

Papel de las plataformas genómicas en el carcinoma ductal *in situ* de mama

ALICIA CANO JIMÉNEZ, JAVIER REQUENA AGUILAR, PEDRO SÁNCHEZ ROVIRA

Servicio de Oncología Médica. Hospital Universitario de Jaén. Jaén

RESUMEN

El carcinoma ductal *in situ* (CDIS) representa más de un 15 % de todos los casos diagnosticados de cáncer de mama. El tratamiento estándar se basa en la cirugía conservadora (CC), seguida de radioterapia y terapia endocrina en el caso de tumores con receptores hormonales positivos con el objetivo de disminuir el riesgo de recaídas. Tradicionalmente se han utilizado unos índices pronósticos basados en características clinicopatológicas para predecir el riesgo de recaída y, con base en los resultados, administrar un tratamiento adyuvante más intensivo o considerar el seguimiento. Actualmente disponemos de las plataformas genómicas Oncotype DCIS Score y DCISionRT, herramientas para establecer el riesgo de recurrencia y que pueden guiar en la toma de decisiones terapéuticas. Sin embargo, el papel de estas plataformas en el carcinoma ductal *in situ* no está hoy en día claramente establecido. Son necesarios más estudios prospectivos que validen su utilidad.

PALABRAS CLAVE: Carcinoma ductal *in situ*. Tratamiento adyuvante. Desescalada. Plataformas genómicas. Coste-efectividad.

INTRODUCCIÓN

El carcinoma ductal *in situ* (CDIS) de mama es una entidad considerada precursora no obligada del carcinoma invasivo. Gracias a la implementación masiva del *screening* mamográfico, la frecuencia del carcinoma *in situ* supera el 15 % del total de casos de cáncer de mama diagnosticados (1,2). Se estima que hasta un 30 % progresará a una histología invasiva en un periodo de 15 años sin la instauración de un tratamiento (3). El ma-

ABSTRACT

Ductal carcinoma in situ (DCIS) represents more than 15 % of all diagnosed cases of breast cancer. The standard treatment is based on breast-conservative surgery (BCS), followed by radiotherapy and endocrine therapy in the case of tumors with positive hormone receptors, with the aim of reducing the risk of relapse. Classically, prognostic indices based on clinicopathological characteristics have been used to predict the risk of relapse and, based on the results, administer more intensive adjuvant treatment or consider follow-up. We currently have the Oncotype DCIS Score and DCISionRT genomic platforms, tools to establish the risk of recurrence and that can guide therapeutic decision-making. However, the role of these platforms in ductal carcinoma in situ is currently not clearly established, and more prospective studies are needed to validate their usefulness.

KEYWORDS: *Ductal carcinoma in situ. Adjuvant treatment. De-escalation. Genomic molecular assays. Cost-effectiveness.*

nejo terapéutico óptimo de esta patología ha sido objeto de debate en las últimas décadas, dado su potencial maligno incierto. Sin embargo, las guías clínicas recomiendan tratamiento, en la mayoría de ocasiones mediante cirugía conservadora seguida de radioterapia mamaria, que ha demostrado de manera significativa reducir el riesgo de recurrencia local (4).

Seleccionar el tratamiento menos agresivo y conseguir minimizar el riesgo de recurrencia constituyen los principales retos de los clínicos para el manejo del

carcinoma *in situ*. Para ello, se han creado diversos índices pronósticos (el índice pronóstico de Van Nuys y el nomograma del Memorial Sloan Kettering Cancer Center [MSKCC]) que pretenden estratificar y guiar la toma de decisiones clínicas de acuerdo a factores clinicopatológicos como el grado nuclear, la presencia de necrosis, los márgenes quirúrgicos y la edad, otorgando una puntuación. Sin embargo, su validez y su utilidad clínica son controvertidas dada la amplia variabilidad de los resultados en los diferentes centros en los que se han validado dichas técnicas (5-7).

En este sentido, también se han creado diversos test moleculares, como Oncotype DX DCIS score y DCISionRT, que proporcionan una valoración individualizada del riesgo de recurrencia basados en la biología del tumor (8); en concreto, en el análisis cuantitativo de los niveles de ARN tumorales en tejidos incluidos en parafina o formalina. En la siguiente revisión se revisará el estado de la evidencia actual y se discutirá la utilidad clínica de estos test en la comunidad científica.

CLASIFICACIÓN DEL CARCINOMA DUCTAL *IN SITU*

Tradicionalmente, las características histopatológicas de la lesión son las que se emplean para clasificar al CDIS. Aunque no existe una clasificación universalmente aceptada, la más comúnmente empleada clasifica al CDIS en bajo, intermedio o alto riesgo, basándose principalmente en el grado nuclear y en la presencia o en la ausencia de necrosis (9).

Los marcadores inmunohistoquímicos más empleados en CDIS son los receptores de estrógenos (RE) y progesterona (RP). Múltiples estudios han mostrado que la relación RE positivo y RP negativo está relacionada con CDIS de alto riesgo y mayor porcentaje de recaída local (10,11). Otros marcadores inmunohistoquímicos, como el receptor de crecimiento epidérmico humano 2 (HER2), parecen estar relacionados en mayor porcentaje con un alto grado nuclear y un aumento de riesgo de recurrencia local (12). Sin embargo, su determinación en el CDIS no se realiza de manera rutinaria.

ÍNDICES PRONÓSTICOS

El riesgo de transformación de un CDIS a una neoplasia invasiva varía entre un 15 y un 75 % según los datos publicados en algunas series, dependiendo de diversos factores clinicopatológicos (13). Por ello, se han creado una serie de índices con la intención de identificar a los subgrupos de pacientes con mayor probabilidad de recidiva para intensificar en ellos el tratamiento.

