. *J Natl Cancer Inst Monogr* 2010;2010:193-96.
- 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.
- 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;103:478-88.
- Fisher B(1), 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.
- 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;24:3381-7.
- Emdin S, 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;45:536-43.
- 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;26:1247-52.
- 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;32:3613-8.
- Houghton J. 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.
- 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* 2010;12:21-9.
- Correa C, McGale P, Taylor C, et al.; 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;2010:162-77.
- Goodwin A, Parker S, Ghersi D et al. Post-operative radiotherapy for ductal carcinoma in situ of the breast. *Cochrane Database Syst Rev*. 2013:Nov 21.
- McCormick B. RTOG 9804: A prospective randomized trial for "good risk" ductal carcinoma in situ (DCIS), comparing radiation (RT) to observation (OBS). *J Clin Oncol* 2012;30(Supl.):abstr 1004.
- 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;24:1031-36.
- Wong JS. Eight year update of a prospective study of wide excision alone for ductal carcinoma in situ of the breast. Presented at ASTRO 2011:abstract 63.
- Hughes LL, Wang M, Page DL, et al. Local excision alone without irradiation for ductal carcinoma in situ of the breast: A trial of the Eastern Cooperative Oncology Group. *J Clin Oncol* 2009;27:5319-24.
- Solin L. A quantitative multigene RT-PCR assay for predicting recurrence risk after surgical excision alone without irradiation

- for ductal carcinoma in situ (DCIS): A prospective validation study of the DCIS score from ECOG E5. Presented at San Antonio Breast Cancer Symposium 2011:S4-6.
26. Wang F, Li H, Tan PH, et al. Validation of a nomogram in the prediction of local recurrence risks after conserving surgery for Asian women with ductal carcinoma in situ of the breast. *Clin Oncol (R Coll Radiol)* 2014;26:684-91.
  27. Dilhuydy JM, Bussi eres E, Rpmestaing P. La Radioth erapie du Sein et de la paroi thoracique: les volumes a traitier. *Canecer/Radiother* 2001;5:50-559.
  28. Baroni G, Garibaldi C, Scabini M, et al. Dosimetric effects within target and organs at risk of interfractional patient mispositioning in left breast cancer radiotherapy. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 2004;59:861-71.
  29. Wennberg B, Gagliardi G, Sundbom L, et al. Early response of lung in breast cancer irradiation: Radiologic density changes measured by CT and symptomatic radiation pneumonitis. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 2002;52:1196-206.
  30. Vicini FA, Kestin LL, Goldstein NS. Defining the clinical target volume for patients with early-stage breast cancer treated with lumpectomy and accelerated partial breast irradiation: A pathologic analysis. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 2004;60:772-30.
  31. ICRU REPORT 62: Prescribing, recording and reporting photon beam therapy. ICRU Bethesda, Maryland; 1999.
  32. Van Tienhova G, Van Bree Nam, Mijnheer BJ, et al. Quality assurance of the EORTC trial 22881/10882: Assessment of the role of the booster dose in breast conserving therapy: The dummy run. *Radiother Oncol* 1998;22:290-8.
  33. Poortmans P, Bartelink H, Horiot JC, et al. EORTC Radiotherapy and Breast Cancer Groups. The influence of the boost technique on local control in breast conserving treatment in the EORTC 'boost versus no boost' randomised trial. *Radiother Oncol* 2004;72:25-33.
  34. Rakovitch E, Narod SA, Nofech-Moses S, et al. Impact of boost radiation in the treatment of ductal carcinoma in situ: a population-based analysis. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 2013;86:491-7.
  35. Kantorowitz DA. The impact of dose-specification policies upon nominal radiation dose received by breast tissue in the conservation treatment of breast cancer. *Int J Radiation Oncology Biol Phys* 2000;47:841-8.
  36. Donovan E, Bleakley N, Denholm E, et al. Randomised trial of standard 2D radiotherapy (RT) versus intensity modulated radiotherapy (IMRT) in patients prescribed breast radiotherapy. *Radiother Oncol* 2007;82:254-64.
  37. Vicini FA, Sharpe M, Kestin L, et al. Optimizing breast cancer treatment efficacy with intensity-modulated radiotherapy. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 2002;54:1336-44.
  38. Pignol JP, Olivotto I, Rakovitch E, et al. A multicenter randomized trial of breast intensity-modulated radiation therapy to reduce acute radiation dermatitis. *J Clin Oncol* 2008;26:2085-92.
  39. Haffty BG, Buchholz TA, McCormick B. Should intensity-modulated radiation therapy be the standard of care in the conservatively managed breast cancer patient? *J Clin Oncol* 2008;26:2072-48.
  40. Whelan TJ, Pignol JP, Levine MN, et al. Long-term results of hypofractionated radiation therapy for breast cancer. *N Engl J Med* 2010;362:513-20.
  41. Haviland JS, Owen JR, Dewar JA, et al. The UK Standardization of Breast Radiotherapy (START) trials of radiotherapy hypofractionation for treatment of early breast cancer: 10-year follow-up results of two randomised controlled trials. *Lancet Oncol* 2013;14:1086-94.
  42. Bentzen SM, Agrawal RK, Aird EG, et al. The UK Standardisation of Breast Radiotherapy (START) Trial A of radiotherapy hypofractionation for treatment of early breast cancer: A randomised trial. *Lancet Oncol* 2008;9:331-41.
  43. Williamson D, Dinniwell R, Fung S, et al. Local control conventional and hypofractionated adjuvant radiotherapy after breast-conserving surgery for ductal carcinoma in-situ. *Radiother Oncol* 2010;95:317-20.
  44. Shah C, McGee M, Wilkinson J, et al. Clinical outcomes using accelerated partial breast irradiation in patients with ductal carcinoma in situ. *Clinical Breast Cancer* 2012;12:259-63.
  45. Park S, Grills I, Chen P, et al. Accelerated partial breast irradiation for pure ductal carcinoma in situ. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 2011;81:403-8.
  46. Acharya S, Roach M, Ferraro D, et al. Ductal carcinoma in situ treated with accelerated partial breast irradiation: An analysis of ipsilateral breast tumor recurrence and contralateral breast cancer. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 2014;90:S251.
  47. Demas K, Grover S, Sharma S, et al. Treatment of ductal carcinoma in situ with adjuvant accelerated partial breast irradiation: A surveillance, epidemiology, and end results-based patterns of care analysis. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 2014;90:S257.
  48. National Cancer Institute website. NSABP B-39: Phase III randomized study of adjuvant whole-breast versus partial-breast irradiation in women with ductal carcinoma in situ or stage I or II breast cancer. <http://www.cancer.gov/clinicaltrials/search/view?cdrid=409590&version=HealthProfessional>. Accessed November 29, 2014.

