

Tratamiento médico tras un carcinoma *in situ* de mama

ALICIA ESCUDERO GARCÍA, JOSÉ ÁNGEL GARCÍA SÁENZ

Servicio de Oncología Médica. Hospital Clínico San Carlos. Madrid

RESUMEN

El abordaje local y sistémico actual del carcinoma ductal *in situ* (DCIS) ha mejorado sustancialmente el pronóstico de estas pacientes. La radioterapia y la terapia hormonal no han llegado a demostrar un impacto en supervivencia global, pero el tratamiento combinado sí consigue reducir el riesgo de recurrencia en un 70 %. El tratamiento endocrino con tamoxifeno, tras la cirugía mamaria conservadora del DCIS con receptores hormonales positivos, consigue una disminución de la tasa de recurrencia global, sobre todo a expensas de reducir la incidencia de carcinomas infiltrantes en la mama contralateral. En pacientes posmenopáusicas el anastrozol ha demostrado superioridad frente al tamoxifeno. Sin embargo, debe tenerse en cuenta la toxicidad diferencial a la hora de seleccionar la terapia hormonal. Dado que el objetivo último del tratamiento del DCIS es la prevención del carcinoma infiltrante, y por tanto su riesgo de metástasis y de muerte, la terapia hormonal tras un DCIS ha demostrado ser un tratamiento preventivo eficaz.

PALABRAS CLAVE: Carcinoma ductal *in situ*. Terapia hormonal. Tamoxifeno. Anastrozol. Radioterapia. Cáncer de mama.

INTRODUCCIÓN

El carcinoma ductal *in situ* (DCIS) es la proliferación anormal de células epiteliales que no llegan a sobrepasar la membrana basal de los ductos mamarios. Si bien es una lesión que puede llegar a ser un precursor no obligado de un carcinoma infiltrante, además es una entidad que se asocia a un mayor riesgo de un segundo carcinoma infiltrante: en este sentido, el riesgo de presentar

ABSTRACT

The actual local and systemic approach to ductal carcinoma in situ (DCIS) has improved substantially the prognosis of these patients. Radiotherapy and endocrine therapy have not proven to have an impact on overall survival, but the combined treatment allows a 70 % reduction in the recurrence risk. Endocrine therapy with tamoxifen, after breast conserving surgery for hormone receptor positive DCIS, reduces overall recurrence rate, mainly secondary to a lower contralateral invasive disease recurrence rate. Anastrozole has proven its superiority over tamoxifen in post-menopausal patients, however, the differential toxicity should be considered in order to select the most appropriate therapy. The ultimate objective of DCIS treatment is preventing invasive disease recurrences, and therefore its risk of metastasis and death, so endocrine therapy after DCIS has proven its efficacy as a preventive treatment.

KEYWORDS: Ductal carcinoma in situ. Endocrine therapy. Tamoxifen. Anastrozole. Radiotherapy. Breast cancer.

un carcinoma infiltrante tras el diagnóstico de DCIS es diez veces mayor que en la población general (1-3).

Se trata de una enfermedad heterogénea, con diferencias anatomopatológicas, moleculares y con un comportamiento clínico muy variable en cuanto a su potencial maligno (4). Existe una proporción de DCIS que tiene un comportamiento benigno y que nunca van a progresar a carcinoma infiltrante, mientras que otros pueden progresar a carcinoma infiltrante y poner en peligro la

vida de las pacientes (5,6). Esta ambivalencia ha generado controversia en la selección terapéutica de estas pacientes y ha llevado a la búsqueda de herramientas que puedan predecir el riesgo de recurrencia y de progresión a carcinoma infiltrante tras un DCIS.

El abordaje local y sistémico actual del DCIS ha mejorado sustancialmente el pronóstico de estas pacientes. La radioterapia y la terapia hormonal no han llegado a demostrar un impacto en supervivencia global, pero sí una disminución en la tasa de recurrencia de DCIS y de carcinoma infiltrante. La prevención de este último, por la posibilidad de metástasis y de muerte, es el objetivo final del tratamiento (7,8).

El objetivo de esta revisión es describir el papel del tratamiento médico en el manejo de las pacientes con DCIS.

EVOLUCIÓN DEL TRATAMIENTO DEL CARCINOMA DUCTAL *IN SITU*

Hasta 1980, cuando se extendió el uso de las mamografías, el diagnóstico de DCIS era infrecuente y el tratamiento consistía en mastectomía junto con linfadenectomía axilar, al igual que el del carcinoma de mama infiltrante, lo que dificultaba tanto el estudio de la historia natural del DCIS como conocer la incidencia de carcinomas infiltrantes y no infiltrantes tras una biopsia diagnóstica (9).

