

GRUPOS DE RIESGOS, DEFINICIÓN. FACTORES DE RIESGO Y PRONÓSTICO EN CARCINOMA DUCTAL *IN SITU*

INTRODUCCIÓN

El objetivo del tratamiento en CDIS es evitar la progresión a cáncer de mama infiltrante; el acercamiento terapéutico incluye la cirugía, la radioterapia y la hormonoterapia adyuvante. No existe actualmente un modelo que nos permita predecir la evolución de las pacientes, sin embargo, algunos parámetros permiten conocer el grado de riesgo: alto o bajo. Así, podemos diseñar en equipo una estrategia conservadora para el bajo grado, como la vigilancia activa y evitaríamos tratar, con todas las consecuencias adversas, a pacientes que no lo ameriten. En cuanto a las de alto riesgo el plan de tratamiento puede suprimir o minimizar ese 40 % de pacientes que evolucionan a cáncer invasivo si no indicamos el tratamiento adecuado.

DEFINICIÓN

Para definir grupos de riesgo, es prioritario que el informe anatomopatológico incluya el tamaño de la lesión, grado de diferenciación, presencia o no de necrosis y medidas de los márgenes. Otros aspectos pertinentes son la edad y la historia personal/familiar.

Los criterios histopatológicos para considerar riesgo bajo/intermedio de recaída son: tamaño tumoral <2,5 cm con margen negativo >2 mm y para los tumores de alto grado >1 cm con margen

negativo >3 mm. Varios estudios sugieren que estos criterios podrían definir un grupo de pacientes con mastectomía preservadora, para quienes la radioterapia (RT) podría omitirse por el riesgo bajo de recurrencia.

El estudio *Eastern Cooperative Oncology Group* (E5194) evaluó mujeres con CDIS de grado bajo e intermedio vs., grado, quienes posterior a cirugía, bien tumorectomía o mastectomía parcial (MP), no recibieron RT ⁽¹⁾. El tamaño tumoral fue <2,5 cm en CDIS de grado bajo a intermedio o <1,0 cm de CDIS de grado alto. Los márgenes eran ≥ 3 mm y se les realizó una mamografía tras escisión que descartaría persistencia de enfermedad. Las pacientes podían recibir o no tamoxifeno posteriormente. Con una mediana de seguimiento de 6,7 años, la tasa de recurrencia local (TRL) a los 5 años para CDIS de grado bajo o intermedio (n = 565) fue del 6,1 % vs. 15,3 % para las pacientes de grado alto, y en el seguimiento a los 12 años, fue de 14,4 % y 24,6 %, para el grupo de grado bajo o intermedio vs., el grupo de grado alto respectivamente. Sin embargo, una TRL cercana al 15 % (tamaño tumoral medio fue de 6 mm) no justifica la omisión de la RT pos MP.

El estudio *Radiation Therapy Oncology Group* 9804 ⁽²⁾, también investigó la omisión de RT en pacientes con CDIS de riesgo bajo y evaluó los resultados de la omisión de RT posterior a

MP en el contexto de CDIS de bajo grado bajo o intermedio, tumor <2,5 cm (media de 5 mm) con márgenes negativos ≥ 3 mm). También se observó disminución en la TRL a favor de la RT que se mantuvo en el tiempo; con un seguimiento de 12 años fue de 2,8 vs. 11,4 %, sin diferencias en supervivencia libre de enfermedad (SLE) ni en supervivencia global (SG) ⁽³⁾.

Aún no está definido cuáles personas pueden tratarse de forma segura con cirugía sola utilizando datos histopatológicos, así que es importante que cada paciente pueda entender y valorar su riesgo de recurrencia (CDIS e invasivo) para decidir o no el uso de RT independientemente de sus factores de riesgo.

PRUEBAS DE TAMIZAJE DE RIEGO

Entre las pruebas que se han desarrollado para identificar pacientes de riesgo bajo, está el análisis de expresión genética, como la puntuación de recurrencia de Oncotype DX CDIS, diseñada para determinar en cuáles pacientes, pos MP, podría omitirse la RT por considerarse de riesgo bajo para recaída local ipsilateral (CDIS o invasivo) ^(4,5). Las pacientes con una puntuación de recurrencia de riesgo alto tuvieron mayor TRL y mayor beneficio al complementar con RT (TRL 33 % vs. 20 %); en el grupo de riesgo bajo, la TRL fue de 16 % vs. 9 % respectivamente. Aunque el riesgo de recurrencia ipsilateral en las del grupo de riesgo bajo que no se sometieron a RT fue menor, sigue siendo mayor que la tasa esperada de enfermedad mamaria contralateral; por lo tanto, se requiere una mayor validación de estos resultados antes de que el ensayo multigénico sea un estándar de la práctica clínica. Se sugiere considerar factores pronósticos conocidos (como el tamaño del tumor, grado y ancho de márgenes) previa solicitud de este estudio.

OBJETIVOS DEL TRATAMIENTO DEL CDIS

Fundamentalmente, son:

- a. Evitar la recurrencia ipsilateral invasiva y
- b. Prevenir la muerte por cáncer de mama.

En la actualidad el riesgo absoluto de muerte por cáncer de mama en mujeres con CDIS, es más alto que el de la población general, por lo que es imperativo seguir evaluando y actualizando protocolos de tratamiento. En un análisis de más de 100 000 pacientes con CDIS, la mortalidad por cáncer de mama a 20 años fue del 3,3 % ⁽⁶⁾. El riesgo de recurrencia invasiva ipsilateral a los 20 años fue del 5,9 % y el riesgo de recurrencia invasiva contralateral fue del 6,2 %. Los hallazgos relevantes de este estudio fueron:

1. La positividad del receptor de estrógeno se asoció a un menor riesgo de muerte (HR 0,53).
2. La edad temprana en el momento del diagnóstico (menores de 35 años), lesiones de grado alto y raza negra, fueron factores asociados a mayor riesgo de muerte.

