

Plataformas genómicas para decisión terapéutica del carcinoma ductal *in situ* de mama

RAQUEL CIÉRVIDE JURÍO, ÁNGEL MONTERO LUIS

Servicio de Oncología Radioterápica. Hospital Universitario HM Sanchinarro. HM Hospitales. Madrid

RESUMEN

El tratamiento del carcinoma ductal *in situ* (CDIS) es un reto oncológico cada vez más importante debido al creciente aumento de los diagnósticos por la generalización en el uso de programas de cribado poblacional de cáncer. El excelente pronóstico a largo plazo del CDIS hace que los esfuerzos terapéuticos se dirijan a optimizar las medidas terapéuticas consiguiendo el máximo beneficio con los mínimos efectos secundarios a largo plazo. Las plataformas genómicas, cuya irrupción ha revolucionado el tratamiento del carcinoma infiltrante, permitiendo evitar la quimioterapia en algunas pacientes, son herramientas prometedoras a la hora de estimar el riesgo de recaída local a largo plazo en subgrupos seleccionados de pacientes con CDIS de muy bajo riesgo en las que omitir la radioterapia pudiera plantearse como una opción. No obstante, estas plataformas no siempre son coste-efectivas y son necesarios más estudios para confirmar estos hallazgos y contrastarlos con los nuevos esquemas de irradiación en tan solo una semana, cuya tolerancia y calidad de vida asociada han mejorado notablemente.

PALABRAS CLAVE: Carcinoma ductal *in situ*. Plataforma genética. Radioterapia. Fallo local. Calidad de vida.

INTRODUCCIÓN

El carcinoma de mama intraductal o carcinoma ductal *in situ* (CDIS) es una lesión no maligna que puede anteceder, aunque no de manera obligatoria, al cáncer infiltrante de mama. Histológicamente se caracteriza por la proliferación clonal de células epiteliales de la mama confinadas exclusivamente a la luz de los ductos mamarios. El diagnóstico de CDIS de mama era poco frecuente, represen-

ABSTRACT

The treatment of ductal carcinoma in situ (DCIS) is an important oncological challenge due to the increase in diagnoses due to the generalization in the use of population-based cancer screening programs. The excellent long-term prognosis of DCIS means that therapeutic efforts are directed at optimizing therapeutic measures, achieving the maximum benefit with the minimum long-term side effects. Genomic platforms, whose emergence has revolutionized the treatment of infiltrating carcinoma, allowing the avoidance of chemotherapy in some patients, are promising tools for estimating the risk of long-term local relapse in selected subgroups of patients with very low-risk DCIS in those that omit radiotherapy could be considered as an option. However, these platforms are not always cost-effective and more studies are necessary to confirm these findings and contrast them with the new irradiation schemes in just one week, whose tolerance and associated quality of life have notably improved.

KEYWORDS: Ductal carcinoma in situ. Genomic test. Radiation therapy. Local failure. Quality of life.

tando menos del 5 % de todos los nuevos diagnósticos, pero los avances y generalización en el uso de programas de cribado poblacional de cáncer de mama ha hecho que, en la actualidad, el CDIS represente entre el 20 y el 25 % de todos los nuevos diagnósticos de cáncer de mama y su incidencia ha aumentado pasando de 1,87 casos por 100.000 mujeres en 1973 a 32,5 casos por 100.000 en 2004 en EE. UU. y de 4,90/100.000 mujeres en 1989 a 20,68/100.000 mujeres en 2011 en Europa (1,2).

El principal objetivo del tratamiento del CDIS es prevenir la recidiva local y su posible transformación en carcinoma infiltrante. Generalmente, las pacientes diagnosticadas con CDIS tienen una excelente supervivencia a largo plazo específica por cáncer de mama de alrededor del 98 % después de 10 años de seguimiento (3). Sin embargo, la evolución futura del CDIS es difícil de determinar de manera individual, lo que condiciona las opciones terapéuticas a considerar. El CDIS puede entenderse como un conjunto heterogéneo de proliferaciones clonales, con evoluciones dispares que varían entre la permanencia quiescente, o incluso la regresión espontánea, y un fenotipo agresivo rápidamente proliferativo hacia características invasivas. Así se evidenció tras comprobar en los resultados de autopsias en mujeres de todas las edades una prevalencia para CDIS del 5,9 %, que llegaba a alcanzar hasta un 39 % en mujeres de más de 40 años cuando el diagnóstico clínico de cáncer de mama se observa tan solo en un 1 % de mujeres de esta edad (4,5).

Se han propuesto distintas hipótesis que tratarían de explicar el desarrollo evolutivo del CDIS (Fig. 1). Así, a partir del epitelio normal y los ductos mamarios, existiría un modelo “lineal evolutivo”, en el que la célula del epitelio normal atraviesa distintas y progresivas etapas hasta el desarrollo del CDIS el cual progresaría desde las fases más iniciales del mismo, bajo grado, a un grado intermedio y un posterior alto grado hasta acabar en un carcinoma infiltrante; un modelo “no lineal evolutivo” o “ramificado”, en el cual a partir del epitelio normal se desarrollaría un epitelio ductal hiperplásico con atipias que evolucionarían a CDIS y a carcinoma infiltrante en cualquier etapa del mismo (bajo, intermedio o alto grado); y un tercer modelo “independiente” o “en paralelo” en el cual tanto el CDIS como el carcinoma infiltrante podrían originarse directamente a partir un progenitor común del epitelio ductal normal (6,7). Probablemente, no exista un único modelo sino más bien una combinación de varios de ellos influenciados o modulados además por la existencia de factores extrínsecos de riesgo