# Tratamiento médico tras un carcinoma ductal *in situ* de mama

I. ÁLVAREZ LÓPEZ

*Servicio de Oncología Médica. Hospital Universitario Donostia. Donostia/San Sebastián*

## RESUMEN

El carcinoma ductal *in situ* (CDIS) se define como una proliferación de células epiteliales neoplásicas dentro del ducto, normalmente rodeadas de células mioepiteliales y con la membrana basal intacta. Se acepta que tras un diagnóstico de CDIS hay un riesgo aumentado de desarrollar un posterior carcinoma infiltrante. Tras un tratamiento conservador con tumorectomía sin otros tratamientos, el riesgo de recurrencia, “*in situ*” o infiltrante, es de un 30-40 %. Este riesgo se reduce con radioterapia local y es muy bajo con mastectomía. El tratamiento sistémico tras tratamiento local podría reducir aún más el riesgo de desarrollar una lesión infiltrante. El tamoxifeno disminuye el riesgo de recurrencia tras la excisión +/- radioterapia tras un CDIS. En esta revisión se presentan los potenciales beneficios del tratamiento sistémico.

**PALABRAS CLAVE:** Carcinoma ductal *in situ*. Mama. Tamoxifeno. Tratamiento sistémico.

## ABSTRACT

*Ductal carcinoma in situ (DCIS) is defined as a proliferation of neoplastic epithelial cells within the closed environment of the duct, which is normally surrounded by myoepithelial cells and an intact basement membrane. It is generally accepted that women diagnosed with DCIS remain at high risk for the subsequent development of invasive carcinoma. After lumpectomy alone, the risk of recurrence “in situ” or invasive, is 30-40 %. This risk is reduced with local radiotherapy and is very low with mastectomy. The risk of invasive neoplasm could be reduced even more with systemic treatment after local therapy. Tamoxifen reduces recurrence after excision +/- radiotherapy for DCIS. In this review the potential benefits or systemic treatment are presented.*

**KEY WORDS:** Ductal carcinoma *in situ*. Breast. Tamoxifen. Systemic treatment.

## INTRODUCCIÓN

La OMS definió en 2012 el carcinoma ductal *in situ* de mama (CDIS) como “una proliferación neoplásica confinada al sistema ducto-lobulillar mamario y caracterizado por una proliferación epitelial aumentada, de ligera a marcada atipia citológica y una tendencia inherente pero no necesariamente obligada a la progresión a un carcinoma invasivo de mama” (1). Esa proliferación se mantiene dentro del ambiente cerrado del ducto que está normalmente rodeada por células mioepiteliales y una membrana basal intacta (2,3). Morfológicamente es esa ausencia de invasión del estroma adyacente lo que diferencia a una lesión *in situ* de una infiltrante con las

