

INCIDENCIA Y PREVALENCIA DEL CARCINOMA DUCTAL *IN SITU* EN VENEZUELA

INTRODUCCIÓN

CARCINOMA *IN SITU* (CIS): se define como un precursor no obligado del carcinoma mamario infiltrante, constituido por una proliferación no invasiva y monomórfica (atípica) del componente epitelial luminal confinado al sistema de ductos y lobulillos mamarios, con arquitectura histológicamente heterogénea, distribución segmentaria y que, por ende, se caracteriza por la integridad de la membrana basal. Se reconocen dos tipos: ductal y lobulillar, con distintos patrones morfológicos y cuyos criterios diagnósticos están bien establecidos ⁽¹⁾.

CARCINOMA DUCTAL *IN SITU* (CDIS). Es una proliferación no invasiva de células epiteliales atípicas de disposición cohesiva, confinada al sistema ducto-lobulillar, que se clasifica según tipos morfológicos que permiten estimar su comportamiento y están asociados a la sobrevida cáncer-específico ⁽¹⁾.

CARCINOMA LOBULILLAR "*IN SITU*" (CLIS). Es una proliferación no invasiva de células epiteliales de disposición no-cohesiva originada en la unidad ducto-lobulillar terminal, en la que más de la mitad del acino está comprometido y expandido por las células neoplásicas, la cual tradicionalmente se denomina como CLIS. Actualmente se reconoce

como un marcador de riesgo y no como una lesión precursora de enfermedad invasiva, por lo que también se acepta el término de "Neoplasia Lobulillar" (NL) ⁽¹⁾.

Las últimas estadísticas publicadas por el Registro Nacional de Cáncer del Ministerio del Poder Popular para la Salud del año 2019 (Programa Nacional de Oncología), señalan la incidencia de CM en 6 995 casos, la cual representa el 13,26 % de toda la incidencia registrada en el país por cáncer ⁽²⁾. Sin embargo, no existen registros de incidencia y/o mortalidad por CDIS de manera detallada sino como parte de la estadística general. Hasta el momento solo poseemos los reportes (algunos no publicados) de los tres centros oncológicos del país cuya incidencia varía de un 0,92 % a 2 % ⁽³⁾, lo que certifica que en Venezuela no existe en la práctica un programa de pesquisa operativo y funcional, ni una política sanitaria explícita para el control o atención del CM; mayor ejemplo de ello es que más de la mitad de los casos que acuden a nuestros hospitales son neoplasias avanzadas, mientras que en los centros especializados a nivel internacional el CDIS, representa entre el 25 % al 30 % ^(4,5) de los diagnósticos de CM.

En el CDIS la exploración clínica es anodina, diagnosticándose al realizar un control mamográfico, siendo las imágenes más

frecuentes microcalcificaciones agrupadas, de distintas formas y tamaños. Asimismo, el CDIS presenta varios desafíos de diagnóstico y conducta, en parte debido a su comportamiento relativamente indolente, esto ha ocasionado que exista un amplio rango de opciones terapéuticas controvertidas, toda vez que el CDIS no ocasiona metástasis y casi nunca es letal, sin embargo, en algunos casos si es un precursor de un carcinoma invasor y es un marcador de riesgo ⁽⁶⁻⁸⁾.

Los estudios de seguimiento a largo plazo han documentado altas tasas de supervivencia general para CDIS ^(9,10), incluyendo la muerte por cualquier causa.

Aunado a ello los mecanismos asociados con la progresión del CDIS a cáncer invasivo aún no se conocen con certeza, por lo que existe la necesidad de comprender la heterogeneidad intra e interlesional, así como su impacto en la probabilidad de recurrencia/progresión. Por estas razones en la actualidad, se recomienda que todos los CDIS se traten con una combinación de cirugía, radiación y/o terapia endocrina, procedimientos similares a los recomendados para pacientes con cáncer invasivo, siendo el equipo multidisciplinario indispensable para el tratamiento adecuado del CDIS.

