

MANEJO DEL CARCINOMA DUCTAL IN SITU

Bruce Haffty

El carcinoma ductal in situ es un tema que enfrentamos en muchas ocasiones y la mamografía o *screening* de mamografía por supuesto tiene que ver con las decisiones que adoptamos. En cuanto a mastectomía *versus* cirugía conservadora, no hay ensayos en los cuales nos podamos apoyar, así que se extrapolan los datos que tenemos de recurrencia local y de mortalidad. Para prevenir eventos locales, preferimos la terapia conservadora antes que la mastectomía en muchos casos, salvo que el grado de la patología no nos permita hacer una escisión completa con resultado cosmético satisfactorio.

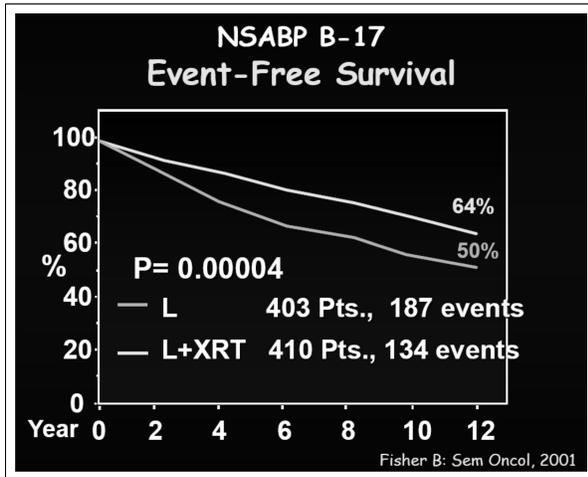
En lo que se refiere a las tumorectomías aisladas *versus* las que se tratan con radioterapia,

hay hechos cuatro ensayos *randomizados* con más de 4.000 pacientes. Los cuatro ensayos (NSABP B-17, EORTC 10863, el sueco SweDCIS y el del Reino Unido UK/ANZ) fueron publicados. En tres de los cuatro ensayos la resección quirúrgica fue sin tumor marginal. Algunas pacientes tenían márgenes desconocidos. El tamoxifeno se permitió en uno de los cuatro ensayos. La dosis radiante fue de 50 Gy, sin un refuerzo en ninguno de estos ensayos.

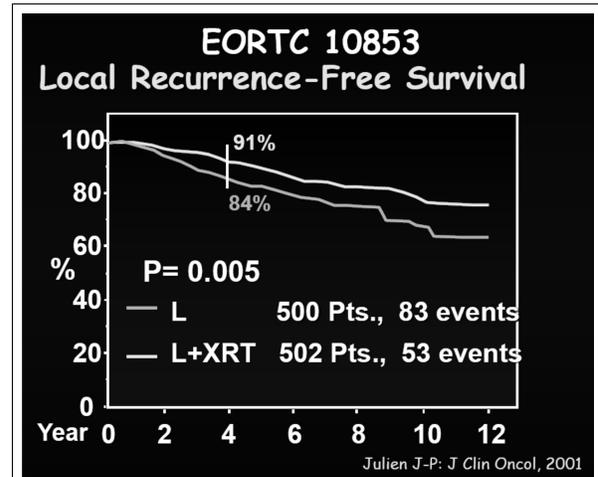
Cuando uno evalúa los resultados, podemos ver que hay una reducción importante en la tasa de recurrencia local. En el ensayo NSABP B-17 de 31% *vs.* 15%; en la EORTC de 26% *vs.* 15%; en el grupo sueco 22% *vs.* 8%; y el del Reino

DCIS Randomized RT Trials:				
		Breast Recurrences		
		No RT	RT	
NSABP B-17 (12-year)	Overall	31.4%	15.7%	p<0.000005
	Invasive	16.8%	7.7%	p<0.0001
	DCIS	14.6%	8.0%	p=0.001
EORTC 10853 (10-year)	Overall	26%	15%	p<0.0001
	Invasive	13%	8%	p=0.0065
	DCIS	14%	7%	p=0.0011
SweDCIS (5-year)	Overall	22%	8%	p<0.0001
	Invasive	9%	4%	p=sig
	DCIS	13%	4%	p=sig
UK/ANZ (5-year)	Overall	14%	6%	p<0.0001
	Invasive	6%	3%	p=0.01
	DCIS	7%	3%	p=0.0004

Cuadro 1



Cuadro 2



Cuadro 3

Unido 14% vs. 6%. Altamente significativos, todos se traducen en menos tasas de recurrencias invasivas y también en las no invasivas, usando radioterapia en contraposición con tumorectomía en forma aislada (Cuadro 1).

