

CONSENSO

CONSENSO NACIONAL INTERSOCIEDADES SOBRE CÁNCER DE MAMA: PAUTAS PARA EL MANEJO DEL CARCINOMA DUCTAL IN SITU DE MAMA

**Asociación Médica Argentina
Sociedad Argentina de Mastología
Sociedad Argentina de Patología
Sociedad Argentina de Radiología
Sociedad Argentina de Cancerología
Instituto de Oncología Ángel H. Roffo
Asociación Argentina de Ginecología Oncológica
Sociedad Argentina de Terapia Radiante Oncológica
Sociedad de Obstetricia y Ginecología de Buenos Aires
Federación Argentina de Sociedades de Ginecología y Obstetricia**

Las entidades científicas involucradas en el estudio y tratamiento de esta patología, por iniciativa de la Sociedad Argentina de Mastología, han concretado la elaboración de un documento denominado "Consenso nacional intersociedades sobre cáncer de mama: Pautas para el manejo del carcinoma ductal in situ de mama", que tiene por objetivo unificar y sugerir los criterios de abordaje de esta frecuente afección.

Convocadas por la Academia Nacional de Medicina, por intermedio del Instituto de Estudios Oncológicos, las entidades participantes avalan este Consenso Multidisciplinario, que aúna los criterios propuestos por todos los profesionales que se encuentran comprometidos en el diagnóstico y tratamiento del cáncer de mama.

Está previsto que las entidades participantes del Consenso realicen en forma periódica una revisión de lo acordado, a fin de incorporar los

permanentes avances que se producen en ese campo específico de la medicina. Asimismo se comprometen a difundir y promover el uso del contenido de este documento en todas las áreas y entidades responsables del manejo de la salud, institutos nacionales, PAMI, provinciales, municipales, colegios médicos, entidades de medicina prepaga, obras sociales, mutuales, hospitales de comunidad, hospitales universitarios, demás entidades relacionadas, y su aplicación por todos los especialistas del país.

ÍNDICE

- Introducción.
- Evaluación clínica.
- Evaluación de las imágenes.
- Evaluación patológica.
- Tratamiento quirúrgico.

- Tratamiento radiante.
- Tratamiento hormonal.
- Bibliografía.

INTRODUCCIÓN

El carcinoma ductal in situ (CDIS), también denominado carcinoma intraductal, neoplasia intraepitelial ductal o carcinoma ductal no invasor, comprende un grupo heterogéneo de lesiones neoplásicas que difieren en su presentación clínica, aspectos histológicos y potencial biológico.

Consiste en la proliferación de células epiteliales neoplásicas confinadas a los conductos y lobulillos mamarios sin evidencias, con microscopía óptica, de invasión a través de la membrana basal en su estroma circundante.

El diagnóstico del CDIS ha aumentado considerablemente a través del tiempo, siendo en la actualidad de hasta el 40% de todos los cánceres de mama en algunos centros especializados. Esto es debido en gran parte a los métodos de diagnóstico por imágenes que permiten la detección temprana, y reducen la subsecuente incidencia del carcinoma ductal invasor.

El uso rutinario de la mamografía y los adelantos tecnológicos permiten el reconocimiento de hasta el 95% de los CDIS, que no son clínicamente aparentes.

Las microcalcificaciones agrupadas son el signo mamográfico más frecuente de CDIS, generalmente solas o, en menor medida, asociadas a densidades. Otra forma de presentación es la densidad mamográfica pura (imagen nodular).

Las microcalcificaciones son bien reconocidas en mamografía convencional y deben ser categorizadas con técnicas de magnificado en incidencias cráneo-caudal y perfil a 90°.

Los nódulos que representen CDIS pueden ser detectados y categorizados con ecografía mamaria.

La RNM es capaz de detectar muchas de las lesiones provocadas por CDIS. Los cambios pe-

riductales inducidos por el carcinoma, determinan un incremento en la captación del contraste que resulta en un realce lineal, que permite determinar la extensión de la enfermedad, aunque su rol en el CDIS debe aún ser establecido.