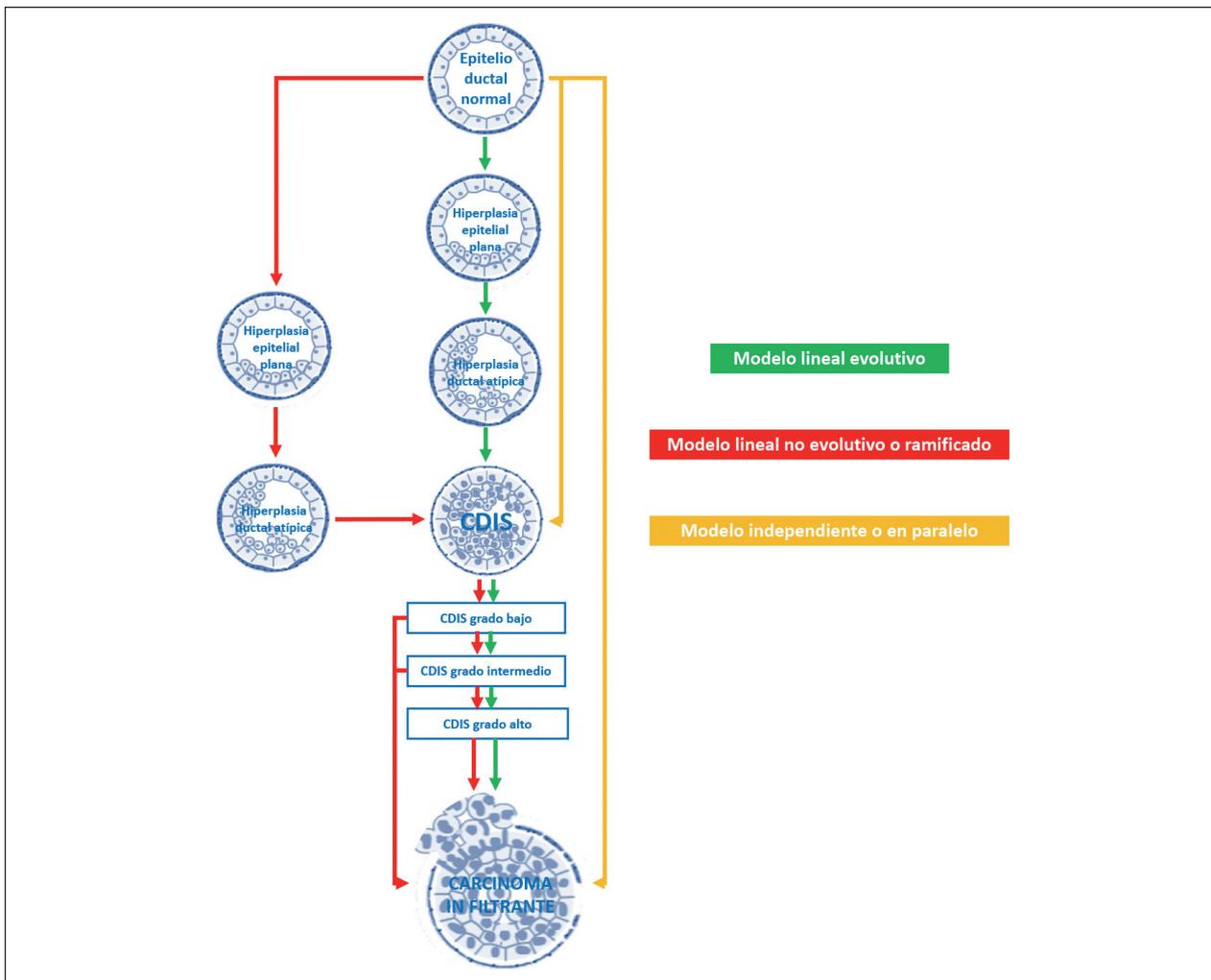


Fig. 1. Diferentes opciones del desarrollo evolutivo del CDIS: a) el modelo lineal evolutivo (verde); b) el modelo lineal no evolutivo o ramificado (rojo); y c) el modelo independiente o en paralelo (naranja) representan hipótesis no excluyentes para el desarrollo de carcinoma intraductal y carcinoma ductal infiltrante a partir de un epitelio ductal normal.

como los niveles circulantes de estrógenos, dieta y hábitos de vida, etc. que condicionarían tanto la aparición de CDIS como su posterior progresión hacia carcinoma infiltrante.

El tratamiento del CDIS comprende la realización de cirugía, mastectomía o tumorectomía, seguida o no de radioterapia y/o tratamiento sistémico. Sin embargo, el carácter en ocasiones indolente y su escasa tendencia a la progresión o degeneración en algunos CDIS ha hecho que se debata acerca de la mejor alternativa terapéutica para evitar no ya el riesgo de sobrediagnóstico sino el de sobretratamiento de lesiones que, en ocasiones, conllevan un riesgo mínimo o incluso nulo para las pacientes, al tiempo que precisa de tratar un número de pacientes no pequeño para observar el beneficio de los tratamientos adyuvantes, 7 en el caso de la radioterapia y hasta 15 en el caso del tamoxifeno (8,9). La ausencia de un criterio claro y definitivo convierte en ocasiones la decisión terapéutica acerca del CDIS en algo semejante a abrir la caja de Pandora, siendo posible y plausible encontrar posturas tan alejadas entre sí como la observación y seguimiento o la mastectomía bilateral (10).

En los últimos años, 5 grandes estudios aleatorizados demostraron, con más de 12 años de seguimiento medio en todos ellos, la eficacia y seguridad de la radioterapia en el CDIS, con una reducción significativa en todos ellos de la aparición de recidiva local de DCIS, de un 48 % a 10 años, así como de carcinoma infiltrante en la mama tratada de hasta un 42 % a 10 años (Tabla I).