Actualmente existen ensayos que se están desarrollando donde incluyen la observación vs., cirugía en pacientes catalogados de bajo riesgo (CDIS), plataformas genómicas, omisión de radioterapia externa (posterior de cirugía conservadora), todos estos estudios intentarán responder si el CDIS es un precursor del carcinoma invasivo y/o un marcador de mayor riesgo.

FACTORES DE RIESGO PARA EL CDIS

Los factores de riesgo que predisponen a la aparición de CDIS, son muy similares a aquellos que aumentan la incidencia en otros fenotipos de cáncer de mama. Con base en datos del “*Carolina Breast Cancer Study*”, William y col.,

concluyeron que las asociaciones de factores de riesgo no fueron estadísticamente diferentes entre DCIS y enfermedad invasiva; sin embargo, hubo algunas similitudes y diferencias en los patrones de asociación por tipo de tumor ⁽¹¹⁾. Un análisis multivariado que utilizó el repositorio de pacientes de Reino Unido (*UK Biobank*), en donde se estudiaron 263 788 mujeres en edades comprendidas entre 40-69 años, indicó que la edad, la actividad física, la altura, los antecedentes familiares de cáncer mama, el estado menopáusico, la paridad y los años entre la menarquía y el primer nacimiento vivo, tenían asociación con el riesgo de presentar DCIS. Entre las mujeres posmenopáusicas que no usaban terapia de reemplazo hormonal, el índice de masa corporal ≥ 30 kg/m² también se asoció con un mayor riesgo de CDIS ⁽¹²⁾. Es claro que estos estudios se llevaron a cabo en pacientes cuyos grupos étnicos y condiciones ambientales son diferentes al contexto de nuestra población, esperemos contar pronto con nuestra propia estadística.

En líneas generales, conocer estos factores es fundamental a fin de poder identificar aquellas pacientes de mayor riesgo y comenzar la pesquisa de manera temprana.

Entre los factores de riesgo que el clínico debe tener en cuenta, podemos mencionar:

- **Edad:** entre las edades de 40 a 64, del 21 % al 22,8 % de todos los cánceres de mama son CDIS, cifras que son más bajas antes de los 40 años y después de los 64 años. Sin embargo, la incidencia de CDIS a lo largo del tiempo aumenta en la mayoría de los grupos etarios, pero es más pronunciado en las pacientes mayores de 50 años ⁽¹³⁾.
- **Antecedentes personales de enfermedad mamaria benigna:** las mujeres con antecedentes de múltiples biopsias de mama o una biopsia de mama que muestre células atípicas (ej. Hiperplasia Ductal Atípica (HDA)) pueden tener un mayor

riesgo de desarrollar enfermedad maligna, en comparación con las pacientes que no tienen esta historia. De hecho, la incidencia acumulada proyectada de cáncer de mama (carcinoma invasivo y ductal *in situ*) después de la HDA fue del 29 % durante 25 años ⁽¹⁴⁾.

- **Densidad mamaria:** la densidad mamaria una medida de la cantidad de tejido fibroglandular radiopaco preponderante sobre el tejido graso, se encuentra entre los factores de riesgo de cáncer de mama más importantes. La alta densidad mamaria se ha asociado de manera similar a CDIS como a la patología invasiva de la mama ⁽¹⁵⁾.
- **Paridad:** se ha encontrado que las mujeres que eran mayores en el momento del primer parto o que no tenían hijos, tienen un mayor riesgo de desarrollar CDIS que las mujeres más jóvenes. De manera similar, otros estudios han reportado que las pacientes con mayor número de hijos tenían un riesgo menor de CDIS ^(13,16).
- **Antecedentes familiares de cáncer de mama:** un historial familiar de cáncer de mama se asocia con un mayor riesgo de CDIS, particularmente entre mujeres con múltiples parientes afectados a edades tempranas ⁽¹⁷⁾.
- **Factores de riesgo genético:** en una investigación reciente de varios centros compararon el ADN genómico extraído de las muestras de sangre periférica de más de 5 000 mujeres con CDIS y de 24 000 con cáncer ductal invasivo para analizar más de 200 000 marcadores genéticos en línea germinal, constituyendo un estudio amplio y relevante de predisposición genética hereditaria a CDIS. La conclusión del artículo indica que los cambios genéticos relacionados con el cáncer ductal invasivo también se vincularon con CDIS, y no hubo cambios únicos asociados solo con CDIS ⁽¹⁸⁾. Estos hallazgos proporcionan una evidencia sólida de una susceptibilidad genética compartida