implicaciones que eso representa, pues sólo la infiltrante tiene capacidad de metastatizar. No se sabe con seguridad si todos los tumores infiltrantes tienen una fase previa de “*in situ*” de mayor o menor duración, tal y como propone el modelo de evolución lineal. Lo cierto es que en muchos casos ambos se encuentran simultáneamente en la misma mama. El modelo de evolución lineal clásico no es universalmente aceptado y otros modelos como los no lineales, los ramificados y los de evolución paralela en los que existiese un progenitor común al inicio con evoluciones divergentes se proponen como alternativas. Aún se desconoce cuándo se produce el hecho crítico que hace que se adquiera la capacidad de invasión. Lo cierto es que las alteraciones genéticas en lesiones simultáneas

son muy similares entre el componente *in situ* y el infiltrante, diferenciándose ambos de forma clara respecto a las células no malignas. Si la capacidad infiltrante ya está preñada desde el inicio, si se adquiere más tarde y qué papel tienen las señales provenientes del estroma adyacente (linfocitos y sistema inmune, hipoxia y angiogénesis y otros muchos) es algo que está pendiente de dilucidar (4).

Biológica y morfológicamente, el CDIS es una patología heterogénea. A nivel de expresión génica se clasifica de forma similar a los invasivos (luminal, *basal-like* y HER2-enriquecido) (5). Con respecto a los marcadores clásicos, receptores hormonales (RH) de estrógeno y progesterona (RE y RP) y HER-2, la frecuencia de su expresión varía cuando se compara con los infiltrantes. Si bien el porcentaje de tumores que expresa RH es similar, alrededor de un 70 %, alrededor de un 40 % expresan HER2 (a diferencia del 15-20 % en los infiltrantes) y sólo un 6-8 % no expresan ni HER2 ni RH (a diferencia de un 17-20 % de los infiltrantes) (3).

El diagnóstico de CDIS era infrecuente hace 2-3 décadas y constituía sólo el 1-2 % de los cánceres de la mama, pero desde el uso generalizado de la mamografía de cribado ha pasado a constituir alrededor de un 20-25 % de los nuevos diagnósticos de cáncer de mama y hasta el 30 % de las lesiones asintomáticas detectadas sólo por mamografía (6-8). La historia natural sin tratamiento del DCIS es desconocida y sólo tenemos datos indirectos de algunos estudios retrospectivos en los que se da un riesgo de progresión de hasta un 30 %. El tratamiento en aquella época pre-cribado de esta entidad generalmente diagnosticada debido a la aparición de síntomas (nódulo, telorragia u otros) era la mastectomía y con un pronóstico excelente con tasas muy bajas de recurrencia local (1-3 %), probablemente debidas a resección incompleta de la mama o presencia de una lesión infiltrante simultánea que no se hubiese detectado (9). Sin embargo, el diagnóstico cada vez más frecuente de lesiones más pequeñas y los resultados de la cirugía conservadora en los tumores infiltrantes hizo que se pasase a realizar tratamiento conservador asociado o no a radioterapia, siguiendo los patrones de tratamiento de los tumores infiltrantes. Aunque no hay ensayos que comparen la mastectomía con la cirugía conservadora, asociada o no a radioterapia, en el tratamiento del CDIS no se discute como opción de tratamiento. En un estudio de cohortes del registro noruego de pacientes tratadas por un CDIS, con un seguimiento a 10 años, la incidencia acumulada de recaídas en las pacientes tratadas con mastectomía fue de: 3,8 % de cáncer de mama infiltrante homolateral (CMIHL), 4,5 % de infiltrante contralateral (CMICL) y 1,8 % de CDIS contralateral. Tras cirugía conservadora +/- radioterapia la incidencia fue de: 7 % de cáncer CMIHL, 3,9 % de CMICL y 0,7 % de CDIS contralateral. La mortalidad a 10 años por cualquier causa fue de un 13,4 %, similar a la esperada en la población general y la probabilidad de morir de un

cáncer de mama de un 2,5 %, unas 4 veces lo que correspondería a la población general (10), cifras que coinciden con otros estudios en población general (11). El riesgo a largo plazo se deriva de la probabilidad de desarrollar una lesión infiltrante homo o contralateral que es la que puede incrementar el riesgo de mortalidad por cáncer de mama. Y así, y siguiendo el mismo modelo de los tumores infiltrantes precoces, el siguiente paso ha sido estudiar el valor del tratamiento sistémico en este tipo de lesiones (que se revisa de forma detallada más adelante). De este modo se iniciaron a principios de los años 90 los primeros estudios con tamoxifeno en el tratamiento de CDIS.

Estamos, por lo tanto, ante una población con excelente pronóstico en la que incluso se ha llegado a proponer eliminar la palabra “cáncer” del diagnóstico de estas lesiones (12) con el fin de evitar las connotaciones que tiene la palabra cuando se da el diagnóstico a las pacientes y también a proponer un abordaje tras tratamiento local más enfocado como quimioprevención en población de riesgo que como terapia “adyuvante” (13).