Recientemente se publicó un estudio canadiense que utilizó los datos del registro de Vigilancia, Epidemiología y Resultados Finales (*SEER* por sus siglas en inglés), para estimar el riesgo de morir por cáncer de mama después del diagnóstico de CDIS, comparándolo con el riesgo de una mujer en la población general sin ese antecedente ⁽⁷⁾. Con un seguimiento medio de 9,2 años, se evaluaron 144 524 mujeres con CDIS primario entre 1995 y 2014, de las cuales, 1 540 murieron de cáncer de mama (riesgo a 20 años del 3,3 %); según la incidencia nacional y la tasa de letalidad, el número esperado de muertes por cáncer de mama en pacientes sin el antecedente fue de 458. La edad media en el momento del diagnóstico fue de 57,4 años; se reportaron 4 502 (3,1 %) eventos de recidiva invasiva ipsilateral (riesgo a 20 años del 13,9 %) y 5 527 (3,8 %) diagnósticos de cáncer de mama invasivo contralateral (riesgo a 20 años del 11,3 %). Los autores estimaron que el riesgo relativo de morir de cáncer de mama en el período de 20 años después de un diagnóstico de CDIS

era aproximadamente 3 veces mayor que el de una mujer de la misma edad que no tenía cáncer de mama. En mujeres menores de 40 años y de raza negra, la tasa de mortalidad se acercó al 10 %, por lo que los autores concluyen que se podrían identificar pacientes de alto riesgo de muerte por cáncer de mama y evaluar otras terapias sistémicas posteriores al tratamiento local para disminuir este riesgo. Se siguen comparando muestras patológicas, expresión molecular y otros criterios demográficos para establecer nuevos factores pronósticos.

La necesidad de diferenciar y reevaluar factores de riesgo de recaída y muerte por cáncer de mama, posterior a un diagnóstico de CDIS, también evitará tratamientos que generen mayores daños físicos y emocionales y atención médica innecesaria para pacientes de riesgo bajo. Se han descrito complicaciones quirúrgicas a corto y largo plazo, incluida la estética, infección, pérdida del implante, y el riesgo de dolor persistente en el sitio quirúrgico ⁽⁸⁾, así como complicaciones por la RT (toxicidad cardíaca, pulmonar, neoplasias malignas secundarias).

FUTURO

En la actualidad hay tres estudios clínicos en desarrollo, *LORIS* (Reino Unido, NCT02766881), *COMET* (EE.UU NCT02926911) y *LORD* (Países Bajos, NCT02492607) que aleatorizan pacientes con CDIS de riesgo bajo (grado I y II) entre vigilancia activa y tratamiento estándar (cirugía +/- RT). El objetivo primario es evaluar si la vigilancia activa no es inferior a la cirugía en términos de supervivencia libre de cáncer de mama invasivo ipsilateral (*LORIS*), a los 2 años (*COMET*) y a los 10 años (*LORD*). Los resultados se basan en la aparición de enfermedad invasiva durante el seguimiento, siendo esencial excluir un componente invasivo en el momento del diagnóstico de CDIS (se ha reportado hasta un 26 % de omisión de enfermedad invasiva al diagnosticar CDIS por biopsia) ^(9,10).

REFERENCIAS

1. Hughes LL, Wang M, Page DL, Gray R, Solin LJ, Davidson NE, et al. Local excision alone without irradiation for ductal carcinoma *in situ* of the breast: A trial of the Eastern Cooperative Oncology Group. *J Clin Oncol*. 2009;27(32):5319.
2. McCormick B, Winter K, Hudis C, Kuerer HM, Rakovitch E, Smith BL, et al. J RTOG 9804: A prospective randomized trial for good-risk ductal carcinoma *in situ* comparing radiotherapy with observation. *J Clin Oncol*. 2015;33(7):709-715.
3. McCormick B, Winter K, Woodward W, Kuerer H, Sneige N, Rakovitch E, et al. Randomized phase III trial evaluating radiation following surgical excision for "good risk" DCIS: 12-Year report from NRG/RTOG 9804. *J Clin Oncol*. 2018;102(5):106.
4. 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(10):701-710.
5. 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(4):djw256.
6. Narod SA, Iqbal J, Giannakeas V, Sopik V, Sun P. Breast cancer mortality after a diagnosis of ductal carcinoma *in situ*. *JAMA Oncol*. 2015;1(7):888-896.
7. Giannakeas V, Sopik V, Narod SA. Association of a diagnosis of ductal carcinoma *in situ* with death from breast cancer. *JAMA Netw Open*. 2020;3(9):e2017124.
8. Bruce J, Thornton AJ, Scott NW, S Marfizo, R Powell, M Johnston, et al. Chronic preoperative pain and psychological robustness predict acute postoperative pain outcomes after surgery for breast cancer. *Br J Cancer*. 2012;107:937-946.
9. 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(4):285-292.
10. Brennan ME, Turner RM, Ciatto S, Marinovich ML, French JR, Macaskill P, et al. Ductal carcinoma *in situ* at core-needle biopsy: Meta-analysis of underestimation and predictors of invasive breast cancer. *Radiology*. 2011;260:119-128.