Del mismo modo, un metaanálisis de estudios aleatorizados de radioterapia en DCIS también confirmó el beneficio de la irradiación en todos los casos independientemente de factores como edad, tamaño, grado, estado de los márgenes quirúrgicos o presencia de comedonecrosis, aunque sin aparente impacto sobre la supervivencia global (11). Sin embargo, un reciente análisis realizado por Giannakeas y cols. sobre 140.366 pacientes con diagnóstico de CDIS incluidas en la base de datos SEER-18 y tratadas entre 1998 y 2014 mediante tumorectomía (n = 3507), tumorectomía seguida de radioterapia (n = 65.301) o mastectomía (n = 39.995). La tasa actuarial de mortalidad por cáncer de mama a 15 años fue del 2,33 % para las pacientes tratadas con tumorectomía sola, del 1,74 % para las pacientes tratadas con tumorectomía y radioterapia adyuvante, y del 2,26 % para las pacientes tratadas con mastectomía, siendo esta diferencia estadísticamente significativa a favor del tratamiento combinado de tumorectomía y radioterapia (p = 0,02). Desafortunadamente, los autores no pudieron aportar datos acerca del empleo de tratamiento antiestrogénico en estas pacientes (11).

Sin embargo, a pesar de la evidencia existente, aún existe un debate sobre la necesidad de radioterapia en todos los casos después de cirugía conservadora o, si por el contrario, podría omitirse en pacientes considerados de bajo o muy bajo riesgo. La búsqueda de un subgrupo muy bajo de pacientes ha sido objeto de diferentes estudios. El ensayo RTOG 9804 asignó al azar

TABLA I
ESTUDIOS ALEATORIZADOS SOBRE LA ADICIÓN DE RADIOTERAPIA TRAS CIRUGÍA CONSERVADORA EN CDIS

<i>Estudio</i>	<i>n</i>	<i>Seguimiento (mediana)</i>	<i>Tratamiento</i>	<i>Recaída in situ</i>	<i>Recaída infiltrante</i>	<i>HR (IC 95 %) para cualquier recaída ipsilateral</i>
NSABP B-17 (2011) (10)	813	17 años	CCM CCM+RT	15 % 9 % p < 0,001	20 % 11 % p < 0,001	0,48 (0,33-0,69)
UK/ANZ DCIS (2011) (37)	1030* *(446 CCM±RT)	12,7 años	CCM CCM+RT	13,4 % 5,9 % p < 0,01	12,4 % 5,5 % p < 0,001	0,32 (0,22-0,47)
EORTC-10853 (2013) (38)	1010	15 años	CCM CCM+RT	16 % 8 % p = 0,003	16 % 10 % p < 0,001	0,53 (0,40-0,70)
SweDCIS (2014) (11)	1046	20 años	CCM CCM+RT	5 % 15 %	7 % 12 %	0,40 (0,34-0,54)
RTOG 9804 (11)	629	12,4 años	CCM CCM+RT	NE 1,5 % p = 0,016	5,8 % 1,5 % p = 0,016	0,25 (0,12-0,53)

CCM: cirugía conservadora de la mama; RT: radioterapia; HR: hazard ratio; NE: no especificado.

a mujeres con CDIS de bajo riesgo (es decir, tumores menores de 2,5 cm, márgenes libres de al menos 3 mm, grado bajo o intermedio y la existencia de una mamografía poslumpectomía sin hallazgos patológicos) para recibir o no radioterapia de lumpectomía. Con una mediana de seguimiento de 7 años, la tasa de fracaso local fue baja pero significativamente menor en el brazo que recibió radioterapia (7,2 % frente a 0,8 %, $p < 0,001$). La actualización a 12 años de este estudio confirma el beneficio de la radioterapia en estas pacientes consideradas como de bajo o muy bajo riesgo, tanto en la reducción del riesgo de recaída local ipsilateral (11,4 % vs. 2,8 %, $p = 0,0001$) como de recaída en la mama contralateral (7 % vs. 5,1 %, $p = 0,08$). Los autores observaron y también una excelente tolerancia al tratamiento sin apreciar diferencias significativas en la incidencia de complicaciones agudas grado 3 o superior entre las pacientes aleatorizadas a observación (4,1 %) frente a las que recibieron radioterapia adyuvante (4,1 %). Igualmente, la incidencia de complicaciones tardías grado 3 o superior fue del 1,3 % en el brazo de radioterapia (12,13).

El estudio ECOG-ACRIN E5194 analizó la evolución de los pacientes con CDIS considerados de bajo riesgo CDIS (es decir, tumores no palpables tratados mediante cirugía conservadora exclusiva sin radioterapia posterior, márgenes libres superiores a 3 mm, tumores de grado bajo o intermedios inferiores a 2,5 cm o tumores de alto grado menores de 1 cm). Los autores observaron que incluso a los 12 años de seguimiento el riesgo de presentar una recidiva local, tanto *in situ* como infiltrante, seguía aumentando sin llegar a una meseta o *plateau* (14). Más recientemente, el análisis de más de 3000 pacientes diagnosticados con CDIS incluidos en el Registro de Cáncer de Ontario evidenció no solo que los pacientes tratados con BCS y radioterapia de mama completa posoperatoria (RTTC) tenían tasas de fallo local más bajas a los 10 años que aquellos tratados con tratamiento exclusivo con cirugía (13 % vs. 20,1 %, $p < 0,001$), sino que también tenían una mayor probabilidad de mantener ambas mamas durante el seguimiento en comparación con aquellas que no recibieron radioterapia en las que la posibilidad de tener que someterse a una mastectomía tras la recidiva local fue mayor (15).

Actualmente hay varios estudios aleatorizados en curso (LORD, LORIS, COMET, LARRIKIN, LORETTA) (16-20) cuyos resultados ayudarán a definir más específicamente el papel de la omisión de radioterapia después de BCS para CDIS (Tabla II).