Un metaanálisis publicado en el 2007, de estos cuatro ensayos, mostró una clara reducción de eventos invasivos, reducción de recidiva en eventos no invasivos; también sin diferencia en metástasis a distancia y en muertes. Hubo un leve aumento en eventos contralaterales en el uso de radioterapia.

Creo que podemos concluir que la radioterapia claramente reduce las recurrencias. El riesgo de recurrencias puede variar basado en varios factores, pero no hay un subgrupo de pacientes identificadas donde la radioterapia no sea beneficiosa de un modo u otro. El riesgo de recurrencias, sin embargo, es más elevado si hay tumores de mayor grado, mayor tamaño, márgenes más cercanos, presencia de comedonecrosis, multifocalidad, lesiones detectadas sintomáticamente o pacientes jóvenes. Todos éstos son factores que aumentan el riesgo de recurrencia. Pero la radioterapia mejora la tasa local, sea cual fuere la condición de estos distintos ítems.

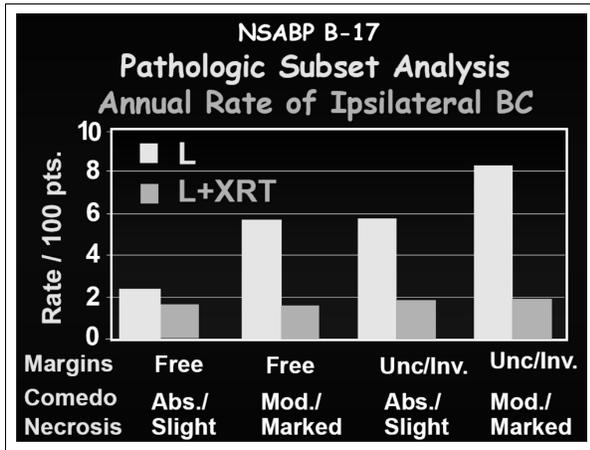
El RTOG 98-04 fue un ensayo ideado para

evaluar estas pacientes con CDIS favorable. Se podía pensar en no irradiar en esos casos mamográficamente detectados. Estos pequeños tumores con buenos márgenes, estratificadas por edad, el estatus de sus márgenes, etc., se *randomizaron* entre radioterapia y observación. Lamentablemente se cerró este ensayo por problemas y no tenemos el resultado final; aunque tarde o temprano los resultados del ensayo no completado se publicarán.

Así que las tasas de curaciones en estos carcinomas ductales tienen un 100% con tumorectomía, con o sin irradiación. La mastectomía es muy adecuada si la paciente lo prefiere o si hay contraindicaciones como ser radioterapia previa o patología multicéntrica. Cirugía conservadora y radiación se utiliza en la mayoría de las pacientes. Uno de los ítems que quiero focalizar en los próximos minutos, es el tema de la posterior observación, que puede ser adecuada para algunas pacientes puntuales, pero es un tema que se sigue debatiendo.

Permítanme repasar el ensayo principal, el NSABP B-17, que en Estados Unidos ha establecido terapia conservadora y radiación *versus* terapia conservadora sola.

Fueron *randomizadas* estas pacientes y en el Cuadro 2 se puede ver la sobrevida libre de



Cuadro 4

SCORE	1	2	3
SIZE	<15	16-40	>41
MARGIN	>10	1-9	<1
PATH	NOT HI GRADE NO NECROSIS	NOT HI GRADE W/ NECROSIS	HI GRADE W/WO NECROSIS
AGE	>61	40-60	<40

ORINGAL SYSTEM-TOTAL 3-9
MODIFIED SYSTEM-TOTAL 4-12

Cuadro 5

eventos claramente más baja, con tumorectomía y radioterapia comparada con tumorectomía sola.

