

Patrón de recurrencia local en el carcinoma ductal *in situ* de mama según su inmunofenotipo

*Daniela Martínez Denaro,**

*Alejandra M. García,**

*Gabriela B. Candás,**

Juan Isetta, Lucas Cogorno,**

Agustina González

Zimmermann, Marcia Sigal,**

*Santiago Acevedo,**

*Diego Villalobos,**

*Agustina Bemí,**

*Héctor Daniel Vuoto,**

*Juan Luis Uriburu**

RESUMEN

Introducción

En el carcinoma intraductal o carcinoma ductal *in situ* (CDIS), la sobreexpresión del HER2 neu (HER2 neu+), alcanza un 60 a 70% de los casos y se asocia con la presencia de alto grado nuclear, comedo-necrosis y baja expresión de receptores hormonales.

La asociación entre la sobreexpresión de HER2 neu, receptor de estrógeno negativo (RE) y alta expresión de factor de proliferación Ki67 (>14%) en pacientes con CDIS tendría mayor riesgo de recurrencia local.

Objetivos

Determinar la frecuencia de sobreexpresión del factor de membrana epidérmico HER2 neu en los carcinomas ductales *in situ* de mama y su relación con la recurrencia local de la enfermedad.

*Servicio de Mastología del Hospital Británico de Buenos Aires.

Correo electrónico de contacto:
dani.martinez.denaro@gmail.com

Asimismo, determinar la relación entre la sobreexpresión del HER2 neu y la supervivencia libre de enfermedad (SLE), la supervivencia global (SG), los receptores hormonales y Ki67, y el tipo de recurrencia.

Material y método

Estudio retrospectivo que incluye pacientes con diagnóstico de CDIS de mama en el Servicio de Mastología del Hospital Británico de Buenos Aires operadas entre enero de 2006 y diciembre de 2014.

Las variables analizadas fueron la edad, el estado menopáusico, la forma de presentación, el tratamiento quirúrgico y adyuvante, el diagnóstico anátomo-patológico y la inmunohistoquímica, la supervivencia libre de enfermedad y la supervivencia global.

Resultados

Se incluyeron en el estudio 252 pacientes que cumplían con los criterios de inclusión, agrupándolas según la sobreexpresión o no del receptor de membrana HER2 neu en el resultado anátomo-patológico de la pieza operatoria.

Sobreexpresaron el receptor de membrana HER2 neu (HER2 neu+) 86 pacientes (34,1%), mientras que 166 pacientes (65,9%) fueron HER2 neu negativo (HER2 neu-).

Se observó menor número de RE negativo en el grupo HER2 neu- (8,4%) vs las pacientes del grupo HER2 neu+ (39,5%) ($p < 0,001$).

Se registraron 24 recurrencias locales (9,52%), 8 de ellas del grupo HER2 neu- (4,8%) y las 16 restantes del grupo HER2 neu+ (18,6%). Se halló una asociación estadísticamente significativa entre la recurrencia local y la sobreexpresión de HER2 neu: $p = 0,04$.

Conclusiones

Se encontró que la sobreexpresión del HER2 neu se asoció a una mayor tasa de recurrencia local del carcinoma ductal *in situ*, con una menor SLE en este grupo.

También hubo un mayor número de tumores con receptores hormonales negativos en el grupo HER2 neu+.

En cuanto a la SG, no encontramos diferencias entre ambos grupos.

Palabras clave

Carcinoma ductal *in situ*. HER2 neu. Receptores hormonales. Ki67. Recurrencia local.

SUMMARY

Introduction

The incidence of human epidermal growth factor 2 (HER2 neu) overexpression or amplification in ductal carcinoma *in situ* (DCIS) is between 60 to 70%, and is associated with the presence of high nuclear grade, comedonecrosis, and low expression of hormonal receptors.

There is a higher risk of local recurrence in patients with DCIS that overexpress HER2 neu, have negative estrogen receptor and high Ki67 (>14%).

Objectives

Identify patients diagnosed with DCIS that overexpressed HER2 neu, and its association with local recurrence.

Likewise, determine the relationship between HER2 neu amplification and disease free survival (DFS), overall survival (OS), and expression of hormonal receptors, Ki67 and the type of recurrence.

Materials and method

Retrospective study, that included patients with DCIS diagnosed and surgically treated in the Breast Service of Hospital Británico de Buenos Aires between January 2006 and December 2014.

Demographic information analyzed included age, menopausal status, type of presentation, surgery and adjuvant therapy, histopathological analysis and immunohistochemistry (IHC), DFS and OS.

Results

252 patients were included and divided in two groups according to the HER2 neu expression in the histopathologic result after surgery.

The overexpression of HER2 neu (HER2 neu positive/HER2 neu+) was found in 86 patients (34.1%) and 166 patients (65.9%) were HER2 neu negative (HER2 neu-).

In the HER2 neu- group we found less negative estrogen receptor (8.4%) than in the HER2 neu+ group (39.5%) ($p < 0.001$).

There were 24 local recurrence (9.52%): 8 were HER2 neu- (4.8%) and 16 were HER2 neu+ (18.6%). The association between local recurrence and HER2 neu overexpression was statistically significant in our analysis: $p = 0.04$.

Conclusions

The HER2 neu overexpression was related with a higher recurrence rate, less DFS.

There was also a higher number of tumors with negative estrogen receptor that overexpressed HER2 neu.

No difference was found in the OS between groups.

Key words

Ductal carcinoma *in situ*. HER2 neu. Hormonal receptor. Ki67. Local recurrence.

INTRODUCCIÓN

El carcinoma intraductal o carcinoma ductal *in situ* (CDIS) de la mama es considerado una lesión precursora no obligada;¹ es la proliferación de células epiteliales neoplásicas limitada a la membrana basal de los conductos mamarios, sin capacidad de invasión del estroma que los rodea.

En los últimos años, el diagnóstico temprano del carcinoma de mama ha aumentado, constituyendo la incidencia del carcinoma intraductal alrededor del 20 al 25% del total de los diagnósticos de carcinoma de mama.² En el Servicio de Mastología del Hospital Británico de Buenos Aires, la incidencia anual de CDIS es aproximadamente del 12 al 15%.