Igualmente, se ha planteado la posibilidad de omitir tratamiento hormonal en pacientes con CDIS de bajo riesgo que vayan a recibir radioterapia adyuvante en un intento de mejorar la tolerancia al tratamiento y la calidad de vida de las pacientes mediante la eliminación de los efectos adversos asociados al tratamiento hormonal mantenido y que hace que un porcentaje no desdeñable de mujeres los suspendan sin llegar a completar el tiem-

ESTUDIOS ALEATORIZADOS QUE EVALÚAN EL PAPEL DE LA OMISIÓN DE RADIOTERAPIA TRAS CIRUGÍA CONSERVADORA EN CDIS

Estudio	n	Edad	Grado histológico	Síntomas clínicos	Hallazgos en mamografía	Comedonecrosis	CDIS bilateral	Intervenciones	Seguimiento
LORD (17)	1240	≥ 45	Bajo	Ausentes	Microcalcificaciones exclusivamente	NE	No aceptable	Cirugía ± RT ± HT vs. seguimiento activo	Mamografía anual durante 10 años
LORIS (18)	932	≥ 45	Bajo/ Intermedio	Ausentes	Microcalcificaciones exclusivamente	Ausente	Aceptable	Cirugía ± RT ± HT vs. seguimiento activo	Mamografía anual durante 10 años
COMET (19)	1189	≥ 40	Bajo/ Intermedio	Ausentes	Microcalcificaciones exclusivamente	Ausente	Aceptable	Cirugía ± RT ± HT vs. seguimiento activo ± HT	Mamografía anual durante 5 años vs. mamografía semestral durante 5 años
LARRIKIN (20)	550	≥ 55	Bajo/ Intermedio	Ausentes	Microcalcificaciones exclusivamente	NE	Aceptable	Cirugía ± RT ± HT vs. seguimiento activo ± HT	Mamografía anual durante 5 años
LORETTA (16)	340	≥ 40	Bajo/ Intermedio	Ausentes	Microcalcificaciones exclusivamente	Ausente	No aceptable	Tamoxifeno 20 mg/día durante 5 años	Mamografía anual durante 10 años

RT: radioterapia; HT: hormonoterapia; NE: no especificado.

po inicialmente previsto (21). El estudio del National Taiwan University Hospital (NCT04046159) pretende comparar de manera aleatorizada la eficacia y tolerancia de radioterapia sobre la mama tras cirugía conservadora frente a tamoxifeno 5 mg/24 h durante 5 años en pacientes con CDIS de bajo riesgo (<https://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT04046159>).

En conclusión, se debe ofrecer irradiación de la mama después de cirugía conservadora en todas las pacientes, aunque quizás se pueda considerar su omisión, tras discutirlo con la paciente y siempre que acepte un aumento pequeño pero significativo en el riesgo de eventos ipsilaterales, en aquellas mujeres con tumores de muy bajo riesgo que rechazan la radioterapia o que tienen comorbilidades graves. Finalmente, y aunque una revisión en profundidad de este tema está más allá del objetivo de este artículo, la aparición de recidiva local del CDIS tras mastectomía es un evento muy infrecuente, variando entre el 0 % y el 7,5 % según las diferentes series, pero su importancia radica en que la mayoría de ellos lo hacen en forma de carcinoma infiltrante (22,23). El grupo de Kelley y cols. (24) informó, utilizando el índice de pronóstico de USC/Van Nuys, que por cada 100 pacientes con puntajes de 10-12 tratados mediante mastectomía, 10 de ellos habrán recaído después de 12 años de seguimiento y 2-3 desarrollará metástasis a distancia. Igualmente, Rashtan y cols. (25) observaron que los pacientes con CDIS de alto grado tratados con mastectomía pero con márgenes de resección menores de 2 mm presentaban tasas de recidiva local del 16 % frente al 2 % cuando el margen era mayor de 2 mm ($p = 0,035$). Asimismo, Childs y cols. (26) observaron, con una mediana de seguimiento de 7,6 años, tasas de recidiva local cercanas al 5 % en 142 pacientes con CDIS tratadas mediante mastectomía en presencia de márgenes afectados o estrechos, especialmente en el caso de pacientes jóvenes (bajo 50 años) y/o con tumores de alto grado. Por último, el uso cada vez mayor de técnicas de mastectomía con preservación de la piel para el CDIS, en comparación con la mastectomía simple tradicional, se asocia con un mayor riesgo de recurrencia local (27). Por lo tanto, aunque la radioterapia posmastectomía no se considera de manera rutinaria para los casos de mujeres diagnosticadas con CDIS, es probable que se deban considerar varios factores de riesgo de recurrencia en presencia de tumores de alto grado, márgenes afectados o tumores grandes muy cercanos, tamaño, edad temprana o uso de técnicas de mastectomía con preservación de la piel y/o del complejo areola-pezones.

UTILIDAD DE LOS ENSAYOS GENÉTICOS PARA CARCINOMA DUCTAL *IN SITU*

En los últimos años, se ha estudiado con gran interés el uso de ensayos de expresión multigénica para predecir el riesgo de recurrencia local del CDIS.

ONCOTYPE DX

La expresión cuantitativa de 12 genes de la plataforma genómica Oncotype DX, constituida originalmente por 21 genes, puede ser útil para predecir el riesgo de recurrencia local a 10 años en CDIS. Este ensayo, validado mediante el uso de pacientes del ECOG-ACRIN E5194, es un ensayo prospectivo de pacientes seleccionadas para recibir radiación o no en función de las características de bajo riesgo, pudiéndose identificar tres categorías de riesgo de recaída local (28).

1. Riesgo bajo (DCIS-Score < 39).
2. Riesgo intermedio (DCIS-Score = 39-54).
3. Alto riesgo (DCIS-Score \geq 55).

Los resultados del trabajo de Alvarado y cols. (29) que incluyeron 115 mujeres diagnosticadas con CDIS intentaron evaluar el impacto del DCIS-Score en la recomendación de RT en pacientes después de la escisión quirúrgica primaria de sus tumores. El uso de la plataforma genómica Oncotype DX-DCIS cambió la estimación del riesgo de fallo local a 10 años previo al empleo de la plataforma de ser de un 20 % para cualquier tipo de fallo local (DCIS e infiltrante) y de un 10 % solo en infiltrante pasó a ser tras el empleo de la plataforma una estimación de riesgo de fallo local a 10 años del 16 % para cualquier tipo (DCIS e infiltrante) y del 7 % para infiltrante. Por ello, la recomendación para administrar radioterapia a toda la mama previa al empleo de la plataforma fue del 73 % mientras que fue del 59 % tras la misma, así como la recomendación para no administrar radioterapia fue del 27 % previa y del 32,2 % posterior al empleo de la misma. En general, el 31,3 % de los pacientes tuvo un cambio en la recomendación de RT.