La cantidad de eventos ipsilaterales fue de 8% en 12 años, con tumorectomía y radioterapia, y 17% con tumorectomía únicamente. En eventos no invasivos, también el doble.

El ensayo EORTC 10853, también muy parecido, con *randomización* a radioterapia *versus* ausencia de la misma.

En el Cuadro 3 podemos ver que la recurrencia local solamente difiere a 5 y 10 años, con tumorectomía *versus* tumorectomía y radioterapia.

Se concluye en base a estos ensayos *randomizados*, que la radioterapia mejora los resultados, minimizando los eventos invasivos o no invasivos, no hay discrepancias en sobrevida global.

Sin embargo, las preguntas son: ¿todas las pacientes con ductales localizados necesitan radioterapia mamaria?; ¿hay subgrupos con pronóstico tan bueno que pueden ahorrarse ese tratamiento?; ¿hay pacientes con patología más agresiva o extensiva que quizá no debieran recibir tratamiento conservador?

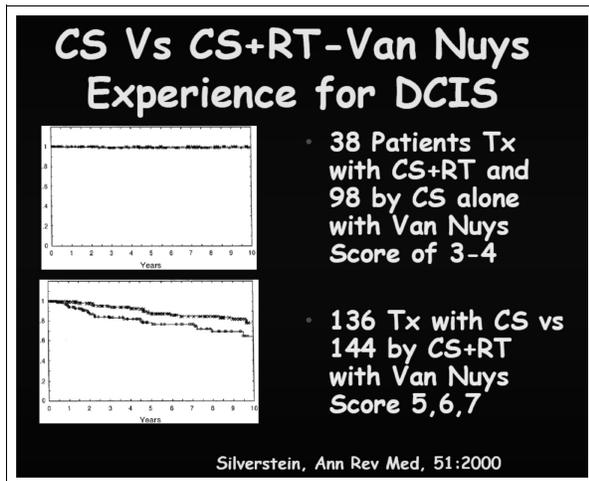
Cuando evaluamos los datos de los ensayos *randomizados* NSABP y EORTC, hicimos análisis de subgrupos y tenemos datos de las cohor-

tes no *randomizadas*.

En el NSABP vemos que hay reducción en recurrencias locales con tumorectomía *versus* tumorectomía más radioterapia (Cuadro 4). Tenemos una incidencia muy importante si hay márgenes poco claros, con comedonecrosis. Nuevamente en el subgrupo un poco más favorable se ve una gran diferencia. También una importante diferencia si los márgenes son libres, pero con comedonecrosis estaba presente. En el subgrupo con márgenes libres sin comedonecrosis, se puede ver que, aunque existe una reducción, la reducción en recurrencias locales es algo pequeña.

El EORTC evaluó varios factores como la edad, detección sintomática, márgenes de resección local, y se vio que la radioterapia redujo el riesgo en todos estos subgrupos. Quizás exista un subgrupo de pacientes con un riesgo muy bajo, donde el beneficio de la radioterapia puede estar, pero es tan pequeño que quizá no valga la pena.

Así que hay quienes han intentado enfocar esto, en estudios con un único brazo. Silverstein habló de tasas muy bajas de recaídas en pacientes con márgenes negativos y bajo puntaje de Van Nuys (bajo grado, sin necrosis, con buenos márgenes). Un ensayo prospectivo que Wang, et ál, publicó en JCO en el 2006, se consideró un



Cuadro 6

grupo de grado bajo a intermedio, con márgenes negativos. Se hallaron tasas de recurrencia de 12% a 5 años. Ahondaron el estudio porque creyeron que la tasa de recurrencia era excesiva. Incluso en este subgrupo favorable.

También se utilizaron varios puntajes de Van Nuys (1, 2 y 3) considerando tamaño, margen, características anatomopatológicas (Cuadro 5). La edad podría dar puntajes muy bajos si es que hay un tumor, amplios márgenes, bajo grado y más de 60 años.