Una vez detectada una imagen sospechosa, sea en la mamografía, o menos frecuentemente, en la ecografía o la RNM, se procederá a confirmar el diagnóstico mediante el estudio histológico.

Los procedimientos para obtener material para estudio histopatológico, sean biopsias percutáneas o radioquirúrgicas, están explicitados en el Consenso Nacional Intersociedades: "Pautas para el diagnóstico y manejo de las lesiones mamarias subclínicas".

Una vez establecido el diagnóstico de CDIS, se deberá realizar una correcta evaluación desde el punto de vista clínico, imaginológico y patológico, previo a establecer la estrategia terapéutica definitiva.

EVALUACIÓN CLÍNICA

Para la planificación de la terapéutica, son de fundamental importancia una correcta anamnesis y un exhaustivo examen clínico.

Dentro de los antecedentes personales, se deben considerar la historia de tratamientos radiantes previos que hubieran incluido la región mamaria y la presencia de enfermedades del colágeno que contraindicarán el uso de radioterapia.

Dentro de los antecedentes familiares se deberá recabar información sobre el número de familiares afectados por cáncer de mama, la edad al momento del diagnóstico, la bilateralidad, la presencia de familiares con cáncer de ovario y otras patologías malignas.

En el examen clínico bilateral se deberá valorar el tamaño de la lesión, si ésta fuera palpable, su relación con el tamaño de la mama, la presencia de derrame por pezón y sus características (color, espontáneo o provocado, uniporo

o multípulo, unilateral o bilateral) y la presencia o ausencia de eczema del pezón. Asimismo, se deberá valorar el estado de los territorios ganglionares regionales.

EVALUACIÓN DE LAS IMÁGENES

Las microcalcificaciones que expresan la existencia de un CDIS, característicamente son agrupadas y pleomórficas (BI-RADS 4), muchas veces con disposición ductal (linear o segmentaria) (BI-RADS 5). La mamografía suele subestimar el tamaño del CDIS, especialmente el de bajo grado, aunque la utilización de incidencias con magnificado puede colaborar en una mejor evaluación de la extensión.

Los estudios mamográficos, así como la ecografía y eventualmente la RNM (de uso selectivo al momento de la redacción de este consenso), deben ser cuidadosamente analizados, para evaluar la posible presencia de multicentricidad que contraindique el tratamiento conservador. Esta sospecha debe ser confirmada histológicamente.

EVALUACIÓN PATOLÓGICA

El informe anatomopatológico de las biopsias quirúrgicas con carcinoma ductal in situ debe incluir los siguientes parámetros morfológicos:

a) Grado

Actualmente los carcinomas ductales in situ se categorizan en grado bajo, intermedio y alto, en base a criterios mayores, como el grado nuclear (1, 2 ó 3) y la presencia o no de necrosis.

Como característica asociada es conveniente mencionar el patrón histoarquitectural (sólido, cribiforme, papilar, micropapilar y tipo comedociano, o cualquier otra variante de tipo especial), debido a que hay patrones arquitecturales cuyo diagnóstico puede tener implicancias terapéuticas (por ejemplo, la extensión del micropapilar).

b) Márgenes

Consignar la distancia del foco más cercano de carcinoma ductal in situ al margen quirúrgico, expresada en milímetros o centímetros. Esta información, considerada en correlación con los datos imaginológicos y quirúrgicos, define conducta.

En caso de que el margen estuviera comprometido, mencionar si lo está en forma focal o difusa.

c) Microcalcificaciones

Confirmar la presencia de las mismas, en correlación con los datos mamográficos, y su asociación o no con la neoplasia intraductal.

d) Tamaño

Medir la extensión de la lesión dentro de la pieza quirúrgica.

e) Distribución

Informar si existe discontinuidad de la lesión, multifocalidad y/o multicentricidad.