Actualmente, en conjunto con el diagnóstico anatómo-patológico de CDIS, se realiza inmunohistoquímica para receptores de estrógeno (RE) y progesterona (RP), para evaluar su tratamiento adyuvante, y no se realiza de rutina inmunohistoquímica para factor de proliferación Ki67 ni receptor de membrana de crecimiento epidérmico (HER2 neu).³ En estudios previos, se ha registrado que la expresión del receptor de estrógeno en el CDIS es de 62 al 76%, muy similar a la observada en el carcinoma invasor de mama.⁴

En el carcinoma ductal invasor, la amplificación del receptor de membrana de crecimiento epidérmico (HER2 neu) es del 15 al 20% y se asocia a mal pronóstico.^{2, 5} En el CDIS, esta sobreexpresión del HER2 neu alcanza un 60 a 70% y se asocia con la presencia de alto grado nuclear, comedo-necrosis y baja expresión de receptores hormonales.^{2, 6, 7}

A pesar de que las guías y consensos de diagnóstico y tratamiento del CDIS no recomiendan el estudio del HER2 neu en la pieza quirúrgica,³ recientemente se ha planteado la controversia de su posible relación con la recurrencia local.^{2, 7-13}

La recurrencia local (RL) del CDIS continúa siendo un desafío a pesar de su excelente pronóstico. Numerosos autores han demostrado que, tras la cirugía conservadora de la mama y radioterapia (RT), la RL se presenta aproximadamente en el 5 al 10% de las pacientes a 10 años; y en la mitad de ellas lo hace como carcinoma ductal invasor (CDI).^{2, 4, 10, 11, 14}

Entre los factores de riesgo clásicos de RL se encuentran: márgenes quirúrgicos comprometidos, grado nuclear, tamaño tumoral, edad de la paciente, tipo de cirugía y tratamiento adyuvante realizado.^{6, 7, 14, 15, 16}

Diversos autores sugieren que la sobreexpresión de HER2 neu constituiría un factor de riesgo independiente para la recidiva local en las pacientes con diagnóstico de CDIS.^{2, 17} Otros describen que la asociación entre la sobreexpresión de HER2 neu, receptor de estrógeno negativo y alta expresión de factor de proliferación Ki67 (>14%) en pacientes con CDIS presenta mayor riesgo de RL.⁷

OBJETIVOS

El objetivo principal de este trabajo fue determinar la frecuencia de sobreexpresión del factor de membrana epidérmico HER2 neu en los carcinomas ductales *in situ* de mama y su relación con la recurrencia local de la enfermedad.

En forma secundaria, se analizó la relación de la sobreexpresión del HER2 neu con la expresión de receptores hormonales (estrógeno y progesterona), el tipo de recurrencia (*in situ* o invasora), la supervivencia libre de enfermedad (SLE) y la supervivencia global (SG).

MATERIAL Y MÉTODO

Se realizó un estudio retrospectivo aprobado por el Comité de revisión institucional del Hospital Británico de Buenos Aires.

Se incluyeron mujeres con diagnóstico de CDIS de mama operadas en el Servicio de Mastología entre enero de 2006 y diciembre de 2014. Se excluyeron aquellas pacientes que en la anatomía patológica final presentaban microinvasión, Enfermedad de Paget, carcinoma lobulillar *in situ*, carcinoma infiltrante sincrónico y diagnóstico previo de carcinoma invasor tanto IPSI como contralateral, así como las pacientes perdidas durante el seguimiento.

Se analizaron las siguientes variables: edad, estado menopáusico, forma de presentación, modalidad diagnóstica, tratamiento quirúrgico, radioterapia y/u hormonoterapia, diagnóstico anátomo-patológico, tamaño tumoral, grado nuclear, márgenes, receptores de estrógeno y progesterona, valor de Ki67 y amplificación de HER2 neu.

Según la anatomía patológica de las piezas quirúrgicas, se registró el tamaño tumoral (expresado en centímetros), el grado nuclear (1, 2 o 3), los márgenes quirúrgicos (expresados en milímetros) considerándose como libre o aceptable al margen mayor a 1 mm –criterio basado en el Consenso Nacional Inter-Sociedades sobre Cáncer de Mama: “Pautas para el Manejo del Carcinoma Ductal *in situ* de Mama”.³

Se consideró como valor positivo de RE y RP al mayor o igual a 1%. Con respecto al valor de Ki 67, el punto de corte fue 14%, registrándose como bajo a aquel menor o igual a 14% y alto a aquel mayor a 14%. En cuanto al resultado de HER2 neu, se consideró como negativo al valor 0 (ausencia de tinción de membrana citoplasmática), 1+ (tinción débil y parcial menor a 10% de las membranas), indefinido a 2+ (tinción débil y parcial mayor a 10% de las membranas) y positivo al valor de 3+ (tinción intensa y completa en más del 10% de las membranas citoplasmáticas). A los resultados indefinidos o 2+ se les realizó método de FISH para categorizarlos como positivos o negativos, solo en el contexto del presente trabajo.

Se calculó la supervivencia libre de enfermedad desde la cirugía hasta el momento del diagnóstico de recurrencia local o última consulta, y para la supervivencia global se utilizó desde la fecha quirúrgica hasta la fecha de última consulta; estas dos variables fueron registradas en meses.

En cuanto a la recurrencia local, se tuvo en cuenta: el tiempo de aparición de la misma registrado en meses; el tipo histológico de la recidiva (CDIS o CDI); la correlación de la tasa de recurrencia según el tumor primario hubiera sido HER2 neu positivo o negativo; el tratamiento quirúrgico y el adyuvante.

Análisis estadístico

Se describieron las variables como media y desvío estándar en el caso de las variables de distribución gaussiana y como mediana e intervalo intercuartilo (25-75%) para aquellas variables de distribución no normal.

Los grupos se compararon utilizando los test de Mann Whitney y Fisher, y se realizaron curvas de sobrevida de Kaplan Meier.