Hay muy poca información sobre su comportamiento biológico en ausencia de un tratamiento específico, pero disponemos de algunos estudios retrospectivos. Un estudio retrospectivo, en el que se describe la evolución de 28 pacientes con DCIS de bajo grado e histología no comedo sometidas únicamente a biopsia, mostró que 11 pacientes (40 %) desarrollaron carcinoma infiltrante en la misma mama y en el mismo cuadrante en el que se realizó la biopsia (8 de ellas, en los primeros 15 años tras la biopsia y las 3 restantes, antes de los 45 años tras la biopsia) (5). Esto evidencia que el DCIS de bajo grado no reseca puede evolucionar a carcinoma infiltrante y requiere un largo periodo tiempo de evolución para ello, mientras que las lesiones de alto grado progresan más rápidamente (6).

La alta tasa de recurrencia tumoral observada en estos estudios retrospectivos tras la realización de una biopsia apoyaba la realización de mastectomía en estas pacientes. Sin embargo, prácticamente todos los DCIS diagnosticados antes de la generalización de las mamografías se detectaban clínicamente, es decir, por palpación de masa o por aparición de secreción a través del pezón, y en muchas de las pacientes con masas grandes se observaban carcinomas infiltrantes asociados (9). Por ello, esta información retrospectiva era poco relevante para orientarnos en el manejo de los DCIS sin componente infiltrante que no se detectaban clínicamente sino

por mamografía. Actualmente el DCIS supone el 25 % o más de los tumores incidentales detectados por mamografía (3,10).

SURGIMIENTO DE LA CIRUGÍA CONSERVADORA DE MAMA EN CARCINOMA DUCTAL IN SITU

En 1985 se publicó un ensayo clínico que incluyó pacientes con carcinoma mamario infiltrante ≤ 4 cm en estadio I o II que demostró que la cirugía conservadora con radioterapia adyuvante ofrecía resultados similares en supervivencia libre de progresión y supervivencia global respecto a la mastectomía (11).

Aunque no se han realizado ensayos clínicos aleatorizados que comparen la supervivencia global de pacientes sometidas a mastectomía o cirugía conservadora en el DCIS, a partir de este estudio en carcinoma infiltrante surgió incertidumbre sobre cómo debían tratarse pacientes con DCIS. No era lógico seguir tratando a las pacientes con DCIS con mastectomía cuando un grupo de pacientes con carcinomas infiltrantes ya estaban tratándose con cirugía conservadora y radioterapia adyuvante. Por este motivo se diseñó el primer ensayo clínico aleatorizado en DCIS, el NSABP-B17.

PRIMER ENSAYO CLÍNICO ALEATORIZADO EN CARCINOMA DUCTAL IN SITU: NSABP B-17

El estudio NSABP B-17, publicado en 1993, incluyó a 818 pacientes con DCIS que presentaban márgenes de resección libres de afectación. El 80 % de los DCIS fueron detectados por mamografía, el 75 % tenían un tamaño ≤ 1 cm y el 90 % tenían un tamaño ≤ 2 cm. Demostró que la radioterapia adyuvante tras la cirugía conservadora de la mama reducía en aproximadamente un 60 % el riesgo anual de recurrencia local, tanto en forma de DCIS como de carcinoma infiltrante, respecto de las pacientes a las que únicamente se les realizaba cirugía conservadora (12). Tras una mediana de seguimiento de 17 años se objetivó una reducción del 52 % del riesgo de recurrencias ipsilaterales infiltrantes (HR 0,48, IC 95 % [0,33-0,69], $p < 0,001$) y del 47 % del riesgo de DCIS ipsilaterales (HR 0,53, IC 95 % [0,35-0,80], $p < 0,001$) en el grupo que recibió radioterapia frente al que no la recibió (7). Un metaanálisis de ensayos clínicos aleatorizados corroboró el impacto de la radioterapia en la reducción de recurrencias ipsilaterales, pero no se observó beneficio en supervivencia o metástasis a distancia (8).

Con estos resultados, el estudio NSABP-17 concluyó que no estaba justificada la mastectomía en pacientes con DCIS localizados, pequeños y detectados por mamografía (9,12). No se hallaron factores clínicos, patológicos o de imagen que identificasen qué subgrupos

de pacientes no obtenían beneficio de la radioterapia tras la cirugía mamaria conservadora (13). Sin embargo, había un importante interés científico por encontrar marcadores clinicopatológicos de recurrencia y predictivos de respuesta a la radioterapia adyuvante, lo que llevó a buscar un índice pronóstico de recurrencias tras un DCIS.