ÍNDICE PRONÓSTICO DE VAN NUYS

Introducido en 1996, se ha desarrollado como apoyo para la toma de decisiones acerca del tratamiento en pacientes con CDIS teniendo en cuenta como factores predictores (Tabla I): el tamaño tumoral, la amplitud de márgenes, el grado nuclear, la presencia de comedo-necrosis y la edad al diagnóstico. Cada ítem se puntúa de 1 a 3, de manera que en aquellos pacientes con una puntuación de 4 a 6 el tratamiento quirúrgico conservador sería el único tratamiento necesario, de 7 a 9 habría que considerar tratamiento con radioterapia y de 10 a 12 se recomendaría la mastectomía como opción quirúrgica (13). Revisiones posteriores han otorgado más peso al estado de los márgenes quirúrgicos.

ÍNDICE PRONÓSTICO DEL MSKCC

En 2012, investigadores del MSKCC publicaron un nomograma para CDIS que combinaba 10 factores clinicopatológicos con el tratamiento recibido para predecir el riesgo de recurrencia ipsilateral. Este nomograma incluía, entre otros, los siguientes ítems: edad al diagnóstico, historia familiar, forma de presentación (clínica o radiológica), administración o no de radioterapia y terapia endocrina adyuvante, grado nuclear, presencia de necrosis, márgenes quirúrgicos, número de excisiones requeridas y tiempo desde la cirugía.

Sin embargo, su validez y su utilidad clínica han sido objeto de controversia dada la amplia variabilidad de los resultados arrojados en los diferentes centros, por lo que su uso no ha sido aceptado de manera generalizada.

TABLA I.
SISTEMA DE PUNTUACIÓN DE LA UNIVERSIDAD DEL SUR DE CALIFORNIA. ÍNDICE PRONÓSTICO VAN NUYS

	1	2	3
Tamaño (mm)	≤ 15	16-40	≥ 41
Margen (mm)	≥ 10	1-9	<1
Grado nuclear / comedo-necrosis	1-2, sin necrosis	1-2, con necrosis	3, con o sin necrosis
Edad	> 60	40-60	< 40

TRATAMIENTO ADYUVANTE EN EL CARCINOMA DUCTAL *IN SITU*

Dado que la mayoría de las mujeres diagnosticadas de CDIS son mujeres sanas con un bajo riesgo de mortalidad por cáncer, existe interés en la desescalada de tratamiento para estas pacientes. Actualmente, la toma de decisiones de cara a proponer un tratamiento complementario a la cirugía está basada en datos clinicopatológicos que incluyen la edad al diagnóstico (> 50 años), el tamaño tumoral (< 2,5 cm), el grado nuclear (1 o 2) y márgenes de resección negativos mediante los cuales se establece el riesgo de recurrencia local y la recomendación del tratamiento subsecuente en este punto (14). Sabemos por datos de diferentes estudios que la cirugía conservadora sin un tratamiento ulterior se traduce en tasas de recurrencia ipsilateral, tanto del propio CDIS como del carcinoma invasivo, en torno a un 16 % (15).

RADIOTERAPIA

La administración de radioterapia total en la mama afectada tras un tratamiento quirúrgico reduce el riesgo de dicha recurrencia hasta en un 50 %, según los datos de diversos ensayos clínicos: UK/ANZ DCIS (2011), EORTC 10853 (2013), SweDCIS (2014) y el National Surgical Adjuvant Breast and Bowel Project (NSABP) B-17. Los efectos adversos más frecuentemente registrados incluyeron neumonitis o rash cutáneo a corto plazo, así como fibrosis pulmonar o segundas neoplasias a largo plazo (16-19).

La omisión de la radioterapia adyuvante en pacientes con carcinoma ductal *in situ* de bajo riesgo se ha intentado en varios estudios prospectivos. En un ensayo de fase II de un solo brazo tuvo que interrumpirse el reclutamiento por la alta tasa de recaídas locorregionales que presentaron los pacientes (20). Con una mediana de seguimiento de 11 años, la tasa de recaídas era de un 15,6 %, un porcentaje considerablemente alto.

En el estudio RTOG 9804 pacientes de bajo riesgo (detección asintomática en programa de cribado, tumor unifocal, menor de 2,5 centímetros, grado bajo/intermedio y márgenes de al menos 3 milímetros) se aleatorizaron a recibir radioterapia adyuvante o seguimiento después de una cirugía conservadora (21). Se observó un beneficio modesto pero significativo en cuanto a la disminución de riesgo de recaída a favor de la administración de radioterapia. Recientemente se han publicado los datos actualizados en los que la incidencia acumulada a 15 años es de un 7 % en el grupo de radioterapia, mientras que en el grupo de seguimiento es del 15 % (22).

TRATAMIENTO HORMONAL

El tratamiento médico adyuvante del CDIS se basa fundamentalmente en la terapia endocrina.

Según los datos publicados en 2010 por diversos estudios de fase III como NSABP B-24 o UK/ANZ CDIS, el tamoxifeno produce una reducción del riesgo de recurrencia de cáncer de mama en mujeres premenopáusicas del 31 % a los 12 años en comparación con placebo. Los principales efectos adversos son de perfil leve (sofocos o retención de líquidos). Su uso también se ha asociado con un aumento de la incidencia de eventos tromboembólicos y desarrollo de segundas neoplasias en endometrio (23). Adicionalmente, sabemos por los resultados de un estudio de fase III publicado en 2019 por DeCensi *et al.* que el tamoxifeno a dosis bajas (5 mg al día) durante 3 años disminuye el riesgo de recurrencia de CDIS a la mitad, con un mejor perfil de toxicidad en comparación con la dosis estándar (20 mg al día) (24). Es más beneficioso en el subgrupo de pacientes posmenopáusicas y en mujeres con niveles bajos de estradiol (25).