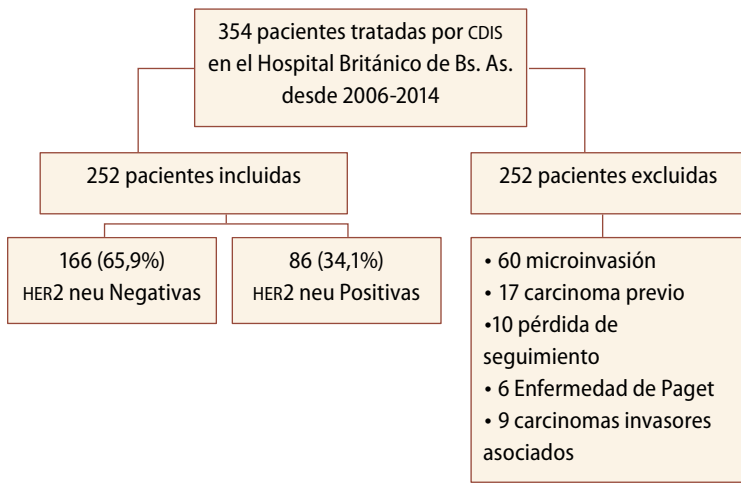
Se utilizó el software Graph Pad Prism 7.04 para el análisis.

RESULTADOS

En el período comprendido entre enero de 2006 y diciembre de 2014, se intervinieron quirúrgicamente con diagnóstico de CDIS a 354 mujeres en el Servicio de Mastología del Hospital Británico de Buenos Aires. (Figura 1)

Se incluyeron en el estudio 252 pacientes que cumplían con los criterios de inclusión, las cuales presentaron una edad media al momento de la cirugía de $55,87 \pm 11,75$ años (rango de 32-95 años).

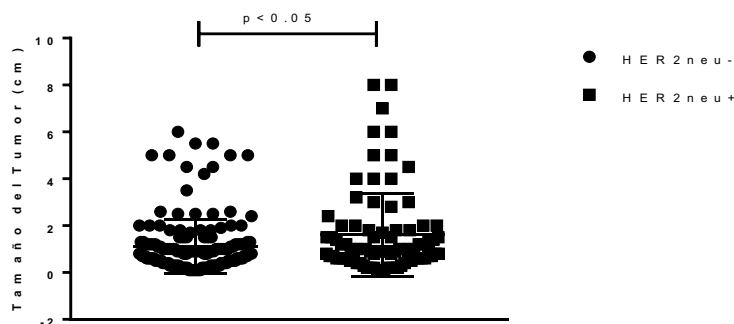
Figura 1. Pacientes analizadas



Con el propósito de describir la asociación entre la sobreexpresión del HER2 neu y la recurrencia local de pacientes tratadas por CDIS, las pacientes se agruparon según la sobreexpresión o no del receptor de membrana HER2 neu en el resultado anatómo-patológico de la pieza operatoria: sobreexpresaron el receptor de membrana HER2 neu (HER2 neu+) 86 pacientes (34,1%) y fueron HER2 neu negativo (HER2 neu-) 166 pacientes (65,9%)

No se encontraron diferencias estadísticamente significativas entre ambos grupos al analizar edad, estado menopáusico, diagnóstico imagenológico, tipo de cirugía ni márgenes. (Tabla I)

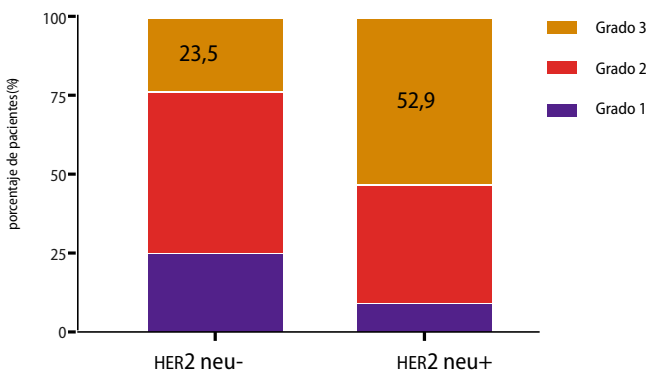
Figura 2. Tamaño tumoral (en centímetros) según expresión de HER2 neu



Se observó un tamaño tumoral significativamente mayor en las pacientes HER2 neu+ (1,6 cm) comparado con el grupo HER2 neu- (1,1cm), con una $p=0,03$. (Figura 2)

Los tumores HER2 neu- presentaron en su mayoría grado nuclear bajo o intermedio (GN1 y GN2) en comparación con el grupo HER2 neu+ (GN1 25,3% vs 9,3%, $p=0,03$; GN2 51,2% vs 38,4%, $p=0,05$). Se encontró mayor incidencia de tumores grado nuclear alto (GN3) en las pacientes con sobreexpresión del HER2 neu: 45 pacientes (52,3%) vs 39 pacientes (23,5%) en el grupo HER2 neu-, diferencia que resulta estadísticamente significativa ($p<0,001$). (Figura 3)

Figura 3. Distribución de grado nuclear en porcentaje según expresión de HER2 neu



Se observó menor número de RE negativo en el grupo HER2 neu- (8,4%) vs las pacientes del grupo HER2 neu+ (39,5%) ($p<0,001$).

En cuanto a los receptores de progesterona (RP), también se encontró una mayor presencia de receptores negativos en el grupo HER2 neu+ (43%) en comparación con las pacientes HER2 neu- (13,9%) ($p<0,001$). (Tabla I)

El valor absoluto del índice de proliferación Ki67 fue mayor en pacientes HER2 neu+ en comparación con las HER2 neu- ($16,1 \pm 10,0$ vs $10,9 \pm 7,7$ respectivamente; $p<0,001$). Más aún,

Tabla I. Características de las pacientes

Variable	HER2-	HER2+	p
Pacientes (n)	166 (65,9%)	86 (34,1%)	
Edad al diagnóstico (años)	56,4 ± 12,1	54,8 ± 11,1	0,4
Tamaño tumoral	1,1	1,6	0,03
Margen (mm)	6,4	7,7	0,27
Estatus menopáusico			
Pre-menopáusicas	55 (33,1%)	29 (34%)	0,92
Post-menopáusicas	111 (66,9%)	57 (66%)	
Receptor de Estrógeno			
Negativo	14 (8,4%)	34 (39,5%)	<0,001
Positivo	152 (91,6%)	52 (60,4%)	
Receptor de Progesterona			
Negativo	23 (13,9%)	37 (43%)	<0,001
Positivo	143 (86,1%)	49 (57%)	
Ki67			
Ki67 >14%	37 (22,3%)	39 (45,3%)	< 0,001
Ki67 <14%	129 (77,7%)	47 (54,7%)	
Valor de Ki67	10,9 ± 7,7	16,1 ± 10,0	<0,001
Grado Nuclear			
GN1	42 (25,3%)	8 (9,3%)	0,03
GN2	85 (51,2%)	33 (38,4%)	0,05
GN3	39 (23,5%)	45 (52,3%)	<0,001
Diagnóstico Imagenológico			
Microcalcificaciones	138 (83,1%)	77 (89,5%)	0,19
Otras formas de presentación	28 (16,9%)	9 (10,5%)	
Tipo de Cirugía			
Mastectomía	25 (15,1%)	16 (18,6%)	0,48
Cirugía Conservadora	141 (84,9%)	70 (81,4%)	
Radioterapia			
No	1 (0,7%)	2 (1,9%)	0,25
Sí	140 (99,3%)	68 (98,1%)	
Hormonoterapia			
No	19 (11,5%)	33 (38,4%)	<0,001
Sí	147 (88,5%)	53 (61,6%)	