Si bien no existe un consenso al respecto, una lesión discontinua es aquella en la cual la proliferación atípica intraductal no se extiende en forma continua por los conductos comprometidos por la misma.

Una lesión multifocal es aquella que se dispone en focos separados por tejido libre de la misma, sin especificaciones con respecto a la distancia entre estos focos.

Una lesión multicéntrica es aquella que se dispone en focos separados por 4 a 5 cm o más, de tejido libre de la misma.

En las muestras correspondientes a punción biopsia percutánea se informa el grado, el patrón histoarquitectural, la presencia o ausencia de microcalcificaciones y el tamaño de la lesión, si éste fuera mensurable.

Se debe realizar la determinación de receptores hormonales (estrógeno y progesterona) por método de inmunohistoquímica; la misma se puede realizar tanto en material de biopsia quirúrgica, como en material de biopsia de tipo *core*. Por el momento, no está indicada la determinación del HER-2 ni de ningún otro marcador biológico en el CDIS.

TRATAMIENTO QUIRÚRGICO

El tratamiento primario del CDIS es el quirúrgico. El manejo quirúrgico se basa en criterios clínicos y mamográficos que determinan la factibilidad de conservar la mama o la necesidad de realizar una mastectomía.

CRITERIOS CLÍNICOS

- Tamaño de la lesión y localización.
- Relación entre el tamaño de la lesión y el volumen mamario.

CRITERIOS MAMOGRÁFICOS

- Extensión de las microcalcificaciones.
- Correlación entre la pieza quirúrgica, la radiografía de la pieza quirúrgica y la mamografía.

Mastectomía

Las pacientes con CDIS cuyo tamaño con relación al volumen mamario no permita la conservación mamaria con criterios de seguridad oncológica, manteniendo un aceptable resultado estético, requieren una mastectomía simple. Lo mismo ocurre con las pacientes que presentan multicentricidad ya sea clínica, mamográfica (microcalcificaciones de características atípicas con distribución extensa) o en biopsias previamente realizadas. También se realizará mastectomía en los casos en los que no se logre obtener márgenes libres en la pieza de ampliación,

luego de la escisión primaria con márgenes comprometidos.

Se puede realizar la reconstrucción inmediata al momento de la mastectomía.

No existe objeción a efectuar una mastectomía cuando sea decisión de la paciente. No obstante, debe asegurarse la información adecuada, de manera que la paciente comprenda que se trata de una enfermedad de muy buen pronóstico y con una mortalidad extremadamente baja.

Conservación de la mama

En las pacientes con CDIS que cumplan con los criterios clínicos y mamográficos, y en las cuales se hayan logrado márgenes negativos en la primera cirugía (escisión amplia de la lesión) o en la ampliación, se podrá proceder a la conservación de la mama.

El estado de los márgenes es el principal factor de riesgo de recurrencia local. Existe controversia en la definición de margen suficiente, se podría definir a los márgenes mayores a 10 mm como ideales, y a los mayores a 1 mm como aceptables.

Rol de la cirugía axilar

Por definición un CDIS no traspasa la membrana basal, por lo que no debe tener compromiso axilar. Es así que el vaciamiento ganglionar axilar no está indicado.

Sin embargo, en ciertos casos se sugiere realizar la investigación axilar, siendo recomendada la biopsia de ganglio centinela. Por ejemplo: 1) Cuando se realiza mastectomía. 2) Áreas mamográficas mayores a 3 cm. Sospecha de microinvasión. 3) Tumores palpables.

TRATAMIENTO RADIANTE

La irradiación del volumen mamario es el tratamiento estándar posterior a la cirugía con-

servadora. Si bien no está demostrado que mejore la sobrevida global de las pacientes, la radioterapia reduce el índice de recurrencias en aproximadamente un 50%. Debe considerarse que el 50% de las recurrencias se presentan como carcinoma invasor.

Este consenso sugiere preferentemente utilizar *boost* (refuerzo) posirradiación del volumen mamario, dado que, al igual que en el carcinoma invasor, el 80% de las recurrencias ocurren en el lecho operatorio y/o márgenes del mismo, lográndose mayor control local.