El tratamiento con inhibidores de la aromatasa en mujeres posmenopáusicas ha demostrado reducir la incidencia de nuevos eventos de cáncer de mama. Se registran más trastornos vasomotores y sexuales como efectos adversos en las pacientes tratadas con exemestano (26).

Hasta el momento no contamos con los datos de ningún estudio que haya demostrado un impacto en supervivencia de la terapia sistémica en el carcinoma *in situ* de mama, por lo que la decisión última dependerá del facultativo, que alcanzará un acuerdo con el paciente tras informarle de los potenciales efectos adversos y del estado de la evidencia actual.

PLATAFORMAS GENÓMICAS

JUSTIFICACIÓN

En el carcinoma invasivo de mama, la utilización de plataformas genómicas está ampliamente establecida. Se usan como herramientas de valor pronóstico y predictivo del beneficio de la quimioterapia adyuvante (27). Sin embargo, en el carcinoma ductal *in situ* el uso de estas plataformas no está claramente definido.

ONCOTYPE DCIS SCORE

Concepto

Se trata de una herramienta para establecer el riesgo de recurrencia de carcinoma ductal *in situ* o carcinoma invasivo en la mama ipsilateral en pacientes con carcinoma ductal *in situ* tratadas mediante tumorectomía (8). Para calcularlo, se utilizan 12 de los 21 genes de la plataforma Oncotype DX Recurrence Score, empleada en el carcinoma infiltrante.

Los resultados se expresan como una puntuación de 0 a 100. Si es inferior a 39, el riesgo de recaída es bajo.

Si la puntuación se sitúa entre 39 y 54, el riesgo de recaída es intermedio y si la puntuación es mayor de 55, el riesgo de recaída es alto.

La selección de los 12 genes (Fig. 1) se estableció con base en diferentes estudios que demostraron que los genes de proliferación, el grupo de receptores de progesterona y el *GSTM1* eran puramente pronósticos, mientras que otros genes, incluyendo el de receptores de estrógenos, únicamente predecían el beneficio de la terapia endocrina (28-30).

Esta plataforma está pensada para pacientes con carcinoma ductal *in situ*. Histologías menos frecuentes como el carcinoma papilar quístico o el carcinoma papilar sólido sin invasión no están representadas en los estudios, por lo que se desconoce la aplicabilidad de Oncotype DCIS Score en ellos. Tampoco se recomienda utilizarla en pacientes con carcinoma *in situ* con focos de microinvación, ya que esta población no estaba representada en los estudios que validan la plataforma (31).

Validación

La validación del Oncotype DCIS Score se realizó en el estudio prospectivo ECOG E5194 (32). En él se estratificaron los pacientes con carcinoma ductal *in situ* en 3 grupos de riesgo: 1) bajo grado, menores de 2,5 cm; 2) grado intermedio, también menores de 2,5 cm; 3) alto grado, con tamaño inferior a 1 cm. Todos debían tener los márgenes ampliamente libres (mínimo de 3 mm) y tratados con cirugía sin radioterapia adyuvante. El tratamiento con tamoxifeno adyuvante era opcional.

El uso del DCIS Score en estos tres grupos de riesgo estaba estadísticamente asociado con la tasa de recaídas ipsilateral, independientemente de otros factores clínicos o patológicos. Por tanto, se propone el uso de esta plataforma genómica como fuente de información para conocer el pronóstico del carcinoma ductal *in situ* (8).

Sin embargo, una de las limitaciones de usar la población incluida en el estudio ECOG E5194 para validar el Oncotype DCIS Score era que dicho estudio incluyó pacientes considerados como de bajo riesgo de recaída

locorregional per se (pacientes mayores de 50 años, de grado nuclear 1-2 y márgenes mayores de 3 mm). Por tanto, se aplicó el score a otra población tratada igualmente con cirugía conservadora con márgenes libres (en este caso se consideran libres si no hay tinta en contacto con el tumor) sin radioterapia adyuvante (33). En dicho estudio se ratificó el valor predictivo del Oncotype DCIS Score y se observó una asociación estadísticamente significativa entre la puntuación obtenida y el riesgo de recaída locorregional, independientemente de factores clinicopatológicos, como tamaño tumoral, edad, grado nuclear, multifocalidad o subtipo histológico. De hecho, en este estudio se incluyeron más pacientes con grado nuclear intermedio o alto en comparación con el ECOG E5194.

DCISIONRT

Concepto

A diferencia de Oncotype, clasifica a los pacientes en bajo riesgo (puntuación de 0 a 3) o alto riesgo (4 o más puntos) y tiene utilidad como herramienta predictiva del beneficio de la radioterapia adyuvante (34). Se utilizó en 526 pacientes tratados con cirugía conservadora. Se observó una significación estadística entre la puntuación obtenida en el score y el riesgo de recaída (a más puntuación, más riesgo). La utilización del DCISionRT permitió reclasificar a un 42 % de pacientes que tenían factores clinicopatológicos de bajo riesgo como pacientes de alto riesgo. Además, en el análisis de interacción entre el score y la radioterapia se vio que los pacientes con un DCISionRT de alto riesgo se beneficiaban más del tratamiento adyuvante con radioterapia.