Referencias: n: número de pacientes; cm: centímetros; mm: milímetros;
%: porcentaje; GN: Grado Nuclear.

considerando 14 como valor de corte de Ki67, 22,3% de las HER2 neu- tuvieron un índice de proliferación alto *versus* 45,3% de las pacientes HER2 neu+, diferencia que resulta estadísticamente significativa ($p < 0,001$). (Tabla I)

Los tratamientos adyuvantes indicados en estas pacientes fueron radioterapia (RT) y hormonoterapia (HT). Se realizó RT luego de cirugía conservadora en 140 (99,3%) pacientes HER2 neu- y en 68 (98,1%) pacientes HER2 neu+, no siendo esta diferencia estadísticamente significativa ($p = 0,25$). Realizaron HT adyuvante 147 pacientes (88,5%) del grupo HER2 neu- y 53 (61,6%) de las HER2 neu+, diferencia que resultó estadísticamente significativa ($p < 0,001$). (Tabla I)

La mediana de seguimiento para el total de la población estudiada fue de 61 meses (5,08 años).

Se observó que 24 pacientes (9,52%) del total de la población estudiada presentaron recurrencia local (RL). Del grupo de pacientes HER2 neu-, recidivaron 8 pacientes (4,8%), y del grupo HER2 neu+, 16 (18,6%) presentaron recidiva. Se halló una asociación estadísticamente significativa entre la sobreexpresión de HER2 neu y la recurrencia local: $p = 0,04$. (Figura 4)

Figura 4. Recidivas locales de acuerdo con la sobreexpresión del HER2 neu

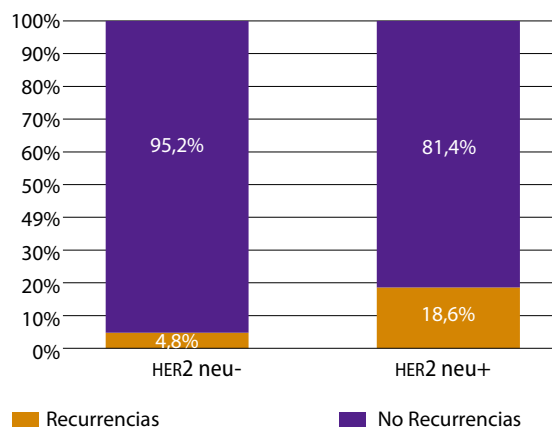
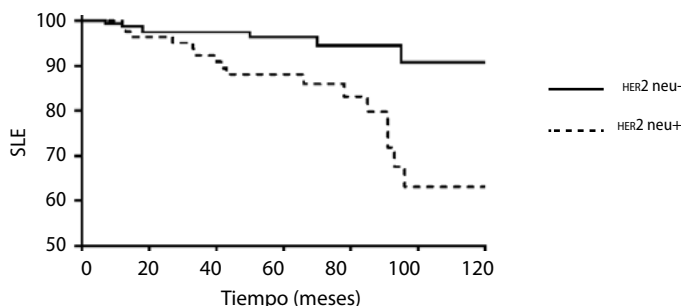


Figura 5. A. Supervivencia libre de enfermedad (SLE) según expresión de HER2 neu



La SLE fue mayor en las pacientes HER2 neu- comparada con el grupo de las pacientes HER2 neu+, con una diferencia estadísticamente significativa ($p < 0,001$) (Figura 5.A).

La SG a 5 años fue del 98,8% para ambos grupos; hubo dos óbitos (1,2%) en las pacientes HER2 neu- y uno (1,2%) en el grupo HER2 neu+, sin encontrar diferencias estadísticamente significativas, de acuerdo con lo evidenciado en las curvas de Kaplan Meier (Figura 5.B). Entre las pacientes que presentaron RL, la SG para el grupo HER2 neu+ fue del 100% y para las HER2 neu- del 87,5%, sin diferencia significativa.

De las 24 recidivas locales observadas, 17 (70,8%) fueron como CDIS. Del análisis de ellas surge que, de las 8 recidivas locales que se presentaron en el grupo HER2 neu-, 6 pacientes recurrieron como CDIS (75%) y 2 (25%) como CDI; y de las 16 que recidivaron en el grupo HER2 neu+, 11 (68,8%) lo hicieron como CDIS y 5 (31,2%) como invasor. No se encontraron diferencias estadísticamente significativas entre ambos grupos ($p = 0,9$). (Figura 6)

Figura 5. B. Supervivencia global (SG) según expresión de HER2 neu

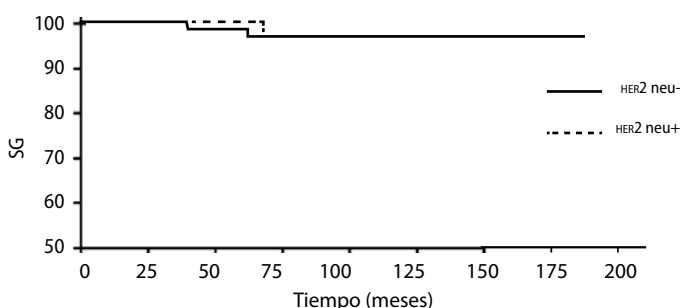
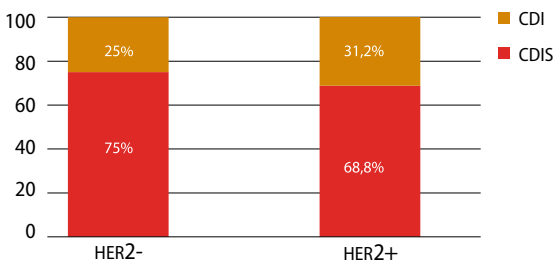
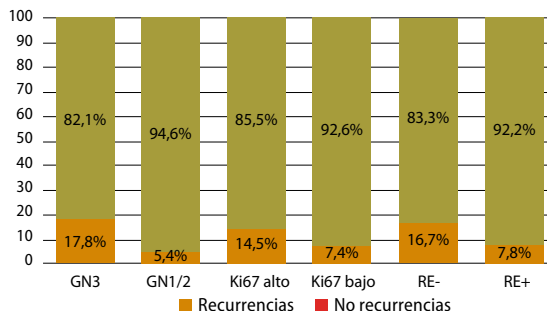