MARCADORES PRONÓSTICOS Y DE RECURRENCIA LOCAL EN DCIS

Se han descrito indicadores clínicos, histopatológicos y moleculares que se asocian a una mayor agresividad y a un pronóstico desfavorable en DCIS (1,2).

Indicadores clínicos asociados a riesgo de recurrencia local

- Una *edad menor de 40 años* es un factor de riesgo independiente de recurrencia local tras una cirugía conservadora, con o sin radioterapia adyuvante (7,14,15).
- El *DCIS que debuta con síntomas clínicos* presenta tasas de recurrencia mayores que el DCIS que se detecta mamográficamente. Esta diferencia persiste tras la administración de radioterapia adyuvante (15).
- La *historia familiar de cáncer de mama* se ha asociado con mayor riesgo de recurrencias locales en pacientes tratadas con cirugía conservadora de la mama y radioterapia adyuvante (16,17).
- La *exposición a terapia estrogénica previa*, ya se trate de anticonceptivos o de terapia hormonal sustitutiva, se ha asociado a una mayor recurrencia local (16,17).

Indicadores histológicos asociados a riesgo de recurrencia local

- La *afectación de los márgenes quirúrgicos tras la resección* es el factor de riesgo de recurrencia local más importante en las pacientes tratadas con cirugía conservadora y radioterapia adyuvante (9,13,14). La tasa de recurrencia local es del 40 % en márgenes < 1 mm, del 30 % en márgenes de 1-2 mm y del 20 % si son > 2 mm (14). En un metaanálisis con 4660 pacientes con DCIS tratadas con cirugía mamaria conservadora y radioterapia adyuvante se observó que los márgenes de 2 mm se asociaban a una menor tasa de recidiva local respecto a márgenes inferiores (OR 0,53, IC 95 % [0,26-0,96], $p < 0,05$). Sin embargo, no se observaron diferencias entre márgenes de 2 mm y de más de 5 mm (OR 1,51, IC 95 % [0,51-5,0], $p > 0,05$) (18).

- La presencia de *comedonecrosis* aumenta el riesgo de recurrencia local tras cirugía conservadora (13,14,19).
- El *tamaño tumoral* es un factor de recurrencia local en pacientes tratadas con cirugía conservadora y radioterapia (14).
- El *alto grado tumoral* se asocia a un mayor riesgo de recurrencia local y de progresión a carcinoma invasor. Las tasas de recurrencia local tras cirugía conservadora de la mama varían entre un 7 y un 36 % para DCIS de bajo y de alto grado, respectivamente (14).
- La *histología tipo comedo* es un factor de riesgo de recurrencia local (19).
- El *perfil de los receptores hormonales* tiene implicaciones pronósticas y terapéuticas. La positividad de *HER2* y la negatividad del receptor de estrógenos (ER) y de progesterona (PR) se asocian individualmente con un mayor riesgo de recurrencia. El DCIS de alto grado tiene mayor incidencia de negatividad de los receptores hormonales y de positividad de *HER2* y p53. El DCIS con negatividad ER/PR tiene mayor incidencia de positividad de *HER2* y p53, así como mayor frecuencia de la histología tipo comedo (19).

ÍNDICE PRONÓSTICO DE VAN NUYS

En 1996 se describió el índice pronóstico de Van Nuys (VNPI), que inicialmente incluía cuatro factores histológicos pronósticos de recurrencia local (tamaño tumoral, amplitud de márgenes, grado nuclear y la presencia de necrosis), y al que posteriormente se añadió un quinto factor clínico: la edad (20,21). Este índice establece el riesgo de recurrencia local tras una cirugía conservadora de la mama y su objetivo es facilitar las decisiones clínicas en cuanto a la elección del tratamiento (Tabla I).

El índice se validó en una cohorte prospectiva de 706 pacientes con DCIS. No se encontraron diferencias estadísticamente significativas en la supervivencia libre de recurrencia local a 12 años en las pacientes con una puntuación USC/VNPI de 4, 5 o 6, independientemente de si recibían o no radioterapia. Las pacientes con puntuaciones USC/VNPI de 7, 8 y 9 obtuvieron un beneficio significativo ($p = 0,03$) del 12-15 % en supervivencia libre de recurrencia local con radioterapia. Las pacientes con puntuaciones USC/VNPI de 10, 11 y 12, a pesar de obtener el mayor beneficio absoluto de la radioterapia, presentaron una tasa de recurrencia local del 50 % a 5 años. Por tanto, se propuso que las pacientes del primer grupo se trataran con cirugía conservadora exclusiva, las del segundo grupo, con radioterapia adyuvante y las del tercer grupo, con mastectomía (21).