Validación

La validación del DCISionRT se realizó en un estudio en el que se evaluaron la tasa de recaídas locorregionales en un grupo de 455 pacientes tratados con cirugía conservadora ± radioterapia adyuvante a los que se les

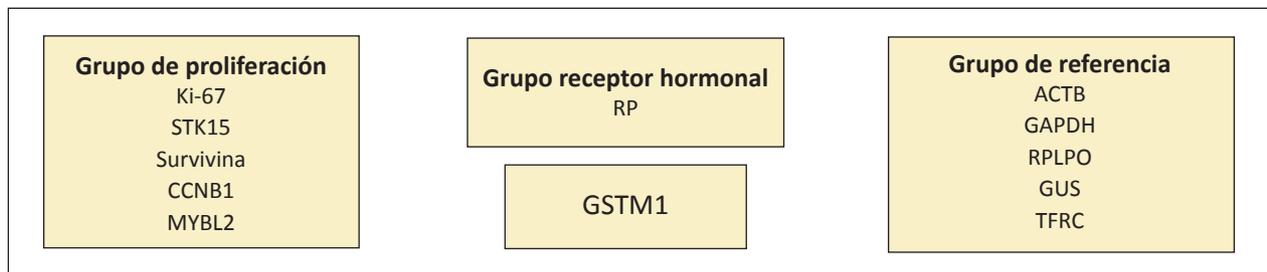


Fig. 1. Selección de los 12 genes. Adaptado de Solin, et al. *J Natl Cancer Inst* 2013. Panel de los 12 genes utilizados en Oncotype DCIS Score: *STK15*: aurora quinasa; *CCNB1*: ciclina 1; *MYBL2*: *MYB* proto oncogen-like; *RP*: receptor de progesterona; *GSTM1*: glutatión S transferasa M1; *ACTB*: beta-actina; *GAPDH*: gliceraldehido 3 fosfato deshidrogenasa; *RPLPO*: proteína ribosómica; *GUS*: beta-glucuronidasa; *TFRC*: receptor de transferrina.

realizó el DCISionRT. Se demostró una relación estadísticamente significativa entre el resultado del *score* y el riesgo de recaída (35).

Sin embargo, este estudio tiene varias limitaciones. La mitad de los eventos fueron recurrencias en forma de carcinoma invasivo, situación para la que el estudio carecía de la suficiente potencia estadística para hacer comparaciones. Además, el estudio no estaba diseñado para predecir los beneficios de la radioterapia adyuvante. Tampoco se recogió el estatus de los márgenes, el factor clínico clave a la hora de predecir el riesgo de recurrencia, por lo que se necesitan más estudios prospectivos que avalen el uso de esta plataforma.

APLICABILIDAD DE LAS PLATAFORMAS EN LA PRÁCTICA CLÍNICA DIARIA

Una vez demostrada la aplicabilidad de las plataformas como herramientas predictoras del riesgo de recaída, ¿qué uso puede tener esto en la práctica clínica diaria? Cabe pensar que aquellas pacientes con riesgo bajo de recaída podrían ser tratadas únicamente con cirugía, sin que fuera necesaria la administración de radioterapia adyuvante. Pues bien, esto se demostró en un estudio en el que nuevamente se estableció la asociación estadísticamente significativa del Oncotype DCIS score y el riesgo de recaída locorregional (36). El estudio identificó que aquellos pacientes con un score de bajo riesgo tenían menor riesgo de recaída (10,6 % a 10 años) y, por tanto, se beneficiaban menos de la radioterapia adyuvante. Sin embargo, pacientes con supuestos factores clinicopatológicos tradicionales de bajo riesgo de recaída (edad mayor de 50 años, grado nuclear 1-2, tamaño tumoral inferior a 2,5 cm y márgenes amplios), pero con un Oncotype DCIS score de alto riesgo, tenían un riesgo significativamente mayor de recaída locorregional (casi un 20 % a 10 años). Por tanto, estas pacientes sí que se beneficiaban de intensificar la adyuvancia con radioterapia.

Esta falta de concordancia entre factores clinicopatológicos y resultados del DCIS *Score* se ha evaluado en otros estudios. Por ejemplo, Lin et al. establecieron que la ausencia de necrosis se asociaba en el 100 % de los casos con un *score* de bajo riesgo (37). Otras características, como el grado nuclear alto, la positividad de receptores hormonales inferior al 90 % y un índice pronóstico de Van Nuys con un *score* mayor de 8, fueron predictores significativos de un resultado de DCIS *score* de riesgo intermedio/alto. En cuanto a la ayuda en la toma de decisiones acerca de administrar o no radioterapia adyuvante según el resultado del DCIS *score*, en este estudio recibieron radioterapia el 91,7 % de los pacientes con *score* de riesgo intermedio/alto, mientras que tan solo un 36 % de los pacientes con un *score* de bajo riesgo la recibieron (en su mayoría, pacientes menores de 50 años o por deseo expreso del paciente).

Knopfelmacher et al. estudian también la concordancia entre diversos factores patológicos y la correlación con los resultados de la plataforma (38). Establecen que la existencia de los receptores hormonales ≥ 90 %, el índice mitótico menor de uno y un bajo grado nuclear se relacionan significativamente con un resultado de bajo riesgo de la plataforma Oncotype DCIS *Score*. Por el contrario, la existencia de un infiltrado inflamatorio crónico peritumoral se asociaba con unos resultados de Oncotype de alto riesgo. Los autores del estudio concluyen que receptores de progesterona, el índice mitótico y la presencia de infiltrado inflamatorio peritumoral son los factores que mejor se correlacionan con los resultados de Oncotype DCIS *Score*.