Figura 6. Tipo histológico de la recurrencia local según expresión de HER2 neu



Referencias: CDI: carcinoma ductal infiltrante; CDIS: carcinoma ductal *in situ*.

Figura 7. Recidivas locales del total de la población estudiada

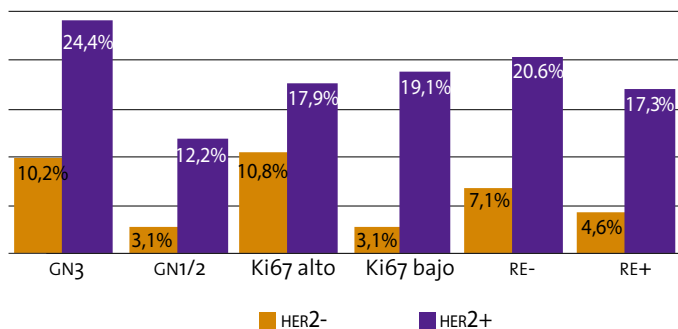


Referencias: GN: grado nuclear; RE: Receptores estrogénicos.

Se realizó un análisis del total de las pacientes estudiadas en cuanto al GN, Ki67 y RE para evaluar las recidivas locales. Se encontró que recidivó el 17,8% de las pacientes GN3 comparado con el 5,4% de las pacientes GN2/1, siendo esta diferencia estadísticamente significativa ($p = 0,003$). En las pacientes con Ki67 alto, se evidenció un 14,5% de recidivas vs el 7,4% de las pacientes con Ki67 bajo; sin embargo, esta diferencia no fue significativa ($p = 0,1$). Por otra parte, se observó un 16,7% de recidivas en las pacientes RE negativos comparadas con un 7,8% de recidivas en las pacientes RE positivos, no siendo significativa esta diferencia ($p = 0,09$). (Figura 7)

Se evaluó cada uno de los tres factores previamente descriptos de acuerdo con la presencia o ausencia de expresión de HER2 neu. Se observó que en todos los subgrupos estudiados se encontraba mayor recidiva en aquellos que sobreexpresaban el HER2 neu: en el grupo de las pacientes HER2 neu- y GN3 recidivó un 10,2% versus el 24,4% de las pacientes HER2 neu+ y GN3 ($p = 0,15$); en el grupo de las pacientes HER2 neu- y GN2/1 recurrió un 3,1% versus un 12,2% de aquellas HER2 neu+ y GN2/1 ($p = 0,04$). (Figura 8)

Figura 8. Recidivas locales analizando los subgrupos de acuerdo con la sobreexpresión del HER2 neu



Referencias: GN: grado nuclear; RE: Receptores estrogénicos.

En el grupo de pacientes HER2 neu- y Ki67 alto, recidivó el 10,8% comparado con el 17,9% de las pacientes HER2 neu+ y Ki67 alto ($p=0,5$). De las pacientes HER2 neu- y Ki67 bajo, recurrió el 3,1% versus el 19,1% de aquellas HER2 neu+ y Ki67 bajo ($p=0,001$). (Figura 8)

Se observó que recidivó el 7,1% de las pacientes HER2 neu- y RE negativos, comparado con el 20,6% de aquellas HER2 neu+ y RE negativos ($p=0,4$). Y de aquellas pacientes HER2 neu- y RE positivos, recurrió un 4,6% versus el 17,3% de aquellas HER2 neu+ y RE positivos ($p=0,006$). (Figura 8)

DISCUSIÓN

El receptor de membrana epidérmico, HER2 neu se considera un factor de mal pronóstico en el carcinoma invasor de mama.^{11, 18} Su sobreexpresión es más frecuente en el CDIS que en el carcinoma invasor; en la literatura se encuentran reportados valores de 46-80%,^{18, 19} y ha despertado interés su asociación con la recurrencia local y posterior evolución a carcinoma invasor.

El primer reporte de sobreexpresión de HER2 neu en CDIS fue realizado por van de Vijver *et al.* (1988), y se lo asoció con la variante comedo-carcinoma. Algunos otros grupos, como Allred *et al.* en 1992²⁰ y Ross y Fletcher en 1998, encontraron una asociación de la sobreexpresión del HER2 neu y el alto grado nuclear con el tipo comedo en un 56 al 77%.²¹

Al igual que en el estudio de Provenzano *et al.* (2003),¹⁹ en donde se reporta una incidencia de HER2 neu+ del 32% en el CDIS, en nuestra casuística se encontró un 34,1% de sobreexpresión de HER2 neu.

Algunos autores describen una relación entre la sobreexpresión del HER2 neu y la edad de la paciente y el estatus menopáusico.^{2, 6, 7, 18} En nuestro estudio, no se hallaron diferencias estadísticamente significativas entre la expresión del receptor HER2 neu y la edad al momento del diagnóstico, o el estado pre o postmenopáusico de las pacientes.

En nuestro análisis encontramos que las pacientes del grupo HER2 neu+ presentaron mayor tamaño tumoral, lo que coincide con los datos publicados por otros autores.^{1, 6, 7}

Con respecto al grado nuclear, en el grupo HER2 neu- predominaron las lesiones de grado bajo e intermedio, en tanto que el grupo HER2 neu+ pre-

sentó lesiones de mayor grado nuclear. Esto se condice con el estudio realizado por el Hospital Italiano de Mendoza²² y con otros.^{2, 7, 21, 23, 24}

Diversos autores afirman que en el CDIS el estatus del receptor HER2 neu está inversamente relacionado con la expresión de RE;^{2, 7, 17} esto coincide con nuestra casuística, donde encontramos mayor número de tumores con receptores de estrógeno negativos en el grupo de pacientes con HER2 neu+.