TABLA I
USC / ÍNDICE PRONÓSTICO DE VAN NUYS (VNPI)

<i>Puntuación</i>	<i>1 punto</i>	<i>2 puntos</i>	<i>3 puntos</i>
Tamaño (mm)	≤ 15	16-40	≥ 41
Márgenes (mm)	≥ 10	1-9	< 1
Clasificación patológica	Sin alto grado nuclear ni comedonecrosis (grado nuclear 1 o 2)	Sin alto grado nuclear con comedonecrosis (grado nuclear 1 o 2)	Alto grado nuclear con o sin comedonecrosis (grado nuclear 3)
Edad (años)	> 60	40-60	< 40

Posteriormente, en 2015 se publicaron los resultados del ensayo clínico RTOG 9804, en el que participaron 636 pacientes con DCIS de bajo riesgo (grado histológico 1 o 2, tamaño < 2,5 cm y márgenes ≥ 3 mm) que se aleatorizaron a recibir radioterapia u observación tras cirugía conservadora. Tras 15 años de seguimiento se observó una reducción del 50 % de la tasa de recurrencia local con radioterapia (7,1 % frente al 15,1 %; HR 0,36, IC 95 % [0,20-0,66], $p = 0,0007$). Por tanto, la radioterapia adyuvante también reduce significativamente el riesgo de recurrencia local en los DCIS de buen pronóstico (22,23).

Actualmente, guías internacionales siguen considerando, con un nivel de evidencia y grado de recomendación 2B, la posibilidad de realizar cirugía conservadora exclusiva en DCIS si la paciente tiene bajo riesgo de recurrencia. Sin embargo, la radioterapia adyuvante tras cirugía mamaria conservadora, incluso en las pacientes consideradas de bajo riesgo, recibe un nivel de evidencia I (24).

Estratificar el riesgo de recurrencia de las pacientes tras la cirugía sigue siendo un objetivo importante en DCIS, para lo que se han desarrollado paneles moleculares como el Oncotype DX DCIS Score o el Decision Score. El primero incluye 12 genes y el segundo incluye 7 genes junto con 4 factores clinicopatológicos (edad, tamaño tumoral, márgenes y palpación) (25). Sin embargo, las pacientes de bajo riesgo de recurrencia en el DCIS Score continúan obteniendo beneficio del tratamiento con radioterapia adyuvante (26).

TERAPIA HORMONAL EN CARCINOMA DUCTAL IN SITU: ENSAYOS CLÍNICOS NSABP B-24 Y UK/ANZ DCIS

En pacientes con carcinomas mamarios infiltrantes sometidas a cirugía conservadora y radioterapia adyuvante se conocía que el tamoxifeno prevenía las recurrencias ipsilaterales y la aparición de segundos tumores en la mama contralateral (27).

NSABP B-24

En 1999 se publicaron los resultados de un nuevo ensayo clínico, el NSABP B-24, que incluía pacientes que fueron excluidas del NSABP B17, como las pacientes con márgenes de resección afectados con DCIS o desconocido (25 % de las participantes) o aquellas con calcificaciones difusas sin confirmación histológica de benignidad o sospechosas de DCIS no resecado. Se aleatorizó a las pacientes con DCIS tratadas con cirugía conservadora y radioterapia adyuvante a recibir tamoxifeno (10 mg cada 12 horas durante 5 años) o placebo. Tras una mediana de seguimiento de 13,5 años, la combinación de radioterapia y de tamoxifeno reducía un 32 % el riesgo de recurrencia infiltrante ipsilateral (HR 0,68, IC 95 % [0,49-0,95], $p = 0,025$) y contralateral (HR 0,68, IC 95 % [0,48-0,95], $p = 0,023$) respecto a la radioterapia exclusiva. Sin embargo, la adición de tamoxifeno adyuvante no demostró reducir la mortalidad (HR 0,86, IC 95 % [0,66-1,11]) (7,9,28).

Comparando con el NSABP B-17, la adyuvancia con radioterapia y tamoxifeno demostró una reducción del riesgo relativo de carcinoma infiltrante ipsilateral del 70 % en comparación con la cirugía conservadora sin adyuvancia (HR 0,30, IC 95 % [0,21-0,42], $p < 0,001$) (7).

La tasa de recurrencia infiltrante ipsilateral a los 15 años en el grupo de placebo fue del 17,4 % en las pacientes con márgenes quirúrgicos positivos y del 7,4 % si los márgenes eran negativos. Con tamoxifeno se reducía la incidencia de carcinoma infiltrante ipsilateral a un 11,5 % si los márgenes eran positivos, pero no se observó beneficio si los márgenes eran negativos (7,4 % frente al 7,5 %). Esto sugiere que la disminución de la incidencia de carcinoma infiltrante ipsilateral se atribuye a la resección quirúrgica completa más que al tratamiento con tamoxifeno (29).