Rakovitch y cols. (30) aplicaron estos subgrupos de riesgo establecidos utilizando el Oncotype DX DCIS-Score en 1662 pacientes con CDIS tratados con cirugía conservadora exclusivamente. Observó que las tasas de recurrencia local a los 10 años para riesgo bajo, intermedio o alto fueron 12,7 %, 33 % y 27,8 % respectivamente ($p < 0,001$). El mismo grupo, llevó a cabo un metaanálisis combinando datos de las cohortes de ECOG-ACRIN y Ontario-DCIS, e incluyendo datos clínico-patológicos (edad y tamaño del tumor) para cuantificar el riesgo de recaída. Con ello pudieran identificar un subgrupo de pacientes de muy bajo riesgo con una tasa de recurrencia local a 10 años del 7,2 % constituido por mujeres de \geq 50 años con CDIS \leq 1 cm y con una puntuación < 39 y en las que quizás podría contemplarse la omisión de radioterapia adyuvante tras tumorectomía (31). Pese a todo, Rakovitch y cols. han demostrado en otros análisis (32) que la radioterapia adyuvante tras tumorectomía reduce a la mitad las tasas de recaída local a 10 años aproximadamente con independencia de la puntuación del test Oncotype DX. En el grupo de pacientes clasificadas como de "bajo riesgo", la tasa de recurrencia local a 10 años se redujo del 10,6 % (sin ra-

dioterapia) al 5,0 % (con radioterapia), mientras que en el grupo de “alto riesgo” las tasas de recidiva a 10 años reducían del 25,4 % (sin radioterapia) al 12,6 % (con radioterapia).

DCISonRT

Más recientemente, el test DCISonRT (PreludeDx, Laguna Hills, CA) es una firma que combina 7 biomarcadores (proteínas monoclonales) detectados por inmunohistoquímica en tejido tumoral combinado con 4 factores clínico-patológicos (edad del paciente, tamaño del tumor, estado de los márgenes, y palpabilidad) (33). EL DCISon Score (DS) se separó en grupos de bajo riesgo y de alto riesgo (≤ 3 vs. > 3). Esta plataforma se validó externamente por primera vez con el análisis de 455 pacientes diagnosticadas de DCIS tratadas con cirugía conservadora sin y con radioterapia entre los años 1990-2007 en Kaiser Permanent Northwest. Mediante un análisis de regresión de Cox y un análisis de supervivencia de Kaplan-Meier se analizó y se halló una asociación significativa entre el DS y fallo locales ipsilateral a 10 años de seguimiento. En este estudio, el DS dividió a la población en grupo de bajo (41,8 %) y grupo de riesgo elevado (58,2 %), teniendo los pacientes del grupo de riesgo elevado un riesgo mayor en comparación con el grupo de bajo riesgo de presentar eventos ipsilaterales tras ajustar por RT (HR = 2,03; IC del 95 %, 1,12-3,70). Igualmente, tras ajustar por la administración de radioterapia, el DS alto riesgo se asoció positivamente con un mayor riesgo de eventos en forma de carcinoma invasivo ipsilateral (HR variables continuas = 1,76 por 5 unidades de SD; IC del 95 %, 1,05-3,18; y HR variables categóricas = 2,14; IC del 95 %, 1,00-4,59, respectivamente).

También se evaluó el porcentaje de pacientes en los grupos de alto y bajo DS así como una serie de factores clínico-patológicos categóricos individuales y combinados utilizados para la evaluación del riesgo de CDIS. Aproximadamente el 50 % de los pacientes con factores clínico-patológicos individuales considerados de bajo riesgo (márgenes negativos, grado más bajo, tamaño más pequeño, sin necrosis, antecedentes familiares negativos), se clasificaron en el grupo de riesgo elevado de SD. De los pacientes que cumplen criterios de riesgo “similares” a los del ensayo RTOG 9804 (márgenes negativos, no palpable, menos de 2,5 cm, grado 1-2), el 49 % se clasificó en el grupo de riesgo elevado de SD.

Aunque el estudio no tenía el poder estadístico suficiente para detectar diferencias significativas dentro de los grupos de radioterapia, se hizo un análisis exploratorio en el que se analizó la asociación del DS con el riesgo de eventos mamarios ipsilaterales subsiguientes por grupos que recibieron radioterapia. En aquellas pacientes que no recibieron irradiación adyuvante,

el aumento de DS estuvo significativamente asociado con el aumento de los eventos totales ipsilaterales, *in situ* e infiltrantes (HR, 2,70 por 5 unidades DS; 95 % CI, 1,16-6,19), así como con el riesgo exclusivo de eventos infiltrantes ipsilaterales (HR, 4,0 por 5 unidades DS; IC del 95 %, 1,33-12,60).

En el subconjunto de pacientes que no recibieron radioterapia hubo aproximadamente el mismo porcentaje de pacientes en los grupos de DS de bajo y alto riesgo. Sin embargo, en esta muestra, el grupo de DS de alto riesgo tuvo más del doble de eventos que el grupo de DS de bajo riesgo.

PAM50

PAM50 es una firma genética que puede clasificar el cáncer de mama infiltrante en cinco subtipos intrínsecos (*luminal a*, *luminal b*, *HER2-enriched*, *claudin-low*, *normal breast-like and basal-like*), lo que agrega información pronóstica y predictiva. Lesurf y cols. aplicaron la firma PAM50 al DCIS y mostraron diferencias sustanciales entre los subtipos, lo que indica que cada subtipo de PAM50 experimenta un curso evolutivo distinto de progresión de la enfermedad. Sorprendentemente, sus resultados mostraron que estas propiedades, específicas para los subtipos de PAM50, reflejan cambios que involucran al microambiente en lugar de cambios moleculares específicos de las células epiteliales. Esto respalda la creciente evidencia del papel del microambiente en la progresión del tumor y el resultado de la enfermedad de manera más general (34).