En el análisis del índice de proliferación Ki67, se ha descripto la asociación entre los tumores CDIS HER2 neu+ y el valor elevado de Ki67.^{2, 11, 20, 25} Curigliano *et al.*, en su estudio de CDIS publicado en 2015,² reportaron que casi un 90% de los tumores CDIS con Ki67>14% sobreexpresaban el HER2 neu.² Lazzeroni *et al.*, en el año 2013,¹⁶ determinaron la utilidad del Ki67 como biomarcador pronóstico del CDIS. En nuestro trabajo, al igual que en la literatura, se halló mayor incidencia de Ki67 alto (>14%) en el grupo HER2 neu+.

Está descripto que alrededor del 50% de los CDIS recidivan como carcinoma ductal invasor.^{2, 4, 6, 7, 25, 26} Entre las publicaciones nacionales, encontramos la del Hospital Alemán,²⁷ en la que se registró mayor recurrencia como CDI (63,5%) en comparación con CDIS (36,4%), y el estudio del Hospital Italiano de Buenos Aires,²⁸ que refiere 53,3% de recurrencia como CDIS y 46,7% como CDI. En la presente serie del Hospital Británico de Buenos Aires, observamos una tasa de recidiva local del 9,52%, y 70,8% de dichas recidivas fue como CDIS.

Algunos estudios consideran al HER2 neu+ en el CDIS como factor pronóstico para predecir la recurrencia como CDIS y no como carcinoma invasor.³⁰⁻³³ Esto coincide con los hallazgos de nuestro trabajo, donde hubo mayor recurrencia local como CDIS en ambos grupos estudiados (75% de las recidivas en las pacientes HER2 neu- versus 68,8% en las HER2 neu+) (p=0,9).

En uno de los mayores estudios de cohorte que evaluó recurrencia de CDIS en asociación con la inmunohistoquímica, realizado por Kerlikowske *et al.* en 2010,²⁹ los autores concluyeron que las pacientes con CDIS RE-/HER2 neu+ /Ki67>10% tenían mayor riesgo de recurrencia.^{17, 30, 31} En el estudio multivariado realizado por Mustafa *et al.* en 2017,²⁵ se encontró una asociación entre la recurrencia local y el CDIS HER2 neu+. En nuestro análisis se encontró mayor incidencia de recurrencia local en pacientes HER2 neu+: 18,6% versus 4,8% en las pacientes HER2 neu-, diferencia estadísticamente significativo con una p=0,04. La SLE fue mayor en las pacientes del grupo HER2 neu-, indicando mayor riesgo de un segundo evento local en aquellas pacientes HER2 neu+.

En estudios randomizados y metaanálisis se comprobó que el grado nuclear es un factor predictivo de recurrencia local.^{4, 17, 26} De acuerdo con nuestros hallazgos, si bien se encontró mayor RL en el grupo de pacientes

HER2 neu+ con grado nuclear alto en comparación con las pacientes HER2 neu-, esta diferencia no fue significativa.

Rakovitch *et al.* encontraron que la sobreexpresión de HER2 neu y un Ki67 elevado se asocia a un riesgo aumentado de recurrencia local como CDIS, independiente del grado nuclear y la edad de la paciente.³⁰ Teniendo en cuenta el valor de Ki67 alto (>14%), algunos autores refieren que fue un predictor independiente en la recurrencia del CDIS como carcinoma invasor.^{2, 4, 7, 17, 20} Autores como Di Cesare *et al.*, en un estudio de 2016,⁷ enfatizan que a mayor valor de Ki67, mayor velocidad de replicación de las células tumorales y peor pronóstico, lo cual se traduce en un mayor riesgo de recurrencia local. Esta asociación entre CDIS, HER2 neu+ con Ki67 elevado y mayor incidencia de recurrencia local también se describe en otras publicaciones, como la de Curigliano *et al.* (2015),² Kerlikowske *et al.* (2010),²⁹ y Lazzeroni *et al.* (2013).¹⁶ En nuestro trabajo, no pudimos realizar un estudio multivariado para encontrar dicha asociación debido al bajo número de casos registrados de recurrencia local. Analizamos la RL en ambos grupos en relación con el Ki67 mayor a 14%. Encontramos un mayor número de recidivas locales en las pacientes HER2 neu+ con Ki67 alto comparado con las pacientes HER2 neu- y Ki67 alto; sin embargo, este hallazgo no resultó estadísticamente significativo.

En nuestro análisis, la SG a 5 años fue del 98,8% para ambos grupos, sin diferencia significativa. Este hallazgo es similar al publicado por el Hospital Italiano de Buenos Aires en su estudio, en el que fue del 99%,²⁸ y al publicado por Saraga *et al.*, en el que dicha SG fue del 98,6%.²⁶

Actualmente está en desarrollo un estudio Fase III, el NSABP B-43, prospectivo, randomizado, multicéntrico, que incluye pacientes con CDIS HER2 neu+, con presencia o ausencia de expresión de receptores de estrógeno, y evalúa, como alternativa de tratamiento, dos dosis de trastuzumab concurrentes con la RT adyuvante para aquellas pacientes HER2 neu+ con receptores hormonales negativos. Los resultados preliminares se publicaron en octubre 2013; en ellos no se reportó mayor toxicidad ni muerte en la rama de 713 con trastuzumab de las 1.428 que ingresaron al protocolo.¹²

En el Servicio de Mastología del Hospital Británico de Buenos Aires, aunque encontramos que la sobreexpresión del HER2 neu está asociada con la evolución y la recurrencia local del CDIS, actualmente no basamos la conducta terapéutica de acuerdo con el resultado del HER2 neu, y quizás en un futuro se podrán categorizar estas pacientes como de alto riesgo, al igual que en el carcinoma infiltrante.

CONCLUSIONES

Se encontró que la sobreexpresión del receptor de membrana epidérmico HER2 neu se asoció a una mayor tasa de recurrencia local del carcinoma ductal *in situ*.

Se observó mayor número de tumores con receptores hormonales negativos en el grupo HER2 neu+.

No hubo diferencias en la histología de la recidiva local de acuerdo con la expresión del HER2 neu.