UK/ANZ DCIS

El ensayo clínico UK/ANZ DCIS, cuyos resultados se publicaron en el año 2003, incluyó a 1701 pacientes con DCIS con márgenes de resección libres de afecta-

ción detectados a través de programas de detección precoz y tratados con cirugía conservadora de la mama. Se establecieron cuatro grupos de tratamiento: cirugía conservadora exclusiva, cirugía conservadora más radioterapia adyuvante, cirugía conservadora más tamoxifeno adyuvante y cirugía conservadora más radioterapia y tamoxifeno adyuvantes.

Tras una mediana de seguimiento de 12,7 años, la radioterapia redujo la incidencia de recurrencias locales infiltrantes (HR 0,32, IC 95 % [0,19-0,56], $p < 0,0001$) y no infiltrantes (HR 0,38, IC 95 % [0,22-0,63], $p < 0,0001$), pero sin efecto en la mama contralateral (HR 0,84, IC 95 % [0,45-1,58], $p < 0,6$).

El uso de tamoxifeno redujo todas las recurrencias (infiltrantes o DCIS) ipsilaterales (HR 0,77, IC 95 % [0,59-0,98], $p = 0,04$) y contralaterales (HR 0,27, IC 95 % [0,12-0,59], $p = 0,001$) en las pacientes que no habían recibido radioterapia. Sin embargo, no demostró beneficio en las que sí recibieron radioterapia (HR 0,93; IC 95 % [0,50-1,75], $p = 0,80$, en la mama ipsilateral; HR 0,99, IC 95 % [0,39-2,49], $p = 1,0$, en la contralateral). El tamoxifeno demostró una reducción significativa del 29 % de nuevos eventos mamarios en la población global del estudio (30,31).

Metaanálisis NSABP B-24 y UK/ANZ DCIS

Un metaanálisis que incluyó ambos ensayos clínicos (NSABP B-24 y UK/ANZ DCIS) mostró que el tamoxifeno, tras el tratamiento quirúrgico del DCIS con o sin radioterapia adyuvante, reducía el riesgo de DCIS ipsilateral y contralateral (HR 0,75, IC 95 % [0,61-0,92], $p = 0,006$; RR 0,50, IC 95 % [0,28-0,87], $p = 0,01$, respectivamente), así como el carcinoma infiltrante contralateral (RR 0,57, IC 95 % [0,39-0,83], $p = 0,003$). No hubo reducción significativa en la incidencia de carcinoma infiltrante ipsilateral (HR 0,79, IC 95 % [0,62-1,01], $p = 0,06$), en metástasis (RR 0,78, IC 95 % [0,29-2,08]) ni en mortalidad (RR 1,11, IC 95 % [0,89-1,39]).

En cuanto al subanálisis de las pacientes que habían recibido radioterapia adyuvante, el tamoxifeno reducía la tasa global de nuevos eventos mamarios frente a las que no lo recibían (RR 0,74, IC 95 % [0,63-0,88]) (32).

RECEPTORES HORMONALES EN CARCINOMA DUCTAL *IN SITU* Y TERAPIA HORMONAL

El beneficio de la terapia con tamoxifeno en el carcinoma de mama infiltrante está restringido a la enfermedad con positividad para receptores de estrógeno o progesterona (ER o PR). El ensayo clínico NSABP B-24 se inició previamente a que este conocimiento estuviese bien establecido, por lo que el estado de los receptores hormonales no se tuvo en cuenta para la inclusión de las pacientes.

Se han realizado estudios retrospectivos de una muestra de las pacientes que participaron en el NSABP B-24 (41 %; $n = 732$). El 64 % de las pacientes presentaba positividad para ER y PR, el 13 % exclusivamente para ER, el 2 % exclusivamente para PR y el 21 % fueron ER y PR negativos. En este estudio se objetivó que las pacientes con positividad para ER que recibieron tamoxifeno adyuvante presentaron una reducción significativa de cualquier evento mamario (ipsilateral o contralateral, carcinoma infiltrante o DCIS) respecto al placebo (HR 0,58, IC 95 % [0,415-0,81], $p = 0,0015$). Esta reducción fue sobre todo a expensas de la reducción de carcinomas infiltrantes, especialmente en la mama contralateral. Estos resultados fueron similares cuando se estratificaba por el estado de PR sin aumentar la capacidad predictiva respecto a cuando se consideraba únicamente el ER. En las pacientes con DCIS sin expresión de ER no se objetivó beneficio de la terapia con tamoxifeno en ningún caso (HR 0,88, IC 95 % [0,49-1,59], $p = 0,68$) (10).