La tabla III recoge los 3 estudios actualmente en marcha que pretenden valorar el empleo de plataformas genómicas para la determinación del riesgo de recaída en CDIS y la posible influencia que podrían tener sobre la decisión inicialmente tomada sobre la radioterapia sin contar con ellas y como la modificaría.

ESTUDIO COSTE EFECTIVIDAD

La última década ha sido testigo de un interés considerable en el uso de plataformas genómicas para mejorar la selección del tratamiento para pacientes con cáncer, al caracterizar mejor el potencial biológico de los tumores frente a usar solo las características clásicas. Sin embargo, las plataformas genómicas son costosas y la estrategia óptima para su uso sigue siendo poco clara.

Raldow y cols. (35) hicieron un estudio de coste-efectividad en estrategias terapéuticas empleando la Plataforma genómica Oncotype DX para DCIS concluyendo que ninguna estrategia que incorpore dicha Plataforma fue coste-efectiva, de ahí la importancia de involucrar a las pacientes en la toma de esa decisión. Por lo tanto, la decisión de cuándo usar estas plataformas genómicas

TABLA III
ESTUDIOS ABIERTOS CON PLATAFORMAS GENÓMICAS PARA DETERMINAR EL RIESGO DE RECAÍDA EN EL CDIS DE MAMA

<i>Estudio</i>	<i>ID</i>	<i>n prevista</i>	<i>Herramienta y criterio de selección</i>	<i>Intervención</i>
DUCHESS (Ontario Clinical Oncology Group) (COG)	NCT02766881	281	Oncotype DX DCIS-Score	Potencial modificación de la indicación inicial de radioterapia
ATHENA (UCSF)	NE http://www. athenacarenetwork.org/	100	Oncotype DX DCIS-Score	Potencial modificación de la indicación inicial de radioterapia
PREDICT	NCT03448926	2500	PreludeDCISon RT	Potencial modificación de la indicación inicial de radioterapia

RT: radioterapia; NE: no especificado.

debería seguir siendo una elección individual, beneficiando específicamente a aquellos pacientes cuyo tratamiento podría ser alterado por esta información.

El mismo grupo hizo una determinación de coste-efectividad del empleo de la plataforma DCISonRT utilizando una herramienta de Markov (36). Este modelo matemático simula resultados a 10 años para mujeres de 60 años con CDIS basado en datos no aleatorizados. Para el mismo, se compararon 3 estrategias que fueron:

1. Sin radioterapia.
2. Radioterapia solo para aquellas con riesgo elevado.
3. Radioterapia para todas.

Utilizando los servicios públicos y los costes de la literatura para determinar las relaciones de costo-efectividad, se examinaron las mujeres irradiadas por cada fallo local ipsilateral prevenido por el tratamiento. La estrategia de no irradiar fue rentable. La estrategia de irradiar solo a aquellas pacientes con riesgo elevado fue coste-efectiva en comparación con la estrategia de irradiar a todas, cuando el coste de la plataforma DCISonRT era inferior a 4588 dólares. El número de fallos locales prevenidos por irradiación fue del 8,37 y 15,46 para las estrategias 2 y 3, respectivamente, en relación con la estrategia 1.

De hecho, el uso de las puntuaciones de estas plataformas para estimar el riesgo de recidiva tras un CDIS, no reemplaza la necesidad de una consideración cuidadosa y discusiones serias con nuestros pacientes. Sin embargo, puede ser utilizado por médicos para disponer de más información y empoderar a las mujeres para que tomen decisiones de tratamiento que reflejen su nivel personal de tolerancia al riesgo.

La decisión debe de basarse por un lado en el beneficio de la radioterapia junto a los efectos que pueda ocasionar frente a la ansiedad de convivir con el riesgo de fallo local a lo largo del tiempo. Los umbrales

personales de tolerancia al riesgo para la salud difieren ampliamente entre los pacientes de acuerdo con otros factores de salud, y es esencial que cada paciente tenga la oportunidad de determinar su propio nivel de tolerancia al riesgo al tomar decisiones de tratamiento, particularmente cuando hay poco impacto en la mortalidad.

Finalmente, y como un paso más allá en la posible utilidad de las plataformas genómicas en CDIS, la iniciativa PRECISION (PREvent ductal Carcinoma In Situ Invasive Overtreatment Now, www.dcisprecision.org) desarrollada por Cancer Research UK y Dutch Cancer Society tiene como objetivo prevenir el sobretratamiento del CDIS a través de la creación de herramientas específicas que promuevan la toma de decisiones informada y compartida entre pacientes y médicos. Por una parte, mediante el análisis y estudios de muestras de CDIS de múltiples pacientes se busca avanzar en la caracterización genómica para encontrar biomarcadores válidos. Pero, al mismo tiempo, se pretende avanzar también en el conocimiento del microambiente y el papel de las imágenes que, junto con los datos clínicos, permitirán definir estas herramientas predictoras para el pronóstico y resultado del CDIS (2).

CONCLUSIÓN

El tratamiento de las mujeres diagnosticadas de CDIS supone un reto oncológico de importancia. El creciente aumento en el número de diagnósticos de CDIS representa ya casi un tercio de las neoplasias de mama y su excelente pronóstico a largo plazo hace que los esfuerzos terapéuticos se dirijan con ahínco a optimizar las medidas terapéuticas disponibles buscando obtener el máximo beneficio con los mínimos efectos secundarios a largo plazo. La posibilidad de omitir tratamientos en el CDIS con el fin de reducir los efectos adversos

asociados, así como el empleo de plataformas genómicas, cuya irrupción ha revolucionado el tratamiento del carcinoma infiltrante de mama permitiendo evitar en algunas pacientes la quimioterapia, son herramientas y estrategias prometedoras a la hora de optimizar el tratamiento del CDIS, aunque no siempre son coste-efectivas. Los resultados de los estudios realizados hasta la fecha han demostrado que, en determinados casos, se podrían identificar subgrupos de mujeres con diagnóstico de CDIS calificado como de muy bajo riesgo de recaída local en las que podría justificarse la omisión de radioterapia adyuvante. Sin embargo, son necesarios más estudios para confirmar estos hallazgos y contrastarlos con los nuevos esquemas de irradiación en tan solo una semana, que mejoran la tolerancia y calidad de vida de las pacientes, y que facilitan el cumplimiento terapéutico.