El objetivo del tratamiento es, por tanto, disminuir el riesgo de las recaídas infiltrantes (que son aproximadamente el 50 % de las recaídas locales tras tratamiento conservador) tras tratamiento conservador local y, como hay cierto incremento de riesgo de segundos tumores en la mama contralateral, prevenir los segundos primarios infiltrantes tanto en los tratados con tratamiento conservador como con mastectomía. Así hoy nos encontramos que ante un diagnóstico de CDIS, el tratamiento puede ir en función de las características del tumor, de las preferencias del paciente y del beneficio percibido por los profesionales desde una mastectomía bilateral, con el fin de prevenir el CMCL a una cirugía conservadora sólo pasando por mastectomía conservadora más radioterapia y añadiendo o no tratamiento sistémico hormonal, intentando buscar un balance entre el potencial beneficio e intentando evitar el posible sobretratamiento.

El objetivo fundamental del tratamiento sistémico tras un diagnóstico de CDIS es prevenir las recaídas infiltrantes locales tras un tratamiento conservador y prevenir los segundos primarios en mama contralateral. Dado el bajo riesgo no se ha considerado la quimioterapia en estos tumores, pero sí el tratamiento hormonal y otras terapias. En este momento el único con indicación es el tamoxifeno, aunque algunos recomiendan también los inhibidores de aromatasa en mujeres postmenopáusicas. Vamos a revisar la evidencia que tenemos en la actualidad, estudios en marcha y otras posibles terapias.

#### TAMOXIFENO

El tamoxifeno es un antagonista antiestrogénico parcial (SERM) activo tanto en mujeres pre como postmenopáusicas. Teniendo en cuenta la eficacia que había demostrado el tamoxifeno en tumores infiltrantes dis-

minuyendo la recurrencia tanto local como a distancia, la disminución de CMCL (14,15) y datos preclínicos como antipromotor, se iniciaron, a principios de los 90, estudios randomizados en CDIS, y específicamente dirigidos a esta entidad (16,17). Se han realizado 2 estudios randomizados en CDIS tratados de forma conservadora en los que se compara tamoxifeno 20 mg/día x 5 años vs. no tratamiento sistémico. Son los ensayos NSABP-B24 (18,19) y UK/ANZ (20,21) (Tabla I).

El estudio NSABP-B24 es un estudio fase III, randomizado, doble ciego, en el que pacientes con diagnóstico de CDIS tratados con cirugía y radioterapia se randomizaban a recibir tamoxifeno 20 mg durante 5 años o placebo y cuyo tamaño muestral se definió con el fin de detectar un 50 % de reducción en las recurrencias inva-

sivas. Se incluyeron pacientes independientemente de los receptores hormonales y se permitían márgenes afectados en la tumorectomía. El estudio UK/NZ también incluía a pacientes con CDIS tratados con cirugía conservadora (1701 p) y se randomizaban a recibir radioterapia (RT), tamoxifeno 20 mg x 5 años o ambas, e incluían a las pacientes según 2 diseños: uno en el que se incluyeron 912 pacientes, se randomizaban en un diseño 2x2, quedando 4 ramas (tumorectomía, tumorectomía + TMX, tumorectomía + RT, tumorectomía + RT + TMX), y un segundo diseño (782 pacientes) en el que se elegía recibir o no la RT (664 p) o el TMX (118 p) y se randomizaban al otro tratamiento; así, 664 pacientes tratadas con tumorectomía + RT se randomizaron a recibir TMX o no, quedando finalmente 1.576 pacientes randomizadas a recibir TMX