También se ha intentado correlacionar la existencia de linfocitos infiltrantes en el estroma tumoral (TIL por sus siglas en inglés) con los resultados de la plataforma Oncotype DCIS *Score*. Komforti et al. demostraron que existía una relación estadísticamente significativa entre la presencia de TIL y un Oncotype DCIS *Score* de riesgo intermedio/alto (39).

Otro estudio más reciente, en el que se ponen de manifiesto las diferencias entre los factores clásicos clinicopatológicos y el Oncotype DCIS *Score*, es en el que se comparan los resultados de este último con el índice pronóstico de Van Nuys, con el nomograma de carcinoma ductal *in situ* del Memorial Sloan Kettering Cancer Center y con los riesgos de recurrencia estimados por clínicos (oncólogos radioterápicos) (40). Como se ha explicado anteriormente, tanto el índice de Van Nuys como el nomograma del MSKCC son herramientas que se basan en estimaciones medias poblacionales y no ofrecen una información individualizada del riesgo de recaída. Pues bien, en este estudio se demostró que no existía una correlación significativa entre el riesgo estimado de recaída por los nomogramas y los resultados del Oncotype DCIS *Score*. La única correlación entre los distintos métodos se observó entre las estimaciones por parte de los oncólogos y el índice pronóstico de Van Nuys, lo que puede indicar que los clínicos usan dicho índice para calcular el riesgo de recaída sin tener en cuenta el uso de la plataforma. Según estos datos, tanto los clínicos como los nomogramas tienden a sobreestimar el riesgo de recaída en comparación con el DCIS *Score*, lo que puede traducirse en un sobretratamiento.

Además de ayudar en la toma de decisiones acerca del beneficio de la adyuvancia con radioterapia, se ha planteado si el *score* puede ayudar también a desescalar dicho tratamiento. El estándar consiste en la irradiación total de la mama. Sin embargo, existen técnicas novedosas, como la irradiación parcial acelerada, que pueden utilizarse en algunos casos de cáncer de mama con riesgo bajo de recaída, como puede ser el carcinoma ductal *in situ*. En un estudio retrospectivo de Leonard et al. se evaluó si el Oncotype DCIS *Score* era más útil que los factores clinicopatológicos clásicos para identificar

pacientes con alto riesgo de recaída, en cuyo caso no serían candidatos ideales para administrar una irradiación parcial acelerada (41).

Los resultados del estudio demostraron una asociación estadísticamente significativa entre el DCIS *score* y el riesgo de recaída, mientras que ninguno de los factores clinicopatológicos (edad, estatus menopáusico, grado nuclear, presencia de comedo, necrosis, tamaño, multifocalidad o márgenes) se relacionaban con esta.

A pesar de las limitaciones del estudio (retrospectivo, pocos casos de recaída y tiempo corto de seguimiento), se establece que el Oncotype DCIS *Score* es una herramienta más útil que los factores clinicopatológicos tradicionales a la hora de predecir el riesgo de recaída.

Por tanto, si asumimos que el uso de plataformas es más útil como factor pronóstico que los factores clínicos y patológicos, ¿cambiaría las decisiones de los oncólogos en la práctica clínica habitual? Esta pregunta se ha intentado responder en varios estudios. Shumway et al. realizaron una encuesta en la que se obtuvo como resultado que hasta un tercio de los cirujanos y de los oncólogos radioterápicos solicitarían la plataforma en su práctica clínica habitual (42).

Alvarado et al. llevaron a cabo un estudio en el que observaron un cambio en la recomendación de radioterapia adyuvante hasta en un 31 % de pacientes. La recomendación de no administrarla era un 23 % de ellos (43). Otro estudio similar reportó un cambio en la decisión en un 22 % de oncólogos radioterápicos y casi en un 31 % de los cirujanos (44).

En el estudio prospectivo de cohortes DUCHESS (45) se incluyeron pacientes menores de 45 años con tumores $\leq 2,5$ centímetros y márgenes libres (mayores de 1 milímetro) a las que se aplicaba Oncotype DCIS *Score*. Teniendo en cuenta también factores clinicopatológicos, los oncólogos radioterápicos estimaban la tasa de recaídas locorregionales a los 10 años y, en función de esta, hacían la recomendación de tratamiento con radioterapia adyuvante. El objetivo primario era ver si había cambios en la indicación de radioterapia tras saber el resultado de la plataforma. Pues bien, los resultados demostraron que hasta un 35 % de los oncólogos cambiarían la indicación de administrar radioterapia una vez conocido el resultado de Oncotype DCIS *Score*. En la mayoría de los casos (en concreto, en un 29 %) no administrarían el tratamiento, dado que se identificaron pacientes con muy bajo riesgo de recaída (menos de un 10 % a 10 años) en las que podía obviarse la adyuvancia. La identificación de estas pacientes con muy bajo riesgo de recaída pasó de un 6 % utilizando los factores clinicopatológicos a un 46 % utilizando la plataforma.

También se observó un cambio en las preferencias de los pacientes tras conocer el resultado de la plataforma. La proporción de pacientes que prefería administrarse radioterapia descendió de un 68 % a un 50 % una vez que se dieron a conocer los resultados de Oncotype DCIS *Score*.

Estos resultados ponen de manifiesto que la utilización de plataformas genómicas puede ayudar a desescalar el tratamiento adyuvante de pacientes con carcinoma ductal *in situ* en las que la radioterapia tiene un escaso beneficio en términos de disminución de riesgo de recaída.