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

CORRESPONDENCIA:

Ángel Montero Luis
Servicio de Oncología Radioterápica
Hospital Universitario HM Sanchinarro. HM Hospitales
C/ de Oña, 10
28050 Madrid
e-mail: angel.monteroluis@gmail.com

BIBLIOGRAFÍA

1. Virnig BA, Tuttle TM, Shamlayan T, Kane RL. Ductal carcinoma in situ of the breast: a systematic review of incidence, treatment, and outcomes. *J Natl Cancer Inst* 2010;102:170-8. DOI: 10.1093/jnci/djp482
2. van Seijen M, Lips EH, Thompson AM, Nik-Zainal S, Futreal A, Hwang ES, et al. Ductal carcinoma in situ: to treat or not to treat, that is the question. *Br J Cancer* 2019;121:285-92. DOI: 10.1038/s41416-019-0478-6
3. Elshof LE, Schmidt MK, Rutgers EJT, van Leeuwen FE, Wesseling J, Schaapveld M. Cause-specific Mortality in a Population-based Cohort of 9799 Women Treated for Ductal Carcinoma In Situ. *Ann Surg* 2018;267:952-8. DOI: 10.1097/SLA.0000000000002239
4. Siziopikou KP. Ductal carcinoma in situ of the breast: current concepts and future directions. *Arch Pathol Lab Med* 2013;137:462-6. DOI: 10.5858/arpa.2012-0078-RA
5. Welch HG, Black WC. Using autopsy series to estimate the disease "reservoir" for ductal carcinoma in situ of the breast: how much more breast cancer can we find? *Ann Intern Med* 1997;127:1023-8. DOI: 10.7326/0003-4819-127-11-199712010-00014
6. Shee K, Muller KE, Marotti J, Miller TW, Wells WA, Tsongalis GJ. Ductal Carcinoma in Situ Biomarkers in a Precision Medicine Era: Current and Future Molecular-Based Testing. *Am J Pathol* 2019;189:956-65. DOI: 10.1016/j.ajpath.2018.08.020
7. Kaur H, Mao S, Shah S, Gorski DH, Krawetz SA, Sloane BF, 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;13:151-65. DOI: 10.1586/erm.13.4
8. Goodwin A, Parker S, Gheri D, Wilken N. Post-operative radiotherapy for ductal carcinoma in situ of the breast. *Cochrane Database Syst Rev* 2013;CD000563. DOI: 10.1002/14651858.CD000563.pub7
9. Staley H, McCallum I, Bruce J. Postoperative Tamoxifen for ductal carcinoma in situ: Cochrane systematic review and meta-analysis. *Breast* 2014;23:546-51. DOI: 10.1016/j.breast.2014.06.015
10. Lazzeroni M, Dunn BK, Pruneri G, Jereczek-Fossa BA, Orecchia R, Bonanni B, 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
11. Wärnberg F, Garmo H, Emdin S, Hedberg V, Adwall L, Sandelin K, 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 Off J Am Soc Clin Oncol* 2014;32:3613-8. DOI: 10.1200/JCO.2014.56.2595
12. McCormick B, Winter K, Hudis C, Kuerer HM, Rakovitch E, Smith BL, et al. RTOG 9804: a prospective randomized trial for good-risk ductal carcinoma in situ comparing radiotherapy with observation. *J Clin Oncol Off J Am Soc Clin Oncol* 2015;33:709-15. DOI: 10.1200/JCO.2014.57.9029
13. McCormick B. 2018 ASTRO Annual Meeting Late-breaking Abstract Selections. *Radiat Oncol Biol* 2018;102:1603. DOI: 10.1016/j.ijrobp.2018.08.048
14. Solin LJ, Gray R, Hughes LL, Wood WC, Lowen MA, Badve SS, et al. Surgical Excision Without Radiation for Ductal Carcinoma in Situ of the Breast: 12-Year Results From the ECOG-ACRIN E5194 Study. *J Clin Oncol Off J Am Soc Clin Oncol* 2015;33:3938-44. DOI: 10.1200/JCO.2015.60.8588
15. Rakovitch E, Nofech-Mozes S, Hanna W, Sutradhar R, Gu S, Fong C, et al. Omitting radiation therapy after lumpectomy for pure DCIS does not reduce the risk of salvage mastectomy. *Breast* 2018;37:181-6. DOI: 10.1016/j.breast.2017.07.002
16. Kanbayashi C and IH. Current approach and future perspective for ductal carcinoma in situ of the breast. *Jpn J Clin Oncol* 2017;47:671-7. DOI: 10.1093/jjco/hyx059
17. Elshof LE, Tryfonidis K, Slaets L, van Leeuwen-Stok AE, Skinner VP, Dif N, et al. Feasibility of a prospective, randomised, open-label, international multicentre, phase III, non-inferiority trial to assess the safety of active surveillance for low risk ductal carcinoma in situ - The LORD study. *Eur J Cancer* 2015;51:1497-510. DOI: 10.1016/j.ejca.2015.05.008
18. Francis A, Thomas J, Fallowfield L, Wallis M, Bartlett JMS, Brookes C, et al. Addressing overtreatment of screen detected DCIS; the LORIS trial. *Eur J Cancer* 2015;51:2296-303. DOI: 10.1016/j.ejca.2015.07.017
19. Hwang ES, Hyslop T, Lynch T, Frank E, Pinto D, Basila D, et al. The COMET (Comparison of Operative versus Monitoring and Endocrine Therapy) trial: a phase III randomised controlled clinical trial for low-risk ductal carcinoma in situ (DCIS). *BMJ Open* 2019;9:e026797. DOI: 10.1136/bmjopen-2018-026797
20. Lippey J, Spillane A, Saunders C. Not all ductal carcinoma in situ is created equal: can we avoid surgery for low-risk ductal carcinoma in situ? *ANZ J Surg* 2016;86:859-60. DOI: 10.1111/ans.13659
21. Zhao H, Hei N, Wu Y, Chan W, Lei X, Cameron C, et al. Initiation of and adherence to tamoxifen and aromatase inhibitor therapy among elderly women with ductal carcinoma in situ. *Cancer* 2017;123:940-7. DOI: 10.1002/encr.30425
22. Shah C, Vicini FA, Berry S, Julian TB, Wilkinson J Ben, Shaitelman SF, et al. Ductal Carcinoma In Situ of the Breast: Evaluating the Role of Radiation Therapy in the Management and Attempts to Identify Low-risk Patients. *Am J Clin Oncol* 2015;38:526-33. DOI: 10.1097/COC.000000000000102
23. Chadha M, Portenoy J, Boolbol SK, Gillego A, Harrison LB. Is there a role for postmastectomy radiation therapy in ductal carcinoma in situ? *Int J Surg Oncol* 2012;2012:423520. DOI: 10.1155/2012/423520
24. Kelley L, Silverstein M, Guerra L. Analyzing the risk of recurrence after mastectomy for DCIS: A new use for the USC/Van