En un pequeño grupo de pacientes (38 pacientes) con cirugía conservadora y radioterapia y 98 pacientes con cirugía conservadora sola, se ven tasas de recurrencias idénticas (puntaje Van Nuys 3 o 4) (Cuadro 6). Cuando había puntajes más elevados la radioterapia mostraba un beneficio claro (puntaje Van Nuys 5, 6, o 7). Esto despertó una controversia y hay quienes creen que la cirugía conservadora en forma aislada, si hay un buen puntaje Van Nuys, sería una buena filosofía.

Las recomendaciones que dan a esto no son las mías. Los planes de toma de decisiones son: si hay un puntaje bajo (4, 5 o 6) sugieren observación; irradiación con puntajes medios (7, 8 y 9); y con el puntaje más alto (10, 11 y 12), mastectomía.

Adjusted Cox Model Elderly DCIS Cohort

Outcome	Effect of Radiation HR (95% CI)
Any Second Breast Cancer Event	0.32 (0.24 - 0.44)
Second In Situ Breast Cancer	0.23 (0.12 - 0.45)
Subsequent Invasive Breast Cancer	0.27 (0.16 - 0.45)
Subsequent Mastectomy	0.42 (0.29 - 0.60)

Cuadro 7

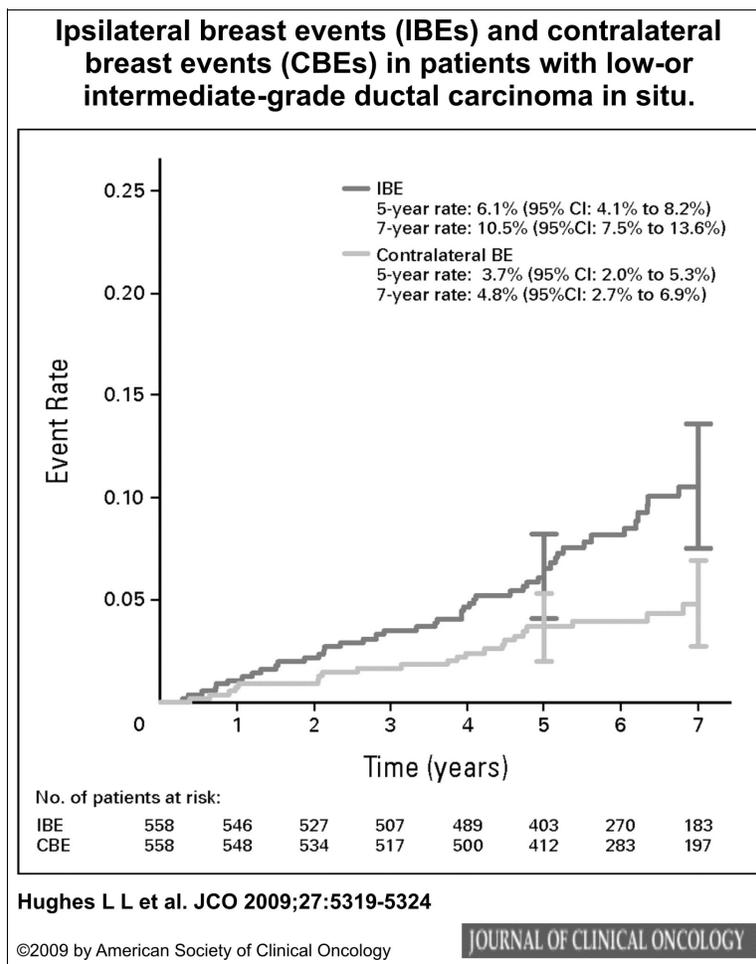
El estudio prospectivo de un solo brazo era grado 1 o 2, tumores grandes, márgenes > 1 cm. Lo interrumpieron por alta tasa de recurrencia del 12%, a 5 años. Concluyeron que la resección local amplia no alcanzaría.