Se evidenció un 70,8% de recidivas como CDIS y un 29,2% como CDI en el total de los carcinomas *in situ* estudiados. Por otro lado, hubo mayor número de recurrencias locales en los tumores GN3.

La SLE fue menor para el grupo de pacientes HER2 neu+. En cuanto a la SG, no se hallaron diferencias entre ambos grupos.

REFERENCIAS

1. Doebar S, Van den Broek E, Koppert L *et al.* Extent of ductal carcinoma *in situ* according to breast cancer subtypes: a population-based cohort study. *Breast Cancer Res Treat* 2016; 158: 179-187.
2. Curigliano G, Disalvatore D, Esposito A *et al.* Risk of subsequent *in situ* and invasive breast cancer in human epidermal growth factor receptor 2-positive ductal carcinoma *in situ*. *Annals of Oncology* 2015; 26: 682-687.
3. Consenso Nacional Inter-Sociedades sobre Cáncer de Mama: Pautas para el Manejo del Carcinoma Ductal *in situ* de Mama. Academia Nacional de Medicina, Buenos Aires, 2004.
4. Gorringer K, Fox S. Ductal Carcinoma *In Situ* Biology, Biomarkers, and Diagnosis. *Frontiers in Oncology* 2017; 248 (7): 1-14.
5. Ellsworth R, Ellsworth D, Love B *et al.* Correlation of levels and patterns of genomic instability with histological grading of DCIS. *Annals of Surgical Oncology* 2007; 14 (11): 3070-3077.
6. García M, Cusido MT, Fabregas R *et al.* Carcinoma *in situ* de mama: análisis de los casos y evaluación de las recidivas en nuestro centro, 1999-2012. *Revista Senología y Patología Mamaria* 2016; 29 (3): 106-112.
7. Di Cesare P, Pavese L, Villani L *et al.* The Relationships between HER2 Overexpression and DCIS. Characteristics. *The Breast Journal* 2016; 23 (3): 307-314.
8. Kanbayashi C, Iwata H. Current approach and future perspective for ductal carcinoma *in situ* of the breast. *Japanese Journal of Clinical Oncology* 2017; 1-7.
9. Meattini I, Saieva C, Bastiani P *et al.* Impact of hormonal status on outcome of ductal carcinoma *in situ* treated with breast-conserving surgery plus radiotherapy: Long-term experience from two large-institutional series. *The Breast* 2017; 33: 139-144.
10. Latta EK, Tjan S, Parkes RK, O'Malley FP. The role of HER2/neu overexpression/amplification in the progression of ductal carcinoma *in situ* to invasive carcinoma of the breast. *The United States and Canadian Academy of Pathology Inc.* 2002; 15 (12): 1318-1325.
11. Borgquist S, Zhou W, Jirstrom K *et al.* The prognostic role of HER2 expression in ductal breast carcinoma *in situ* (DCIS); a population-based cohort study. *BMC Cancer* 2015; 15 (1): 468-478.
12. Siziopikou KP, Anderson SJ, Cobleigh MA *et al.* Preliminary results of centralized HER2 testing in ductal carcinoma *in situ* (DCIS): NSABP B-43. *Breast Cancer Res Treat* 2013; 142: 415-421.
13. Zhou W, Jirstrom K, Johansson C *et al.* Long-term survival of women with basal-like ductal carcinoma *in situ* of the breast: a population-based cohort study. *BMC Cancer* 2010; 10: 653-661.

14. Van Zee K, Liberman L, Samli B *et al.* Long term follow-up of women with ductal carcinoma *in situ* treated with breast-conserving surgery. *American Cancer Society*, 1999.
15. Bleicher RJ. Ductal Carcinoma *in situ*. *Surg Clin N Am* 2013; 93: 393-410.
16. Lazzeroni M, Guerrieri-Gonzaga A, Botteri E *et al.* Tailoring treatment for ductal intraepithelial neoplasia of the breast according to Ki-67 and molecular phenotype. *British Journal of Cancer* 2013; 108: 1593-1601.
17. Williams K, Barnes N, Cramer A *et al.* Molecular phenotypes of DCIS predict overall and invasive recurrence. *Annals of Oncology* 2015; 26: 1019-1025.
18. Duggal S, Robin J, Julian TB. Ductal carcinoma *in situ*: an overview. *Expert Rev anticancer Ther* 2013; 13 (8): 955-962.
19. Provenzano E, Hopper JL, Giles GG, Marr G, Venter DJ, Armes JE. Biological markers that predict clinical recurrence in ductal carcinoma *in situ* of the breast. *European Journal of Cancer* 2003; 39: 622-630.
20. Allred D, Clark G, Molina R *et al.* Overexpression of HER2 / neu and Its Relationship With Other Prognostic Factors Change During the Progression of *In Situ* to Invasive Breast Cancer. *Human Pathology* 1992; 23 (9): 974-979.
21. Menard S, Fortis S, Castiglioni F, Agresti R, Balsari A. HER2 as a prognostic factor in breast cancer. *Oncology* 2001; 61 (2): 67-72.
22. Orozco J, Gago F, Ciocca D. Análisis Comparativo del Perfil Inmunohistoquímico del Carcinoma Ductal *In Situ* con el Carcinoma Ductal Invasivo. *Revista Argentina de Mastología* 2013; 32 (115): 139-147.
23. Mitchell K, Kuerer H. Ductal Carcinoma *In Situ*: Treatment Update and Current Trends. *Curr Oncol Rep* 2015; 17: 481-6.
24. Claus EB, Chu P, Howe C. Pathologic Findings in DCIS in the Breast: Morphologic Features, Angiogenesis, HER-2/ neu and Hormone Receptors. *Experimental and Molecular Pathology* 2001; 70: 303-316.
25. Mustafa R, DeStefano L, Bahng J. Evaluating the Risk of Upstaging HER2 -Positive DCIS to Invasive Breast Cancer. *Ann Surg Oncol* 2017; 24 (10): 2999-3003.
26. Sagara Y, Mallory M, Wong S. Survival Benefit of Breast Surgery for Low-Grade Ductal Carcinoma *In Situ*. A Population-Based Cohort Study. *JAMA Surg* 2015; 150 (8): 739-745.
27. Bianchi F, Ramilo T, Camargo A. Análisis Retrospectivo en Carcinoma Ductal *In Situ*. Experiencia en 11 años. *Revista Argentina de Mastología* 2018; 36 (134): 80-94.
28. Allemand C, Lorusso C, Orti Roberto, *et al.* Carcinoma Ductal *In situ*: Experiencia del SGHI de Buenos Aires. *Revista Argentina de Mastología* 2011; 30 (107): 126-140.
29. Kerlikowske K, Molinaro AM, Gauthier ML *et al.* Biomarker expression and risk of subsequent tumors after initial ductal carcinoma *in situ* diagnosis. *J Natl Cancer Inst* 2010; 102: 627-637.
30. Rakovitch E, Nofech-Mozes S, Hanna W. HER2/neu and Ki-67 expression predict non-invasive recurrence following breast-conserving therapy for ductal carcinoma *in situ*. *British Journal of Cancer* 2012; 106: 1160-1165.
31. Han K, Nofech-Mozes S, Narod S *et al.* Expression of HER2 neu in ductal carcinoma *in situ* is associated with local recurrence. *Clinical Oncology* 2012; 24: 183-189.
32. Forbes JF, Sestak I, Howell A *et al.* Anastrozole versus tamoxifen for the prevention of locoregional and contralateral breast cancer in postmenopausal women with locally excised ductal carcinoma *in situ* (IBIS-II DCIS): a double-blind, randomized controlled trial. *Lancet* 2016; 387: 866-873.
33. Roses R, Paulson E, Sharma A. HER-2/neu Overexpression as a Predictor for the Transition from *In situ* to Invasive Breast Cancer. *Cancer Epidemiology Biomarkers Prev* 2009; 18 (5): 1386-1389.