COSTE-EFECTIVIDAD

Como se ha expuesto anteriormente, el uso de plataformas genómicas se ha convertido en una herramienta útil para guiar las decisiones terapéuticas en la práctica diaria. Sin embargo, son técnicas habitualmente caras (por encima de los dos mil euros en España y alrededor de tres mil dólares en Estados Unidos). En estudios retrospectivos realizados en Estados Unidos se ha demostrado que el uso de plataformas, tanto en el carcinoma ductal *in situ* como en el invasivo, es más habitual en pacientes con unos ingresos económicos por encima de sesenta y ocho mil dólares, así como en pacientes con seguros privados, jóvenes y blancos (46-48).

Ante el elevado coste económico que puede suponer la utilización masiva de plataformas genómicas, resulta necesario evaluar su rentabilidad.

En un estudio de coste-efectividad realizado por Ral-dow et al. se usó un modelo estadístico para analizar diversas estrategias de tratamiento a dos grupos de pacientes del estudio ECOG E5194 (una cohorte de pacientes con *score* de riesgo bajo/intermedio y otra con *score* de alto riesgo) (49). Los investigadores analizaron no solo el coste de la realización del Oncotype DCIS *Score* y de la radioterapia, sino también los gastos que supondría el tratamiento de una recidiva.

Las estrategias de tratamiento fueron las siguientes:

1. No realizar el *score* ni administrar radioterapia a ningún paciente.
2. No realizar el *score* y solo administrar radioterapia a los pacientes con alto riesgo de recaída según el *score*.
3. Realizar el *score* a aquellos pacientes con tumores de grado intermedio/alto y administrar radioterapia solo a aquellos con resultado de alto riesgo de recaída.
4. Realizar el *score* a todos los pacientes y administrar radioterapia solo a aquellos con resultado de alto riesgo de recaída.
5. No realizar el *score* y administrar radioterapia a todos los pacientes.

Según sus resultados, la única estrategia que resultó coste-efectiva fue la primera (ni realizar el *score* ni administrar radioterapia a ningún paciente). Sin embargo, el modelo estadístico utilizado por los investigadores no tenía en cuenta las preferencias de los pacientes. Si estas se tenían en cuenta, la estrategia más rentable era la última (no realizar el *score* y administrar radioterapia a todos los pacientes).

TABLA II.
COMPARATIVA ENTRE ONCOTYPE DCIS SCORE Y DCISIONRT

Plataforma	Oncotype DCIS Score	DCISonRT
Técnica	Plataforma de 12 genes	Plataforma inmunohistoquímica de 7 biomarcadores
Grupos de riesgo	Bajo: < 39 Intermedio: 39-54 Alto: 55-100	Bajo: 0-3 Alto: 4-10
Información	Riesgo estimado de recaída a 10 años sin radioterapia	Riesgo estimado de recaída a 10 años sin radioterapia y reducción
Uso de factores clinicopatológicos	Edad, tamaño tumoral y año de diagnóstico para calcular el riesgo estimado de recaída	Edad, tamaño tumoral, márgenes y palpación positiva para calcular DCISonRT
Coste	4600 dólares	1010 dólares

Adaptada de Knowlton C, et al. *Semin Radiat Oncol* 2022.

Por tanto, los autores concluyen que las preferencias del paciente han de tenerse en cuenta cuando existen varias opciones razonables de manejo terapéutico. El paciente ha de saber los beneficios que puede aportar la administración de radioterapia adyuvante, pero también sus efectos secundarios, así como tener en cuenta el miedo a la recurrencia y lo que puede afectar esto a su calidad de vida.

Existe otro estudio en el que se realiza un análisis de coste-efectividad de la plataforma DCISonRT (50). Los resultados son similares a los expuestos previamente en el caso de Oncotype DCIS Score. La única estrategia coste-efectiva era aquella en la que ni se realiza la plataforma ni se administra radioterapia a ningún paciente. La estrategia de realizar la plataforma a todos los pacientes y administrar radioterapia solo a aquellos con alto riesgo fue más coste-efectiva que realizar la plataforma y administrar radioterapia a todos los pacientes, independientemente del resultado.

Kim et al. demostraron que la aplicación de DCISonRT era coste-efectiva en comparación con el uso de factores clinicopatológicos (51) calculando la relación entre el coste de la plataforma y los años ganados ajustados por calidad de vida.

Recientemente se ha publicado un estudio en el que se comparan ambas plataformas (Tabla II), incluyendo el coste de cada una (52).

CONCLUSIÓN

El tratamiento adyuvante del carcinoma ductal *in situ* de mama consiste en la administración de radioterapia y de terapia endocrina en el caso de tumores con receptores hormonales positivos. Sin embargo, existen

pacientes con tumores de bajo riesgo de recaída en los que podría evitarse la administración de tratamientos adyuvantes que no van a aportar ningún beneficio, tan solo posibles efectos secundarios. Las plataformas genómicas se han diseñado para identificar el riesgo individualizado de recaída y, en función de este, guiar en la toma de decisiones terapéuticas. Sin embargo, son herramientas cuyo papel en el carcinoma ductal *in situ* no está hoy en día claramente establecido, por lo que se necesitan más estudios prospectivos que validen su utilidad.

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

CORRESPONDENCIA:
Pedro Sánchez Rovira
Servicio de Oncología Médica
Hospital Universitario de Jaén
Av. del Ejército Español, 10
23007 Jaén
e-mail: oncopsr@yahoo.es

BIBLIOGRAFÍA

1. Rosner D, Bedwani RN, Vana J, Baker HW, Murphy GP. Noninvasive breast carcinoma: results of a national survey by the American College of Surgeons. *Ann Surg* 1980;192:139-47.
2. DeSantis CE, Ma J, Gaudet MM, Newman La, Miller KD, Sauer AG, et al. Breast cancer statistics, 2019. *CA Cancer J Clin* 2019;69:438-51.
3. Page DL, Dupont WD, Rogers LW, Landenberger M. Intraductal carcinoma of the breast: follow-up after biopsy only. *Cancer* 1982;49:751-8.