TABLA I  
CDIS: ESTUDIOS RANDOMIZADOS CON TAMOXIFENO

Estudio	Población/ Tipo estudio	Objetivos	n total/rama	Seguim. (años)	Eventos totales	CMHL Inf/IS (%)	CMCL % global (acumulado) / Inf/IS (1.º evento)
NSABP-B24 (18,19)	CDIS/Cirugía conservadora + RT mama TMX x 5 años vs. placebo Fase III, randomizado, doble ciego, placebo Margen afectado permitido RH cualquiera	CMI HL CMIs HL CMCL SG	1.804 TMX (899) Placebo (900)	13	289 (32 %) 345 (38 %) HR = 0,68 p 0,02	59 (6,6)/60 (6,7) 81 (9)/68 (7,6) HR (Inv) 0,68 p 0,025 HR (Is) 0,84 p 0,33	7,3 % /30 (3,3)/14 (1,6) 10,8 %/48 (5,3)/25 (2,8) HR 0,68 p 0,023
NSABP-B24 (24)	Retrospectivo por receptores hormonales	CMI HL CMIs HL CMCL SG	732 (41 % total) TMX (364) RE+ 78 % Placebo (368) RE+ 74 %	14,5	HR RE+ 0,58 p 0,0015 RE- 0,88 p 0,68	HR RE+ 0,68 p 0,07 RE- 1,18 p 0,63	HR RE+ 0,50 p 0,02 RE- 0,46 p 0,35
UK/ANZ (20,21)	CDIS/Cirugía conservadora + RT mama Fase III, abierto 2 diseños: 1) 2x2 (rand RT y TMX = 4 ramas) 2) Elección RT o TMX y randomización al 2.º tratamiento Margen negativo Microinvasión permitida	CMI HL CMIs HL CMCL SG	1.701 (total) 1.576 (rand TMX vs. no) TMX (794) No TMX (782)	12,7	151 (18 %) 204 (24,6 %) HR = 0,71 p 0,002	56 (6,8)/70 (8,6) 60 (6,9)/97 (12,1) HR (Inv) 0,95 p 0,79 HR (Is) 0,70 p 0,03	17 (1,9 %)/12 (1,5)/4 (0,3) 38 (4,2 %)/25 (2,7)/11 (1,3) HR 0,44 p 0,005

CDIS: carcinoma ductal *in situ*; CMIHL: cáncer de mama infiltrante homolateral; CMIs HL: cáncer de mama *in situ* homolateral; CMCL: cáncer de mama contralateral; Inf/IS: infiltrante/*in situ*; HR: Hazard ratio; Seguim.: seguimiento.

o no (de las que 386 recibieron también RT). Este estudio no era doble ciego, no permitía márgenes afectados, pero sí microinfiltración (3 %) y tampoco se valoraban los receptores hormonales. Con un seguimiento de más de 10 años, en ambos se objetiva una reducción de los eventos totales (CMHL y CMCL tanto infiltrante como *in situ*); en el estudio NSABP-B24 se objetiva una reducción de la recidiva infiltrante homolateral, no así en el estudio UK/ANZ, sobre todo si se asocia a RT. En ambos se objetiva una reducción del riesgo de CMCL con un descenso absoluto en la incidencia de CMCL infiltrante de alrededor de un 2-3 % en la rama con tamoxifeno. El número de eventos globales fue pequeño. En la tabla I se pueden ver las cifras con detalle. En ninguno de los dos estudios se objetiva un impacto sobre la mortalidad global ni en la mortalidad específica. En el estudio NSABP-B24, en las pacientes que presentaron un cáncer de mama homolateral infiltrante (CMHLInf), se objetivó un aumento en la mortalidad (HR 1,75, 95 % CI = 1,24-2,45), con un efecto aún mayor en la mortalidad por cáncer de mama (HR 7,06 95 % CI = 4,14-12,03). No se objetivó sin embargo una mayor mortalidad en los que presentaban una recurrencia homolateral *in situ* ni en los que presentaron una CMCL infiltrante.

En una revisión de Cochrane del papel del tamoxifeno en el CDIS, tras una revisión exhaustiva, estos fueron los 2 únicos estudios randomizados y se realizó un análisis conjunto de ambos (22). Los datos se resumen en la tabla II. Se objetiva una reducción de las recurrencias tanto *in situ* como infiltrantes homo y contralaterales (en cuanto a las reducciones infiltrantes homolaterales hay una tendencia pero que no es significativa). En esta revisión se calcula el NNT (número de pacientes a tratar para prevenir un caso) y para prevenir un infiltrante es de 63 para prevenir un CMHL y de 54 para prevenir un contralateral.

La toxicidad es moderada y la conocida para el TMX con un incremento pequeño de neoplasias uterinas y de

fenómenos tromboembólicos. Con respecto al cumplimiento, en el estudio NSABP-24 alrededor de un 30 % suspendió el tratamiento por diferentes motivos.

Hay también un estudio no randomizado, de cohortes, con dosis bajas de tamoxifeno (5 mg/d o 20 mg a la semana) en el que se objetiva una reducción de riesgo en el total de eventos de alrededor del 30 % (23).

Posteriormente de forma retrospectiva se analizó en el estudio NSABP-B24 el impacto de la expresión de los RE en la eficacia del TMX en el tratamiento del CDIS (24). En el 41 % de los casos (n = 732) se pudieron analizar los RH (en 449 de forma centralizada y en 283 se recogieron los datos de los laboratorios locales). Se objetivó que el beneficio, como ocurre con los infiltrantes, se limitaba a aquellos que expresaban RH y sin un efecto significativo en lesiones con RH negativos (Tabla I).