TAMOXIFENO FRENTE A ANASTROZOL EN CARCINOMA DUCTAL *IN SITU*

En 2016 se publicó el estudio IBIS-II DCIS que incluía a 2980 pacientes posmenopáusicas con DCIS con positividad para ER o PR sometidas a cirugía mamaria conservadora (el 70 % recibió radioterapia adyuvante), con una mediana de seguimiento de 7,2 años (rango intercuartílico 5,6-8,9). Se incluyeron DCIS con microinvasión < 1 mm. Las pacientes se aleatorizaban a recibir 20 mg de tamoxifeno o 1 mg de anastrozol al día durante 5 años. No se objetivaron diferencias significativas en tasa global de nuevos eventos mamarios (67 eventos con anastrozol frente a 77 con tamoxifeno; HR 0,89, IC 95 % [0,64-1,23]). Se estableció la no inferioridad de anastrozol (valor superior IC 95 %: $< 1,25$), pero no su superioridad ($p = 0,49$).

No hubo diferencias en adherencia terapéutica y el número de mujeres que reportaron efectos secundarios fue similar en ambos grupos. Sin embargo, el perfil de los efectos secundarios fue diferente. En el grupo de anastrozol se objetivaron más fracturas, eventos musculoesqueléticos (dolor articular, parestesias, síndrome del túnel carpiano y osteoporosis), hipercolesterolemia e ictus. En el grupo con tamoxifeno se observaron más espasmos musculares, cánceres ginecológicos (endometrio y ovario), síntomas ginecológicos y vasomotores (exudados y hemorragias vaginales y candidiasis vaginal) y trombosis venosa profunda. No hubo diferencia entre los grupos en la incidencia de sofocos y de sequedad vaginal, dentro de los síntomas ginecológicos y vasomotores ni en los eventos cardiovasculares en general, aunque los eventos cerebrovasculares fueron más frecuentes con anastrozol (33). Por esta razón, la toxicidad diferencial es una de las variables más importantes en la decisión individual del tratamiento médico posquirúrgico (34).

En 2016 se publicaron también los resultados del ensayo clínico NSABP B-35, en el que participaron 3104 pacientes posmenopáusicas con DCIS con positividad para ER o PR que fueron sometidas a cirugía mamaria conservadora con márgenes libres de afectación y radioterapia adyuvante. Se aleatorizaron nuevamente a recibir 20 mg de tamoxifeno o 1 mg de anastrozol al día durante 5 años. Anastrozol redujo significativamente los eventos mamarios (ipsilaterales o contralaterales de DCIS o carcinoma infiltrante) frente a tamoxifeno en la población global (HR 0,73, IC 95 % [0,56-0,96], $p = 0,0234$), especialmente a expensas de disminuir las recurrencias infiltrantes contralaterales (HR 0,52, IC 95 % [0,31-0,88], $p = 0,0148$). En la estratificación por edad se observó una disminución significativa de eventos mamarios en las pacientes posmenopáusicas menores de 60 años en el grupo de anastrozol frente al grupo de tamoxifeno (HR 0,53 [IC 95 %: 0,35-0,80], $p = 0,0026$), pero no en pacientes ≥ 60 años (HR 0,95 [IC 95 % , 0,66-1,37], $p = 0,78$) (35).

TAMOXIFENO A DOSIS BAJAS PARA EL TRATAMIENTO DEL CARCINOMA DUCTAL IN SITU

A raíz de la preocupación por los efectos secundarios previamente descritos de la terapia hormonal, así como por la ausencia de impacto en la reducción de la mortalidad con dicha terapia, han surgido estudios que plantean estrategias alternativas.

En 2019 se publicó un estudio de fase III en el que se aleatorizó a 500 pacientes con DCIS ER positivo o desconocido (69 % de la cohorte) y LCIS o hiperplasia ductal atípica (ADH) a recibir tamoxifeno a dosis de 5 mg al día durante 3 años o placebo. Después de una mediana de seguimiento de 5,1 años (rango intercuartílico de 3,9-6,3) se observaron 14 eventos (carcinoma infiltrante o DCIS) en el grupo de tamoxifeno y 28 eventos en el grupo de placebo (HR 0,48, IC 95 % [0,26-0,92], $p = 0,02$). Hubo 12 eventos adversos graves en la rama de tamoxifeno y 16 en la de placebo, incluyendo una trombosis venosa profunda y un carcinoma endometrial de estadio I en la rama de tamoxifeno y un tromboembolismo pulmonar en la de placebo. No hubo diferencias en la incidencia de efectos adversos entre los grupos excepto para los sofocos diarios, que fueron más frecuentes en el grupo de tamoxifeno ($p = 0.0.2$) (3).