entre el CDIS y el cáncer ductal invasivo. Por lo tanto, todavía no se cuenta con un marcador genético en línea germinal para diferenciar casos con potencial riesgo de desarrollar exclusivamente CDIS. Es de hacer notar que, en este trabajo, no se está tomando en cuenta el fenotipo tumoral (cambios somáticos), que se ha utilizado para evaluar aspectos importantes, como progresión de la patología, riesgo de recurrencia, etc., mediante plataformas genómicas (test genómicos) como se menciona en capítulos ulteriores.

El clínico debe tener en cuenta que los pacientes con CDIS no están exentos de ser portadores de variantes patogénicas en los genes de susceptibilidad que definen el síndrome de cáncer de mama y ovario hereditario. En pacientes menores de 50 años diagnosticadas con CDIS se ha encontrado un espectro diverso de estas variantes patogénicas en genes de susceptibilidad de alta y media penetrancia, como lo son BRCA2, CHEK2, PALB2, BRCA1, TP53, con mayor asociación para CDIS en los primeros dos genes (BRCA2 y CHEK2) ⁽¹⁹⁾. Por lo tanto, se hace pertinente considerar referir a las pacientes que cumplan con los criterios para cáncer de mama hereditario, según las normas establecidas en las guías internacionales como la NCCN ⁽²⁰⁾, a consultas de genética médica y asesoría genética.

Finalmente, es relevante mencionar la existencia de modelos para estimar el riesgo de los pacientes de tener cáncer de mama, que, aunque no son exclusivos para CDIS, pueden constituir una herramienta importante para la estratificación temprana de individuos de alto riesgo. Entre ellos podemos citar el “*Breast Cancer Risk Assessment Tool (BCRAT)*” (<https://bcrisktool.cancer.gov/calculator.html>) del Instituto Nacional del Cáncer de EE.UU, la herramienta *International Breast Cancer Intervention Study (IBIS)* (<https://ibis.ikonopedia.com>) basada en el modelo de Tyrer-

Cuzick y el CanRisk (<https://www.canrisk.org>). Estos modelos incluyen muchos de los parámetros mencionados anteriormente y a pesar de no estar validados específicamente para nuestra población, pueden ser de utilidad, ya que estamos conscientes de que la prevención es la mejor estrategia para salvaguardar la salud de nuestros pacientes.