Algunas pacientes pueden ser tratadas con cirugía conservadora solamente, si se evalúa que el riesgo de recurrencia es bajo (determinado por el tamaño, el grado, los márgenes y la edad). Esta conducta no ha sido consensuada internacionalmente, ya que en los estudios *randomizados* no se pudo identificar, por ahora, un subgrupo de pacientes que no se beneficie con radioterapia del volumen mamario.

La radioterapia posmastectomía no tiene indicación en las pacientes con CDIS.

TRATAMIENTO HORMONAL

El tratamiento hormonal adyuvante en el CDIS surge a partir de la publicación del estudio NSABP B-24 en el que Fisher y colaboradores demuestran un beneficio significativo en el número de eventos entre las pacientes con CDIS sometidas a escisión amplia más radioterapia, que recibieron tamoxifeno 20 mg/día durante 5 años, con relación al brazo control (placebo). Posteriormente, un nuevo análisis de este estudio clínico, mostró que el subgrupo de pacientes con receptores positivos concentraba el mayor beneficio.

El tratamiento con tamoxifeno no está indicado en las pacientes tratadas con mastectomía. De considerarse su utilización, se lo debe hacer en el contexto de la quimioprevención del carcinoma contralateral.

Por el momento no está indicado el uso de

inhibidores de la aromatasa (anastrozol, etc.) ni de trastuzumab en el CDIS.

BIBLIOGRAFÍA

1. Stomper PC, Connolly JL, Meyer JE, et al. Clinically occult ductal carcinoma in situ detected with mammography: analysis of 100 cases with radiologic-pathologic correlation. *Radiology* 1989; 172: 235-41.
2. Boughey JC, Gonzalez RJ, Bonner E, et al. Current treatment and clinical trial developments for ductal carcinoma in situ of the breast. *Oncologist* 2007; 12: 1276-87.
3. Fisher B, Dignam J, Wolmark N, et al. Lumpectomy and radiation therapy for the treatment of intraductal breast cancer: findings from National Surgical Adjuvant Breast and Bowel Project B-17. *J Clin Oncol* 1998; 16: 441-52.
4. Julien JP, Bijker N, Fentiman IS, et al. Breast conserving treatment with or without radiotherapy in ductal carcinoma in situ: ten years results of the EORTC randomised phase III trial 10853. EORTC Breast Cancer Cooperative Group and EORTC Radiotherapy Group. *Lancet* 2000; 355: 528-33.
5. Intra M, Rotmensz N, Veronesi P, et al. Sentinel node biopsy is not a standard procedure in ductal carcinoma in situ of the breast. The experience of the European Institute of Oncology on 854 patients in 10 years. *Ann Surg* 2008; 247: 315-19.
6. Yen TW, Hunt KK, Ross MI, et al. Predictors of invasive breast cancer in patients with an initial diagnosis of ductal carcinoma in situ : a guide to selective use of sentinel lymph node biopsy in management of ductal carcinoma in situ. *J Am Coll Surg* 2005; 200: 516-26.
7. Cody HS 3rd. Sentinel lymph node biopsy for DCIS : Are we approaching consensus? *Ann Surg Oncol* 2007; 14: 2179-81.
8. Fisher B, Costantino J, Redmond C, et al. Lumpectomy compared with lumpectomy and radiation therapy for the treatment of intraductal breast cancer. *N Engl J Med* 1993; 328: 1581-86.
9. Fisher ER, Costantino J, Fisher B, et al. Pathologic findings from the National Surgical Adjuvant Breast Project (NSABP) Protocol B-17. Intraductal carcinoma (ductal carcinoma in situ). The National Surgical Adjuvant Breast and Bowel Project Collaborating Investigators. *Cancer* 1995; 75: 1310-19.
10. 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.
11. Fisher B, Land S, Mamounas E, et al. Prevention of