#### INHIBIDORES DE AROMATASA Y OTROS SERM

No hay más estudios randomizados de tratamiento médico realizados específicamente en la población con CDIS. Sin embargo, sí hay datos procedentes de los estudios de prevención con TMX y otros SERM (25) y con inhibidores de aromatasa (26,27), en los que también se incluían pacientes con CDIS tratadas con mastectomía (aunque en un número muy bajo) (Tabla III). En estos estudios se objetiva que en todos ellos disminuye el número de nuevos casos de neoplasia de mama, sobre todo a expensas de los tumores con receptores hormonales positivos, sin influir en la incidencia de tumores con receptores hormonales positivos. En el caso de los inhibidores de aromatasa la toxicidad es la conocida, particularmente la osteoarticular, y no se ha descrito un incremento de las fracturas con el seguimiento publicado. La adherencia en cambio es alrededor del 65-70 %. Por este motivo algunos autores proponen el uso de inhibidores de aromatasa en mujeres postmenopáusicas como tratamiento

TABLA II

TAMOXIFENO ADYUVANTE EN EL TRATAMIENTO DEL DCIS DE MAMA. REVISIÓN COCHRANE (22)

	<i>TMX</i> – n = 1.693 <i>No TMX</i> – n = 1.682	<i>Homolateral</i>	<i>Contralateral</i>
Recurrencia no infiltrante	HR 0,75 (0,61-0,92)		RR: 0,5 (0,28-0,87) TMX 18/1693 No TMX 36/1682
Recurrencia infiltrante	HR 0,79 (0,62-1,01)		RR: 0,57 (0,39-0,83) TMX 42/1693 No TMX 73/1682
NNT		Cualquier evento en mama 15 CMHL infiltrante 63 CMCL infiltrante 54	

HR: Hazard ratio; RR: riesgo relativo; NNT: número de pacientes a tratar para evitar 1 caso.

TABLA III  
ESTUDIOS DE QUIMIOPREVENCIÓN DE CÁNCER DE MAMA

Estudio	Tipo de estudio	Esquema	n total	Objetivo	CDIS- Mastectomía	Seguim.	Eventos (OP)	RE+ infiltrante	RE- infiltrante
SERM	Meta-análisis	SERM vs. placebo	83.399	CMI	NA	65 m	(años 1-10)	287 vs. 543	160-131
Estudios de quimiopreención	Ensayos randomizados	placebo	28.193	CMnoI			SERM vs. PI	(2,1 vs. 4 %)	HR 1,14
cáncer de mama y osteoporosis (25)	Mujeres pre y postmenopáusicas		(TMX)				587 vs. 852	HR 0,49	(0,9-1,45)
							(4,2 vs. 6,3 %)	(0,42-0,57)	
							HR 0,62 (0,56-0,59)	NNT 53	
MA.3 (26)	Fase III randomizado	Exemestano vs. placebo	4.560	OP: CMI	112 (2,5%)	35 m	EXE vs. PL	7 vs. 27	4 vs. 5
	1:1						11 vs. 32		
	Doble ciego							HR 0,27	HR 0,80
	Postmenopáusicas alto riesgo						HR 0,35	(0,12-0,60)	(0,21-2,98)
							p 0,002	p < 0,001	p 0,74
							NNT 94 (3 años)		
IBIS-II (27)	Fase III randomizado		3.864	OP: CMI	326 (8 %)	5 años	ANA vs. PL	20 (1%) vs. 47 (2 %)	11 (1%) vs. 14 (1 %)
	1:1			+ CMnoI			40 (2 %) vs. 85 (4 %)	HR 0,42	HR 0,78
	Doble ciego						HR 0,47	p 0,001	p 0,538
	Postmenopáusicas alto riesgo						p < 0,0001		
	Anastrozol vs. placebo						CMI		
							32 (2 %) vs. 64 (3 %)		
							HR 0,50		
							p 0,001		
							NNT 36 (7 años)		

SERM: tamoxifeno; 4 estudios; raloxifeno: 4 estudios; lasoxifeno: 1 estudio; arzoxifeno 1 estudio. CMI: cáncer de mama infiltrante; CMnoI: cáncer de mama no infiltrante; OP: objetivo primario; NNT: número de pacientes a tratar para prevenir 1 caso.

adyuvante tras CDIS, particularmente tras mastectomía o cuando el TMX estuviese contraindicado (28). En este momento hay 2 estudios randomizados cuyo reclutamiento ya ha finalizado y están pendientes de resultados que comparan el uso de tamoxifeno con anastrozol en mujeres postmenopáusicas con CDIS tratado con cirugía conservadora; son los estudios NSABP B-35 (tumorectomía + RT) e IBIS-II-DCIS (tumorectomía +/- RT) (29).