Los resultados de este estudio abren la posibilidad a obtener beneficio en la reducción de recurrencias en pacientes con DCIS con dosis más bajas de tamoxifeno y menos efectos secundarios. Una de las limitaciones de este estudio es el tamaño muestral, que es seis veces menor que en los estudios IBIS-II DCIS y NSABP B-35, lo que reduce el número de eventos.

CONCLUSIONES

En las pacientes con DCIS con receptores hormonales positivos tratadas con cirugía mamaria conservadora, la terapia hormonal con tamoxifeno (en pacientes premenopáusicas y posmenopáusicas) o un inhibidor de la aromataasa (en pacientes posmenopáusicas, especialmente aquellas menores de 60 años o con alto riesgo tromboembólico) ha demostrado beneficio en la reducción del riesgo de desarrollar cáncer de mama ipsilateral y contralateral. No hay estudios prospectivos que evalúen el efecto de la terapia hormonal en DCIS con receptores hormonales negativos, por lo que se desconoce su beneficio en esta población. La dosis baja de tamoxifeno (5 mg diarios durante 3 años) es una opción alternativa a la dosis establecida de 20 mg diarios de tamoxifeno durante 5 años si esta última no se tolera bien.

Conflicto de intereses: los autores declaran no tener conflicto de interés.

CORRESPONDENCIA:
Alicia Escudero García
Servicio de Oncología Médica
Hospital Clínico San Carlos
Calle del Prof. Martín Lagos, s/n
28040 Madrid
e-mail: alicia.escudero@hotmail.es

BIBLIOGRAFÍA

1. Patani N, Cutuli B, Mokbel K. Current management of DCIS: a review. *Breast Cancer Res Treat* 2008;111(1):1-10. DOI: 10.1007/s10549-007-9760-z
2. Patani N, Khaled Y, Al Reefy S, et al. Ductal carcinoma in-situ: an update for clinical practice. *Surg Oncol* 2011;20(1):e23-31. DOI: 10.1016/j.suronc.2010.08.007
3. DeCensi A, Puntoni M, Guerrieri-Gonzaga A, et al. Randomized Placebo Controlled Trial of Low-Dose Tamoxifen to Prevent Local and Contralateral Recurrence in Breast Intraepithelial Neoplasia. *J Clin Oncol* 2019;37(19):1629-37. DOI: 10.1200/JCO.18.01779
4. Casasent AK, Edgerton M, Navin NE. Genome evolution in ductal carcinoma in situ: invasion of the clones. *J Pathol* 2017;241(2):208-18. DOI: 10.1002/path.4840
5. 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(12):2481-4. DOI: 10.1002/encr.21069
6. Ponti A, Ronco G, Lynge E, et al. Low-grade screen-detected ductal carcinoma in situ progresses more slowly than high-grade lesions: evidence from an international multi-centre study. *Breast Cancer Res Treat* 2019;177(3):761-5. DOI: 10.1007/s10549-019-05333-6
7. 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. DOI: 10.1093/jnci/djr027
8. Viani GA, Stefano EJ, Afonso SL, et al. Breast-conserving surgery with or without radiotherapy in women with ductal carci-