4. Worni M, Akushevich I, Greenup R, Sarma D, Ryser MD, Myers ER, et al. Trends in treatment patterns and outcomes for ductal carcinoma *in situ*. *JNCI* 2015;107(12):DJV263. DOI: 10.1093/jnci/djv263
5. Silverstein MJ. The University of Southern California/Van Nuys prognostic index for ductal carcinoma *in situ* of the breast. *Am J Surg*. 2003;186:337-43.
6. Silverstein MJ, Lagios MD. Choosing treatment for patients with ductal carcinoma *in situ*: Fine tuning the University of Southern California/Van Nuys Prognostic Index. *J Natl Cancer Inst Monogr* 2010;2010:193-6.
7. Sweldens C, Peeters S, van Limbergen E, Janssen H, Laenen A, Patilm S, et al. Local relapse after breast-conserving therapy for ductal carcinoma *in situ*: a European single-center experience and external validation of the Memorial Sloan-Kettering Cancer Center DCIS nomogram. *Cancer J* 2014;20:1-7.
8. 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.
9. Lakhani SR, Ellis IO, Schnitt SJ, Tan PH, van de Vijver MJ. WHO Classification of Tumours of the Breast. Lyon, France: World Health Organization 2012.
10. Roka S, Rudas M, Taucher S, Dubsy P, Bachleitner-Hofmann T, Kandioler D, et al. High nuclear grade and negative estrogen receptor are significant risk factors for recurrence in DCIS. *Eur J Surg Oncol* 2004;30:243e247
11. Ringberg A, Anagnostaki L, Anderson H, Idvall I, Ferno M; South Sweden Breast Cancer Group: Cell biological factors in ductal carcinoma *in situ* (DCIS) of the breast-relationship to ipsilateral local recurrence and histopathological characteristics. *Eur J Cancer* 2001;37:1514e1522.
12. Roka S, Rudas M, Taucher S, Dubsy P, Bachleitner-Hofmann T, Kandioler D, et al. High nuclear grade and negative estrogen receptor are significant risk factors for recurrence in DCIS. *Eur J Surg Oncol* 2004;30:243e247.
13. Silverstein MJ, Lagios MD, Craig PH, Waisman JR, Lewinsky BS, Colburn WJ, et al. A prognostic index for ductal carcinoma *in situ* of the breast. *Cancer* 1996;1;77(11):2267-74. DOI: 10.1002/(SICI)1097-0142(19960601)77:11<2267:AID-CNCR13>3.0.CO;2-V
14. 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 (Oxford, England)* 2015;51(12):1497-510. DOI: 10.1016/j.ejca.2015.05.008
15. Fisher B, Dignam J, Wolmark N, Mamounas E, Costantino J, Poller W, 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.
16. Cuzick J, Sestak I, Pinder SE, Ellis IO, Forsyth S, Bundrer NJ, et al. Effect of tamoxifen and radiotherapy in women with locally excised ductal carcinoma *in situ*: longterm results from the UK/ANZ DCIS trial. *Lancet Oncol* 2011;12(1):21-9.
17. Donker M, Litière S, Weutsky G, Julien J-P, Fentiman IS, Agresti R, et al. Breast-conserving treatment with or without radiotherapy in ductal carcinoma *in situ*: 15-years recurrence rates and outcome after a recurrence, from the EORTC 10853 randomized phase III trial. *J Clin Oncol* 2013;31(32):4054-9.
18. 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* 2014;32(32):3613-8.
19. Wapnir I, Dignam JJ, Fisher B, Mamounas EP, Anderson SJ, Julian TB, 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.
20. Wong JS, Chen YH, Gadd MA, Gelman R, Lester SC, Schnitt SJ, et al. Eight-year update of prospective study of wide excision alone for small lower intermediate-grade ductal carcinoma *in situ* (DCIS). *Breast Cancer Res Treat* 2014;143(2):343-50.
21. 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* 2015;33(7):709-15.
22. McCormick B, Winter KA, Woodward W, Kuerer HM, Sneige N, Rakovitch E, 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.
23. Allred DC, Anderson SJ, Paik S, Wickerham DL, Nagtegaal ID, Swain SM, 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
24. DeCensi A, Puntoni M, Guerrieri-Gonzaga A, Caviglia S, Avino F, Cortesi L, 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
25. DeCensi A, Puntoni M, Johansson H, Guerrieri-Gonzaga A, Caviglia S, Avino F, et al. Effect Modifiers of Low-Dose Tamoxifen in a Randomized Trial in Breast Noninvasive Disease. *Clin Cancer Res* 2021;27(13):3576-83. DOI: 10.1158/1078-0432.CCR-20-4213
26. Goss PE, Ingle JN, Alés-Martínez JE, Cheung AM, Chlebowski RT, Wactawski-Wende J, et al; NCIC CTG MAP.3 Study Investigators. Exemestane for breast-cancer prevention in postmenopausal women. *N Engl J Med* 2011;364(25):2381-91. DOI: 10.1056/NEJMoa1103507. Erratum in: *N Engl J Med* 2011;365(14):1361.
27. NCCN Clinical Practice Guidelines in Oncology: Breast Cancer NCCN Guidelines Version 4.2022.
28. Melisko M. A multigene assay to predict recurrence of tamoxifen-treated, node-negative breast cancer. *Women's Oncol Rev* 2005;5(1):45-7.
29. Kim C, Tang G, Pogue-Geile KL, Costantino JP, Baehner FL, Baker J, et al. Estrogen receptor (ESR1) mRNA expression and benefit from tamoxifen in the treatment and prevention of estrogen receptor-positive breast cancer. *J Clin Oncol* 2011;29(31):4160-7.
30. Habel LA, Shak S, Jacobs MK, Capra A, Alexander C, Pho M, et al. A population-based study of tumor gene expression and risk of breast cancer death among lymph node-negative patients. *Breast Cancer Res* 2006;8(3):1-15.
31. Nofech-Mozes S, Hanna W, Rakovitch E. Molecular Evaluation of Breast Ductal Carcinoma *In Situ* with Oncotype DX DCIS. *Am J Pathol* 2019;189(5):975-80. DOI: 10.1016/j.ajpath.2018.12.003
32. Hugues L, 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):5319-24.
33. 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(2):389-98.
34. Bremer T, Whitworth PW, Patel R, Savala J, Barry T, Lyle S, et al. A biological signature for breast ductal carcinoma *in situ* to predict radiotherapy benefit and assess recurrence risk. *Clin Cancer Res* 2018;24(23):5895-901.
35. 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* 2020;26(15):4054-63.