DEBATE

Dr. Bustos: Muy bien, doctora, muy prolijo el trabajo. ¿Alguien quiere formular alguna pregunta?

Dr. Bernardello: Dado los resultados del trabajo y lo que significa tener un HER2 neu positivo ahora que todos los diagnósticos son previos prácticamente por biopsia percutánea, ¿qué relación sacan a futuro en cuanto a tratamiento local de estas lesiones cuando tienen el factor adverso del HER2 neu positivo? En otras palabras, ¿no habría que orientar un poco más en esos casos a la mastectomía con reconstrucción en lugar de insistir con tratamiento conservador, dado el número de recidivas que es alto, más del doble que el grupo control?

Dra. Martínez Denaro: Gracias, doctor, por su observación y su pregunta. La realidad es que no hay guías ni consensos que avalen la realización del HER2 neu en las piezas quirúrgicas ni en las punciones del carcinoma ductal *in situ*; por ende, no se toma conducta al respecto. Están por salir nuevos trabajos. Hay uno del NSABP que está estudiando las pacientes HER2 neu positivas en el carcinoma ductal *in situ* y las trata en el postoperatorio inmediato con trastuzumab dos dosis; y están viendo cuánta recurrencia local tienen en esas pacientes. Se vio que no tienen mayor riesgo de cardiopatías ni complicaciones, pero todavía no hay datos concretos como para tomar una conducta al respecto.

Dr. Billinghamurst: No es *gold standard* teóricamente pedir el HER2 en los análisis simplemente con fines de estudios como este. ¿Justifica pedirlo –siendo que lo pedimos por ejemplo, porque nos cubren– porque podríamos hacer algo distinto, o deberíamos empezar a pedirlo para estar más alerta en el seguimiento –igual el pronóstico es bueno, 98,8%?

Dra. Martínez Denaro: Muchas gracias. A los fines del trabajo de investigación, nosotros utiliza-

mos este período de tiempo en que teníamos que a estas pacientes se les había realizado el HER2 neu. Habitualmente hoy no se les hace HER2 neu a las pacientes operadas en el Hospital Británico porque no hay nada que los avale. En un futuro no tan lejano, cuando aparezcan los resultados de estos trabajos, quizá podríamos empezar a tomar conductas con respecto al carcinoma ductal *in situ* y al HER2 neu positivo.

Dra. Frahm: Las determinaciones fueron hechas con la cirugía; cada una de las determinaciones que ustedes tomaron para este trabajo fue realizada y tomada de la base de datos. Ocurre que, a lo largo de estos años, hubo cambios en la manera de informar el HER2. Hay guías que se han modificado, y algunos casos que, en su momento, se consideraron como negativos, hoy por hoy, serían positivos. Esas son sutilezas. El otro tema es que, a veces, para tomar estos trabajos que son a lo largo de muchos años, todas estas variables influyen, porque hoy también hay diferentes guías para evaluarlos y hay diferentes anticuerpos para realizarlos. Con respecto al Ki-67, se estandarizó un valor de corte; se utilizaron los valores que ustedes tenían en el archivo. Pero en eso también hay variabilidad. Entonces, estos son todos factores que pueden ser tomados en cuenta como factores pronósticos pero no terapéuticos, por cuanto no tenemos ninguna guía que nos avale y que haga que uno lo pueda solicitar de rutina. No sé si evaluaron o consideraron evaluar el infiltrado linfoide, los TILs periféricos a los carcinomas *in situ*, que eso sí está bastante descrito: que HER2 positivo más TILs en un porcentaje elevado más un Ki-67 elevado tienen mayor pronóstico de invasión y de recidiva. No sé si eso lo evaluaron o lo consideraron.

Dra. Martínez Denaro: No, eso no fue evaluado en el presente trabajo. Tampoco se tuvo en consi-

deración porque en esa época los TILs no estaban tan en boga como están ahora. Hay muchos trabajos que mencionan la respuesta de los tumores ante la quimioterapia.

Dra. Frahm: Una tercera cosa es que, a las lesiones que son microinvasoras, actualmente se les solicita el panel completo; solo para carcinomas intraductales está avalado pedirles estrógeno y progesterona; pero en cuanto a las lesiones microinvasoras, por más que la terapéutica anti-HER está avalada como para hacerlo en tamaños

tumorales >5 mm, está en vista que se empezaría a usar en lesiones más pequeñas.

Dra. Martínez Denaro: Muchas gracias, doctora.

Dr. Bustos: Como dije antes, muy prolijo el trabajo. Todos coincidimos en las apreciaciones de la doctora. Frahm, que es una de las que más trabaja en HER. El carcinoma ductal *in situ* siempre fue una caja de sorpresas y cada día nos presenta más y más cuestiones. Muchas gracias, doctora.