#### OTROS TRATAMIENTOS

Teniendo en cuenta el alto porcentaje de tumores que expresan HER2, se han realizado estudios neoadyuvantes con tratamientos cortos preoperatorios para valorar el efecto a nivel molecular de terapias HER-2, como el trastuzumab (30) y el lapatinib (31), y se ha objetivado su actividad a nivel molecular. En este momento está en proceso de reclutamiento un estudio randomizado con o sin trastuzumab (2 dosis separadas 3 semanas simultáneas a la RT) en pacientes con CDIS HER2 positivo tratadas con cirugía conservadora y radioterapia (NASBP-B43) (32). También hay estudios que exploran el actuar sobre otras vías moleculares como la metformina, cloroquina, vacunas y otros (2,32).

#### DISCUSIÓN

En el momento actual el único tratamiento que ha demostrado de forma clara su actividad previniendo recaídas o segundos primarios tras CDIS tratado con cirugía conservadora es el tamoxifeno y parece que su efecto se limita a los casos en que el DCIS expresa receptores hormonales, de la misma forma que ocurre con los tumores infiltrantes. Su beneficio es de pequeño a moderado y no se ha objetivado un impacto en la mortalidad. Teniendo en cuenta que para objetivar un impacto en la mortalidad hay que tener en cuenta que la tasa anual de eventos es baja y se prolonga a largo del tiempo, y que estos reciben tratamiento y muchos de ellos se curan, para detectar impacto en la mortalidad se necesitarían muchas pacientes y un seguimiento probablemente de más de 20 años (33).

El reto probablemente será conocer mejor la biología que subyace y diferencia los dos procesos, el DCIS de los tumores infiltrantes y qué factores predicen aquellos con mayor riesgo de desarrollar una neoplasia infiltrante. Hay factores clínico patológicos que nos indican un mayor riesgo de recaída como el tamaño, el alto grado, la expresión de HER2, la ausencia de receptores hormonales. Con estos marcadores clásicos, sin embargo, no se ha podido descartar ningún grupo sin riesgo de recaída (34,35). También se han desarrollado predictores multigénicos como el DCIS *score* que pueden ayudar a individualizar los tratamientos pero que aún no están lo suficientemente validados (36). El bajo riesgo de recaída

los potenciales efectos secundarios del tratamiento médico y la ausencia de impacto demostrado en la supervivencia global ha hecho que su uso no sea generalizado y el grado de recomendación varíe de unos países a otros.

En este momento, con la evidencia que poseemos, para recomendar a una paciente concreta y discutir el potencial beneficio de realizar un tratamiento sistémico o no tras un diagnóstico de CDIS, habría que tener en cuenta que el beneficio parece limitarse a los casos con RH positivos, que en estos el beneficio existe sobre todo si se hace cirugía conservadora, sobre todo cuando no se asocia radioterapia y que probablemente el beneficio sea mayor en mujeres jóvenes pues el riesgo es a largo plazo y en mujeres mayores compiten otras comorbilidades. En mujeres postmenopáusicas tenemos evidencias indirectas de que los inhibidores de aromatasa pueden ser una alternativa al tamoxifeno, pero aún están pendientes los estudios definitivos.

#### CORRESPONDENCIA:

Isabel Álvarez López  
Servicio de Oncología Médica  
Hospital Universitario Donostia  
Paseo Dr. Beguiristain, s/n  
20014 Donostia/San Sebastián  
e-mail: ISABELMANUELA.ALVAREZ@osakidetza.net

#### BIBLIOGRAFÍA

- Lakhani SR, Ellis IO, Schnitt SJ, et al. WHO Classification of Tumours of the Breast. Lyon, France: IARC Press; 2012.
- Espina V, Liotta L. What is the malignant nature of human ductal carcinoma in situ? *Nat Rev Cancer* 2011;11:68-75.
- Ross DS, Wen YH, Brogi E. Ductal carcinoma in situ: Morphology-based knowledge and molecular advances. *Advances in Anatomic Pathology* 2013;20(4):205-16.
- Kuerer HM, Albarracín CT, Yang WT, et al. Ductal carcinoma in situ: State of the science and roadmap to advance the field. *J Clin Oncol* 2009;27(2):279-88.
- Polyak K. Molecular markers for the diagnosis and management of ductal carcinoma in situ. *J Natl Cancer Inst Monogr* 2010;41:210-3.
- van Steenberg LN, Voogd AC, Roukema JA, et al. Screening caused rising incidence rates of ductal carcinoma in situ of the breast. *Breast Cancer Research and Treatment* 2008;115(1):181-3.
- Edwards BK, Noone AM, Mariotto AB, et al. Annual Report to the Nation on the Status of Cancer, 1975-2010, Featuring Prevalence of Comorbidity and Impact on Survival Among Persons with Lung, Colorectal, Breast, or Prostate Cancer. *Cancer* 2014;120:1290-314.
- Breast Cancer Facts & Figures 2014. Available at: <http://www.cancer.org/acs/groups/content/@research/documents/document/acspc-042725.pdf>
- Hwang ES. The impact of surgery on ductal carcinoma in situ outcomes: The use of mastectomy. *J Natl Cancer Inst Monogr* 2010;197.
- Falk RS, Hofvind S, Skaane P, et al. Second events following ductal carcinoma in situ of the breast: A register-based cohort study. *Breast Cancer Res Treat* 2011;129:929-38.