REFERENCIAS

1. WHO classification of tumors. Breast tumors. 5ª edición. Editorial Board International Agency for Research on Cancer 2019. Disponible en: URL <https://www.iarc.who.int/news-events/who-classification-of-tumours-5th-edition-volume-2-breast-tumours/>
2. Registro Central de Cáncer. Programa de Oncología. Ministerio para el Poder Popular de la Salud MPPS. 2020. Disponible en: URL: www.mpps.gov.ve
3. Prince J, Muñoz V, Mahmoud B, Guerrero D, Moro J, Mora E. Incidencia de tumores malignos de la mama. Servicio de Patología Mamaria. Reporte preliminar. *Rev Venez Oncol*. 2018;30(4):253-257.
4. Badve S, Gökmen-Polar Y. Ductal carcinoma *in situ* of breast: Update 2019. *Pathology*. 2019;51(6):563-569.
5. Arcia Romero F, Urdaneta Leandro S, Perez Brett R, Ravelo Pagés R. Patología Mamaria. Consejo de Desarrollo Científico y Humanidades, Universidad Central de Venezuela, 2020. Disponible en: URL: <http://saber.ucv.ve/omp/index.php/editorialucv/catalog/book/27>
6. Fong J, Kurniawan ED, Rose AK, Mou A, Collins J, Miller J, et al. Outcomes of screening-detected ductal carcinoma *in situ* treated with wide excision alone. *Ann Surg Oncol*. 2011;18:3778-3784.
7. Kumar S, Sacchini V. The surgical management of ductal carcinoma *in situ*. *Breast J*. 2010;16(Suppl.1):S49-52.
8. Punglia RS, Schnitt SJ, Weeks JC. Treatment of ductal carcinoma *in situ* after excision. *J Natl Cancer Inst*. 2013;105:1527-1533.
9. Allegra CJ, Aberle DR, Ganschow P, Hanh S Lee C, Millon Underwood S, et al. National Institutes of Health State-of-the-Science Conference statement: Diagnosis and management of ductal carcinoma *in situ* September 22-24, 2009. *J Natl Cancer Inst*. 2010;102(3):161-169.
10. Esserman LJ, Thompson IM, Reid B, Nelson P, Ransohoff D, Welch G, et al. Addressing over diagnosis and over treatment in cancer: A prescription for change. *Lancet Oncol*. 2014;15:e234-e242.
11. Williams LA, Casbas-Hernandez P, Nichols HB, Tse CK, Allott EH, Carey LA, et al. Risk factors for Luminal A ductal carcinoma *in situ* (DCIS) and invasive breast cancer in the Carolina Breast Cancer Study. *PLoS One*. 2019;14(1):e0211488.
12. Peila R, Arthur R, Rohan TE. Risk factors for ductal carcinoma *in situ* of the breast in the UK Biobank cohort study. *Cancer Epidemiol*. 2020;64:101648.
13. Virnig BA, Tuttle TM, Shamliyan T, Kane RL. Ductal carcinoma *in situ* of the breast: A systematic review of incidence, treatment, and outcomes. *J Natl Cancer Inst*. 2010;102(3):170-178.
14. Hartmann LC, Degnim AC, Santen RJ, Dupont WD, Ghosh K. Atypical hyperplasia of the breast-risk assessment and management options. *N Engl J Med*. 2015;372(1):78-89.
15. Gill JK, Maskarinec G, Pagano I, Kolonel LN. The association of mammographic density with ductal carcinoma *in situ* of the breast: The Multiethnic Cohort. *Breast Cancer Res*. 2006;8(3):R30.
16. Wohlfahrt J, Rank F, Kroman N, Melbye M. A comparison of reproductive risk factors for CIS lesions and invasive breast cancer. *Int J Cancer*. 2004;108(5):750-753.
17. Claus EB, Stowe M, Carter D. Family history of breast and ovarian cancer and the risk of breast carcinoma *in situ*. *Breast Cancer Res Treat*. 2003;78(1):7-15.
18. Petridis C, Brook MN, Shah V, Kohut K, Gorman P, Caneppele M, et al. Genetic predisposition to ductal carcinoma *in situ* of the breast. *Breast Cancer Res*. 2016;18(1):22. doi: 10.1186/s13058-016-0675-7.
19. Petridis C, Arora I, Shah V, Moss CL, Mera A, Clifford A, et al. Frequency of pathogenic germline variants in CDH1, BRCA2, CHEK2, PALB2, BRCA1, and TP53 in sporadic lobular breast cancer. *Cancer Epidemiol Biomarkers Prev*. 2019;28(7):1162-1168.
20. Daly MB, Pal T, Berry MP, Buys SS, Dickson P, Domchek SM, et al., NCCN Clinical Practice Guidelines in Oncology. Genetic/Familial High-Risk Assessment: Breast, Ovarian, and Pancreatic. Version 1.2021. National Comprehensive Cancer Network. *J Natl Compr Canc Netw*. 2021;19(1):77-102.