Nuestro grupo publicó en el JNCI el 2006, un metaanálisis, con la base de SEER. Pacientes de 66 años o más (3.409 pacientes), con CDIS, no *randomizadas*, pero son de la base de datos de SEER-Medicare.

La mediana de este grupo año era de 74 años, todas estaban con Medicare en Estados Unidos. Esto implica que tienen más de 65 años y una mediana de 74 años. El tamaño del tumor es pequeño, 13% eran de alto grado, 49% fueron sometidas a radioterapia aunque no fueron *randomizadas*; la mitad de las pacientes recibieron radioterapia.

Cuando se hizo el análisis retrospectivo se vio que las tasas de recurrencia se mejoraban en las pacientes que recibían radioterapia comparadas con las que no la recibieron. El riesgo de cánceres secundarios in situ, invasivos secundarios, el riesgo de mastectomías ulteriores y el riesgo de reiteración de cirugía conservadora de la mama, era mayor en el grupo con tumorectomía sola, comparado con el grupo de tumorectomía más radioterapia.

Cuando estudiábamos lo que hacía la radio-



Cuadro 8

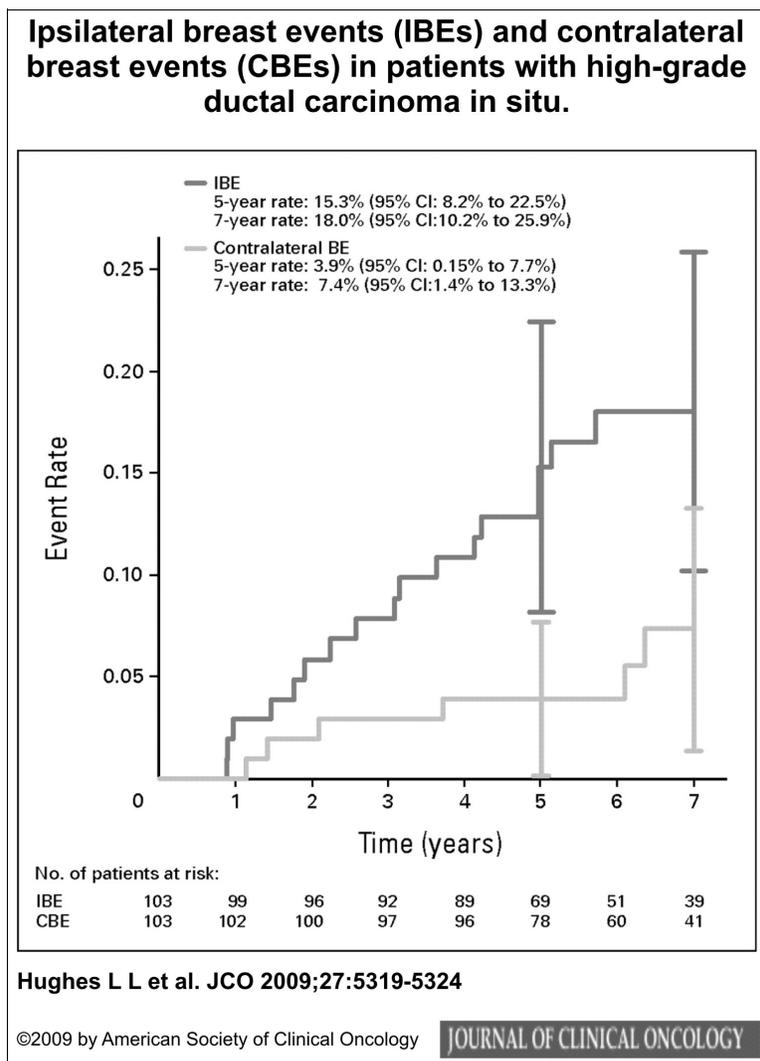
terapia en este grupo de pacientes añosas hallamos que hay un *hazard ratio* (HR) de 0,32 de riesgo para cualquier cáncer de mama secundario y de 0,42 para mastectomía, todas de más de 65 años, correspondiente a un estudio no *randomizado* sobre la base de datos de Medicare (Cuadro 7). Así que incluso en las mujeres añosas la radioterapia redujo en forma importante la tasa de recurrencia y se redujo también el riesgo de ulteriores mastectomías.