- nuys prognostic index. *Ann Surg Oncol* 2011;18:459-62. DOI: 10.1245/s10434-010-1335-2
25. Rashtian A, Iganej S, Amy Liu IL, Natarajan S. Close or Positive Margins After Mastectomy for DCIS: Pattern of Relapse and Potential Indications for Radiotherapy. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 2008;72:1016-20. DOI: 10.1016/j.ijrobp.2008.06.1954
 26. Childs SK, Chen YH, Duggan MM, Golshan M, Pochebit S, Punglia RS, et al. Impact of margin status on local recurrence after mastectomy for ductal carcinoma in situ. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 2013;85:948-52. DOI: 10.1016/j.ijrobp.2012.07.2377
 27. Timbrell S, Al-Himdani S, Shaw O, Tan K, Morris J, Bundred N. Comparison of Local Recurrence After Simple and Skin-Sparing Mastectomy Performed in Patients with Ductal Carcinoma In Situ. *Ann Surg Oncol* 2017;24:1071-6. DOI: 10.1245/s10434-016-5673-6
 28. Solin LJ, Gray R, Baehner FL, Butler SM, Hughes LL, Yoshizawa C, 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. DOI: 10.1093/jnci/djt067
 29. Alvarado M, Carter DL, Guenther JM, Hagans J, Lei RY, Leonard CE, et al. The impact of genomic testing on the recommendation for radiation therapy in patients with ductal carcinoma in situ: A prospective clinical utility assessment of the 12-gene DCIS scoreTM result. *J Surg Oncol* 2015;111:935-40. DOI: 10.1002/jso.23933
 30. Rakovitch E, Nofech-Mozes S, Hanna W, Baehner FL, Saskin R, Butler SM, et al. A population-based validation study of the DCIS Score predicting recurrence risk in individuals treated by breast-conserving surgery alone. *Breast Cancer Res Treat* 2015;152:389-98. DOI: 10.1007/s10549-015-3464-6
 31. Rakovitch E, Gray R, Baehner FL, Sutradhar R, Cragger M, Gu S, et al. Refined estimates of local recurrence risks by DCIS score adjusting for clinicopathological features: a combined analysis of ECOG-ACRIN E5194 and Ontario DCIS cohort studies. *Breast Cancer Res Treat* 2018;169:359-69. DOI: 10.1007/s10549-018-4693-2
 32. Rakovitch E, Nofech-Mozes S, Hanna W, Sutradhar R, Baehner FL, Miller DP, et al. Multigene Expression Assay and Benefit of Radiotherapy After Breast Conservation in Ductal Carcinoma in Situ. *J Natl Cancer Inst* 2017;109. DOI: 10.1093/jnci/djw256
 33. Weinmann S, Leo MC, Francisco M, Jenkins CL, Barry T, Leesman G, et al. Validation of a Ductal Carcinoma In Situ Biomarker Profile for Risk of Recurrence after Breast-Conserving Surgery with and without Radiotherapy. *Clin Cancer Res an Off J Am Assoc Cancer Res* 2020;26:4054-63. DOI: 10.1158/1078-0432.CCR-19-1152
 34. Lesurf R, Aure MR, Mørk HH, Vitelli V, Lundgren S, Børresen-Dale A-L, et al. Molecular Features of Subtype-Specific Progression from Ductal Carcinoma In Situ to Invasive Breast Cancer. *Cell Rep* 2016;16:1166-79. DOI: 10.1016/j.celrep.2016.06.051
 35. Raldow AC, Sher D, Chen AB, Recht A, Punglia RS. Cost Effectiveness of the Oncotype DX DCIS Score for Guiding Treatment of Patients With Ductal Carcinoma In Situ. *J Clin Oncol Off J Am Soc Clin Oncol* 2016;34:3963-8. DOI: 10.1200/JCO.2016.67.8532
 36. Raldow AC, Sher D, Chen AB, Punglia RS. Cost Effectiveness of DCISionRT for Guiding Treatment of Ductal Carcinoma in Situ. *JNCI Cancer Spectr* 2020;4:pkaa004. DOI: 10.1093/jncics/pkaa004
 37. Cuzick J, Sestak I, Pinder SE, Ellis IO, Forsyth S, Bundred NJ, 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;12:21-9. DOI: 10.1016/S1470-2045(10)70266-7
 38. Donker M, Litière S, Werutsky G, Julien J-P, Fentiman IS, Agresti R, 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 Off J Am Soc Clin Oncol* 2013;31:4054-9. DOI: 10.1200/JCO.2013.49.5077