- noma in situ: a meta-analysis of randomized trials. *Radiat Oncol* 2007;2:28. DOI: 10.1186/1748-717X-2-28
9. 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;28(4):400-8. DOI: 10.1016/s0093-7754(01)90133-2
 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. DOI: 10.1200/JCO.2010.34.0141
 11. Fisher B, Bauer M, Margolese R, et al. Five-year results of a randomized clinical trial comparing total mastectomy and segmental mastectomy with or without radiation in the treatment of breast cancer. *N Engl J Med* 1985;312(11):665-73. DOI: 10.1056/NEJM198503143121101
 12. 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(22):1581-6. DOI: 10.1056/NEJM199306033282201
 13. 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(6):1310-9. DOI: 10.1002/1097-0142(19950315)75:6<1310::aid-cn-cr2820750613>3.0.co;2-g
 14. MacDonald HR, Silverstein MJ, Mabry H, et al. Local control in ductal carcinoma in situ treated by excision alone: incremental benefit of larger margins. *Am J Surg* 2005;190(4):521-5. DOI: 10.1016/j.amjsurg.2005.06.005
 15. 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;19(8):2263-71. DOI: 10.1200/JCO.2001.19.8.2263
 16. Ben-David MA, Sturtz DE, Griffith KA, et al. Long-term results of conservative surgery and radiotherapy for ductal carcinoma in situ using lung density correction: the University of Michigan experience. *Breast J* 2007;13(4):392-400. DOI: 10.1111/j.1524-4741.2007.00447.x
 17. Di Saverio S, Catena F, Santini D, et al. 259 Patients with DCIS of the breast applying USC/Van Nuys prognostic index: a retrospective review with long term follow up. *Breast Cancer Res Treat* 2008;109(3):405-16. DOI: 10.1007/s10549-007-9668-7
 18. Dunne C, Burke JP, Morrow M, et al. Effect of margin status on local recurrence after breast conservation and radiation therapy for ductal carcinoma in situ. *J Clin Oncol* 2009;27(10):1615-20. DOI: 10.1200/JCO.2008.17.5182
 19. Baqai T, Shousha S. Oestrogen receptor negativity as a marker for high-grade ductal carcinoma in situ of the breast. *Histopathology* 2003;42(5):440-7. DOI: 10.1046/j.1365-2559.2003.01612.x
 20. Silverstein MJ, Lagios MD, Craig PH, et al. A prognostic index for ductal carcinoma in situ of the breast. *Cancer* 1996;77(11):2267-74. DOI: 10.1002/(SICI)1097-0142(19960601)77:11<2267::AID-CNCR13>3.0.CO;2-V
 21. 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. DOI: 10.1016/s0002-9610(03)00265-4
 22. 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;33(7):709-15. DOI: 10.1200/JCO.2014.57.9029. Erratum in: *J Clin Oncol* 2015;33(26):2934.
 23. McCormick B, Winter KA, Woodward W, et al. Randomized Phase III Trial Evaluating Radiation Following Surgical Excision for Good-Risk Ductal Carcinoma In Situ: Long-Term Report From NRG Oncology/RTOG 9804. *J Clin Oncol* 2021;39(32):3574-82. DOI: 10.1200/JCO.21.01083
 24. Gradishar WJ, Moran MS, Abraham J, et al. Breast Cancer, Version 4.2022, NCCN clinical practice guidelines in oncology.
 25. Solin LJ. Management of Ductal Carcinoma In Situ (DCIS) of the Breast: Present Approaches and Future Directions. *Curr Oncol Rep* 2019;21(4):33. DOI: 10.1007/s11912-019-0777-3
 26. Rakovitch E, Nofech-Mozes S, Hanna W, et al. Multigene Expression Assay and Benefit of Radiotherapy After Breast Conservation in Ductal Carcinoma in Situ. *J Natl Cancer Inst* 2017;109(4):djw256. DOI: 10.1093/jnci/djw256
 27. 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(8):479-84. DOI: 10.1056/NEJM198902233200802
 28. 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. DOI: 10.1016/S0140-6736(99)05036-9
 29. El Hage Chehade H, Mokbel K. Is Adjuvant Endocrine Therapy Indicated for DCIS Patients After Complete Surgical Excision? *Anticancer Res* 2018;38(3):1263-6. DOI: 10.21873/anticancer.12348
 30. 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. DOI: 10.1016/S1470-2045(10)70266-7
 31. 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: randomised controlled trial. *Lancet* 2003;362(9378):95-102. DOI: 10.1016/s0140-6736(03)13859-7
 32. Staley H, McCallum I, Bruce J. Postoperative Tamoxifen for ductal carcinoma in situ: Cochrane systematic review and meta-analysis. *Breast* 2014;23(5):546-51. DOI: 10.1016/j.breast.2014.06.015
 33. Forbes JF, Sestak I, Howell A, et al. Anastrozole versus tamoxifen for the prevention of locoregional and contralateral breast cancer in postmenopausal women with locally excised ductal carcinoma in situ (IBIS-II DCIS): a double-blind, randomised controlled trial. *Lancet* 2016;387(10021):866-73. DOI: 10.1016/S0140-6736(15)01129-0
 34. Lazzeroni M, Dunn BK, Pruneri G, et al. Adjuvant therapy in patients with ductal carcinoma in situ of the breast: The Pandora's box. *Cancer Treat Rev* 2017;55:1-9. DOI: 10.1016/j.ctrv.2017.01.010
 35. Margolese RG, Cecchini RS, Julian TB, et al. Anastrozole versus tamoxifen in postmenopausal women with ductal carcinoma in situ undergoing lumpectomy plus radiotherapy (NSABP B-35): a randomised, double-blind, phase 3 clinical trial. *Lancet* 2016;387(10021):849-56. DOI: 10.1016/S0140-6736(15)01168-X