Separamos a estas pacientes en lo que se llama de bajo riesgo, es decir, 70 años o más, tumor de pequeño tamaño, histología tipo no comedo, grado bajo o intermedio, y el resto de

alto riesgo.

Encontramos que la radioterapia redujo el riesgo de recurrencias, tanto en el grupo de bajo riesgo como en el de alto riesgo.

Otro ensayo que ha recibido mucha atención, mucha cobertura en publicaciones, ha sido el ECOG 5194. Un brazo único con pacientes con grados bajos e intermedios, menos de 2,5 cm. Todas requirieron margen negativo. Las de bajo grado tenían una tasa de recurrencia de más del 6%. Las pacientes de alto grado tenían una tasa de recurrencia de 15%. Concluyeron que la observación era quizá aceptable en el grado bajo e intermedio, pero no aceptable en



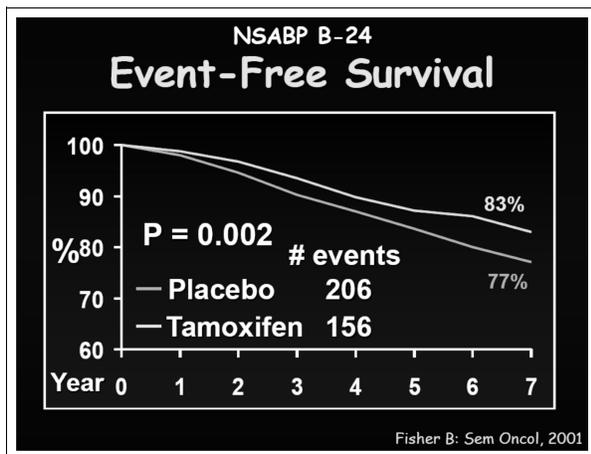
Cuadro 9

las pacientes de alto grado.

En los Cuadro 8 y 9 se puede ver el estudio que muestra el riesgo de una recurrencia local, el riesgo de una recurrencia contralateral en este estudio, para los grupo de grado bajo o intermedio, y el grupo de alto grado. Las pacientes del grupo de alto grado no deben ser simplemente observadas. Persiste cierto debate en cuanto a las de bajo grado.

En nuestro grupo las pacientes que no estaban en el estudio ECOG, pero que encajaban con todos los criterios, es decir, eran tumores pe-

queños y tenían buenos márgenes, fueron tratadas con radioterapia. Seleccionamos aquellas pacientes que encajaban con esos criterios, y mostraron una tasa de recurrencia a 5 años de 1,5%, comparado con 6% con la observación en el grupo de bajo riesgo. En nuestro grupo con radioterapia a toda la mama era del 2%, comparado con 15% con observación en el estudio ECOG. Nuevamente esto demuestra que la radioterapia en estos dos grupos baja la tasa de recurrencia. Estos datos se publicaron en Cancer en el 2011.



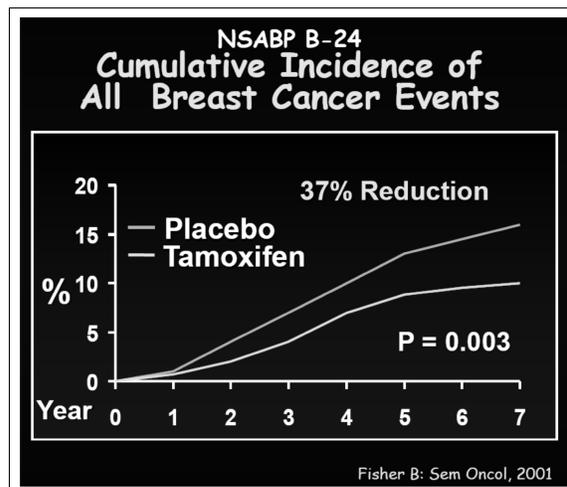
Cuadro 10

También hicimos un estudio paralelo utilizando los datos del MammoSite *versus* observación, con pacientes que encajaron con los criterios de ECOG, para aquellas que fueron tratadas con MammoSite. En este sentido en esa cohorte de pacientes la tasa de recidiva local a 5 años era de 0% con el MammoSite después de tumorectomía, comparado con 6,2% en el grupo de bajo riesgo. En el grupo de alto riesgo era 5,3% con el MammoSite, comparado con 15,3% con la observación, en el estudio ECOG.