36. 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):1-8.
37. Lin CY, Mooney K, Choy W, Yang SR, Barry-Holson K, Horst K, et al. Will oncotype DX DCIS testing guide therapy? A single-institution correlation of oncotype DX DCIS results with histopathologic findings and clinical management decisions. *Mod Pathol* 2018;31(4):562-8. DOI: 10.1038/modpathol.2017.172
38. Knopfmacher A, Fox J, Lo Y, Shapiro N, Fineberg S. Correlation of histopathologic features of ductal carcinoma *in situ* of the breast with the oncotype DX DCIS score. *Mod Pathol* 2015;28(9):1167-73.
39. Komforti M, Badve SS, Harmon B, Lo Y, Fineberg S. Tumour-infiltrating lymphocytes in ductal carcinoma *in situ* (DCIS)-assessment with three different methodologies and correlation with Oncotype DX DCIS Score. *Histopathology* 2020;77(5):749-59. DOI: 10.1111/his.14181
40. Lei RY, Carter DL, Antell AG, Nowels MA, Tole SP, Bennett JP, et al. A Comparison of Predicted Ipsilateral Tumor Recurrence Risks in Patients With Ductal Carcinoma *in Situ* of the Breast After Breast-Conserving Surgery by Breast Radiation Oncologists, the Van Nuys Prognostic Index, the Memorial Sloan Kettering Cancer Center. *Adv Radiat Oncol* 2021;6(2):100607. DOI: 10.1016/j.adro.2020.10.020
41. Leonard CE, Tole SP, Turner MP, Bennett JP, Howell KT, Carter DL. Association of the 12-Gene Breast DCIS Score[®] Assay With Local Recurrence in Patients With Ductal Carcinoma *In Situ* Treated on Accelerated Partial Breast Radiotherapy Protocols. *Front Oncol* 2021;11:1-6.
42. Shumway DA, McLeod CM, Morrow M, Li Y, Kurian AW, Sabolch A, et al. Patient Experiences and Clinician Views on the Role of Radiation Therapy for Ductal Carcinoma *In Situ*. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 2018;100(5):1237-45.
43. 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(8):935-40.
44. Manders JB, Kuerer HM, Smith BD, McCluskey C, Farrar WB, Frazier TG, et al. Clinical Utility of the 12-Gene DCIS Score Assay: Impact on Radiotherapy Recommendations for Patients with Ductal Carcinoma *In Situ*. *Ann Surg Oncol* 2017;24(3):660-8.
45. Rakovitch E, Parpia S, Koch A, Grimard L, Soliman H, Stevens C, et al. DUCHESS: an evaluation of the ductal carcinoma *in situ* score for decisions on radiotherapy in patients with low/intermediate-risk DCIS. *Breast Cancer Res Treat* 2021;188(1):133-9. DOI: 10.1007/s10549-021-06187-7
46. Bhutiani N, Vuong B, Egger ME, Eldredge-Hindy H, McMasters KM, Ajkay N. Evaluating patterns of utilization of gene signature panels and impact on treatment patterns in patients with ductal carcinoma *in situ* of the breast. *Surgery (United States)* 2019;166(4):509-14.
47. Bhutiani N, Egger ME, Ajkay N, Scoggins CR, MarTin 2nd RCG, McMasters KM. Multigene Signature Panels and Breast Cancer Therapy: Patterns of Use and Impact on Clinical Decision Making. *J Am Coll Surg* 2018;226(4):406-12.
48. Kozick Z, Hashmi A, Dove J, Hunsinger M, Arora T, Wild J, et al. Disparities in compliance with the Oncotype DX breast cancer test in the United States: A National Cancer Data Base assessment. *Am J Surg* 2018;215(4):686-92.
49. 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* 2016;34(33):3963-8.
50. 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(2):2019-21.
51. Kim H, Vargo JA, Smith KJ, Beriwal S. Cost-Effectiveness Analysis of Biological Signature DCISionRT Use for DCIS Treatment. *Clin Breast Cancer* 2021;21(3):e271-8. DOI: 10.1016/j.clbc.2020.10.007
52. Knowlton CA, Jiménez RB, Moran MS. Risk Assessment in the Molecular Era. *Semin Radiat Oncol* 2022;32(3):189-97. DOI: 10.1016/j.semradonc.2022.01.005