11. Ernster VL, Barclay J, Kerlikowske K, et al. Mortality among women with ductal carcinoma in situ of the breast in the population-based surveillance, epidemiology and end results program. *Arch Intern Med* 2000;160(7):953-8.
12. Wickerham L, Julian TB. Ductal carcinoma in situ: A rose by another name. *J Natl Cancer Inst* 2013;105(20):1521-2.
13. Punglia RS, Schnitt SJ, Weeks JC. Treatment of ductal carcinoma in situ after excision: Would a prophylactic paradigm be more appropriate? *J Natl Cancer Inst* 2013;105:1527-33.
14. Fisher B, Costantino J, Redmond C, et al. A randomized clinical trial evaluating tamoxifen in the treatment of patients with node-negative breast cancer who have estrogen-receptor-positive tumors. *N Engl J Med* 1989;320:479-84.
15. Fisher B, Redmond C. New perspective on cancer of the contralateral breast: A marker for assessing tamoxifen as a preventive agent. *J Natl Cancer Inst* 1991;83:1278-80.
16. Jordan VC. Effect of tamoxifen (ICI 46,474) on initiation and growth of DMBA-induced rat mammary carcinomata. *Eur J Cancer* 1976;12:419-24.
17. Jordan VC, Allen KE. Evaluation of the antitumour activity of the nonsteroidal antioestrogen monohydroxytamoxifen in the DMBA-induced rat mammary carcinoma model. *Eur J Cancer* 1980;16:239-51.
18. 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.
19. 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.
20. 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, ANZ. 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.
21. Cuzick J, Sestak I, Pinder S, 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 Oncology* 2011;12:21-9.
22. Staley H, McCallum I, Bruce J. Postoperative tamoxifen for ductal carcinoma in situ. *Cochrane Database of Systematic Reviews* 2012: 10. Art. No.: CD007847. DOI: 10.1002/14651858.CD007847.pub2.
23. Guerrieri-Gonzaga A, Lazzeroni M, Botteri E, et al. Effect of low-dose tamoxifen after surgical excision of ductal intraepithelial neoplasia: Results of a large retrospective monoinstitutional cohort study. *Ann Oncol* 2013;24(7):1859-66.
24. 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.
25. Cuzick J, Sestak I, Bonanni B, et al.; for the SERM Chemoprevention of Breast Cancer Overview Group. Selective oestrogen receptor modulators in prevention of breast cancer: an updated meta-analysis of individual participant data. *Lancet* 2013;381:1827-34.
26. Goss PE, Ingle JN, Ales-Martinez JE, et al. Exemestane for breast-cancer prevention in postmenopausal women. *N Engl J Med* 2011;364:2381-91.
27. Cuzick J, Sestak I, Forbes JF, et al.; on behalf of the IBIS-II investigators. Anastrozole for prevention of breast cancer in high-risk postmenopausal women (IBIS-II): An international, double-blind, randomized placebo-controlled trial. *Lancet* 2014;383:1041-8.
28. Chlebowski RT, Col N. Postmenopausal women with DCIS post mastectomy: A potential role for aromatase inhibitors. *Breast J* 2012;18:299-302.
29. <http://www.cancer.gov/clinicaltrials/search/results?protocolsearchid=13410955>
30. Kuerer HM, Buzdar AU, Mittendorf EA, et al. Biologic and immunologic effects of preoperative trastuzumab for ductal carcinoma in situ of the breast. *Cancer* 2011;117:39-47.
31. Estévez L, Suarez-Gauthier A, García E, et al. Molecular effects of lapatinib in patients with HER2 positive ductal carcinoma in situ. *Breast Cancer Research* 2014, 16:R76. doi:10.1186/bcr3695
32. <http://www.cancer.gov/clinicaltrials/search/results?protocolsearchid=13410936>
33. Soeteman DI, Stout NK, Ozanne EM, et al. Modeling the effectiveness of initial management strategies for ductal carcinoma in situ. *J Nat Cancer Inst* 2013;105(11):774-81.
34. Boyages J, Delaney G, Taylor R. Predictors of local recurrence after treatment of ductal carcinoma in situ: A meta-analysis. *Cancer* 1999;85:616-28.
35. Benson JR, Wishart GC. Predictors of recurrence for ductal carcinoma in situ after breast-conserving surgery. *Lancet Oncol* 2013;14(9):e348-57.
36. Solin LJ, Gray R, Baehner FL, et al. A multigene expression assay to predict local recurrence risk for ductal carcinoma in situ of the breast. *J Natl Cancer Inst* 2013;105(10):701-10.