Así que se puede ver que la irradiación de mama parcial y la de toda la glándula, reducen la tasa de recurrencia incluso en estos subgrupos favorables.

El último campo de debate en las pacientes con CDIS es el uso de tamoxifeno. Nosotros recomendamos esto en muchas pacientes, aunque muchas son renuentes a ser sometidas a esto, por los efectos colaterales potenciales y a beneficios relativamente pequeños. El NSABP hizo estudios *randomizados* con tamoxifeno *versus* placebo. Cuando evaluamos los eventos mamaros a 5 años, se ve un beneficio gracias al uso del tamoxifeno en eventos ipsilaterales y contralaterales. El beneficio era mayor para mujeres de menos de 50 años, la toxicidad era mayor para mujeres de más de 50 años.

El Cuadro 10 muestra la sobrevida libre de



Cuadro 11

eventos comparando el tamoxifeno *versus* placebo.

La incidencia acumulada de los eventos en cáncer de mama era más baja con tamoxifeno (Cuadro 11). La tasa acumulada para eventos de cáncer invasivo, también es más baja con tamoxifeno.

Sin duda el tamoxifeno reduce el riesgo de eventos ipsilaterales y contralaterales.

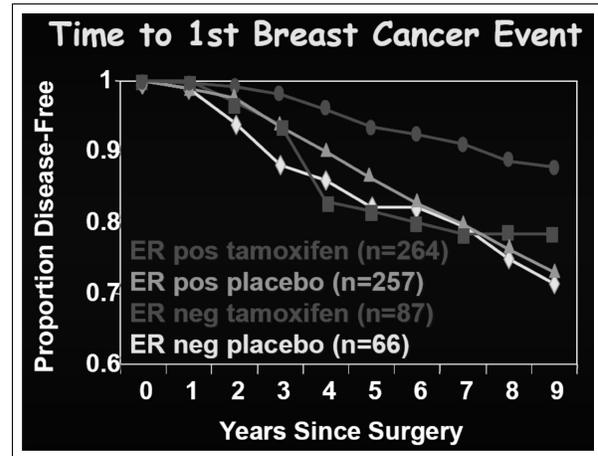
Cuando uno se fija si el CDIS es hormono positivo o negativo, hay muy pocos datos de ese estudio.

Aunque no se han publicado a pleno, se encontró que pacientes RE positivos tenían una reducción importante en eventos, con tamoxifeno. Pero las RE negativos con CDIS, que era un grupo minoritario, no presentaron reducción.

Se pudo ver que en las pacientes RE positivos se redujo en 0,41 y en las pacientes RE negativos 0,80. En las pacientes RE negativos no era significativo.

El gráfico del Cuadro 12 ilustra la diferencia con el uso de tamoxifeno y placebo en pacientes RE positivos. Pero si observamos las curvas de tamoxifeno y placebo para pacientes RE negativos, tendremos resultados similares. Sin duda, para CDIS creo que la radioterapia sigue jugan-

do un rol importante. Seguiremos juntando datos en este grupo de bajo riesgo con lesiones pequeñas de bajo grado, que se pueden observar, como posibilidad. Pero en esas pacientes la radioterapia baja la tasa de recurrencia también. Quizá exista un subgrupo de estas pacientes que se podría observar; tendríamos que tomar en cuenta la edad, las comorbilidades y otros factores. En cuanto al tamoxifeno, creo que sin duda hay un beneficio a favor del tamoxifeno. Si bien el beneficio es pequeño en la mayoría de las pacientes, podemos debatir el tema y recomendar tamoxifeno si son RE positivos y no tienen contraindicaciones.



Cuadro 12