- invasive breast cancer in women with ductal carcinoma in situ: An update of the National Surgical Adjuvant Breast and Bowel Project Experience. *Semin Oncol* 2001; 25: 400-18.
12. Bijker N, Peterse JL, Duchateau L, et al. Risk Factors for recurrence and metastasis after breast-conserving therapy for ductal carcinoma-in-situ: Analysis of European Organization for Research and Treatment of Cancer Trial 10853. *J Clin Oncol* 2001; 14: 2263-71.
 13. 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 Organization 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: 3381-87.
 14. Houghton J, George WD, Cuzick J, et al. Radiotherapy and tamoxifen in women with completely excised ductal carcinoma in situ of the breast in the UK, Australia, and New Zealand: randomized controlled trial. *Lancet* 2003; 362: 95-102.
 15. Emdin SO, Granstrand B, Ringberg A, et al. SweDCIS: Radiotherapy after sector resection for ductal carcinoma in situ of the breast. Results of a randomized trial in a population offered mammography screening. *Acta Oncol* 2006; 45: 536-43.
 16. 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.
 17. Omlin A, Amichetti M, Azria D, et al. Boost radiotherapy in young women with ductal carcinoma in situ: a multicentre, retrospective study of the Rare Cancer Network. *Lancet Oncol* 2006; 7: 652-56.
 18. Julian TB, Land SR, Wang Y. Is boost therapy necessary in the treatment of DCIS? *J Clin Oncol*, 2008; ASCO Annual Meeting Proceedings 2008; 26,15S: Abstract 537.
 19. Romestaing P, Lehingue Y, Carrie C, et al. Role of a 10-Gy boost in the conservative treatment of early breast cancer: results of a randomized clinical trial in Lyon, France. *J Clin Oncol* 1997; 15: 963-68.
 20. Bartelink H, Horiot JC, Poortmans PM, et al. Recurrence rates after treatment of breast cancer with standard radiotherapy with or without additional radiation. *N Engl J Med* 2001; 345: 1378-87.
 21. Bartelink H, Horiot JC, Poortmans PM, et al. Impact of a higher radiation dose on local control and survival in breast-conserving therapy of early breast cancer: 10-year results of the randomized boost versus no boost EORTC 22881-10882 trial. *J Clin Oncol* 2007; 25: 3259-65.
 22. Fisher B, Dignam J, Wolmark N, et al. Tamoxifen in the treatment of intraductal breast cancer: National Surgical Adjuvant Breast and Bowel Project B-24 randomised controlled trial. *Lancet* 1999; 353: 1993-2000.
 23. O'Sullivan MJ, Morrow M. Ductal carcinoma in situ -current management. *Surg Clin North Am* 2007; 87: 333-51.
 24. Daly MB. Tamoxifen in ductal carcinoma in situ. *Semin Oncol* 2006; 33: 647-49.
 25. Yen TW, Kuerer HM, Ottesen RA, et al. Impact of randomized clinical trial results in the national comprehensive cancer network on the use of tamoxifen after breast surgery for ductal carcinoma in situ. *J Clin Oncol* 2007; 25: 3251-58.
 26. Consenso Nacional Inter-Sociedades sobre Cáncer de Mama: Pautas para el Diagnóstico y Manejo de las Lesiones Mamarias Subclínicas" Academia Nacional de Medicina. 2006. www.acamedbai.org.ar/pagina/academia/consensos.htm
 27. Menell JH, Morris EA, Dershaw DD, et al. Determination of Presence and Extent Pure Ductal Carcinoma in situ by Mammography and MR. Presented at ARRS 2003.
 28. Raza S, Vallejo M, et al. Pure ductal carcinoma in situ: a range of MRI features. *AJR* 2008; 191: 689-699.
 29. Vag T, Baltzer P, Renz D, et al. Diagnosis of ductal carcinoma in situ using contrast-enhanced magnetic resonance mammography compared with conventional mammography. *Clinical Imaging* 2008; 32: 438-442.