



EDITORIAL

«Carcinoma ductal *in situ*»: la maldición de un nombre “Ductal carcinoma *in situ*”: The curse of a name



Hay nombres malditos; en Alemania, por ejemplo, el de «Adolfo». Análogamente, en Patología Mamaria, es probable que no exista ningún término más desafortunado en la práctica clínica que el de «carcinoma ductal *in situ*» (CDIS), y eso que en un determinado momento hubo dónde elegir. Desde «carcinoma intraductal», casi idéntico al anterior, pasando por el de «neoplasia intraductal», hasta «neoplasia intraepitelial ductal», que a mí personalmente es el que más me gusta, ya que describe exactamente desde un punto de vista anatómico la entidad, al igual que sucede con su análogo en el cérvix uterino. Además, implícitamente excluye otros factores, como el estroma circundante, imprescindibles para que algo se pueda considerar un cáncer propiamente dicho. Pero «carcinoma ductal», por mucho «*in situ*» que se le añada, provoca inmediatamente pavor en las pacientes portadoras, que ya ni oyen ni entienden nada más de lo que se les explique, y en ocasiones incluso produce obnubilación en algún colega de la profesión. Y digo esto último porque más de uno, seguramente cargado de las mejores intenciones, tiende a tratar a las mujeres diagnosticadas de un CDIS como si realmente tuvieran un cáncer, cuando esto es radicalmente falso. Tampoco ayuda mucho el que, en la clasificación actualmente aceptada del cáncer de mama, se incluya el CDIS como «cáncer» en estadio «0». «Cáncer en estadio 0» es probablemente el mayor oxímoron de la Medicina, ya que gramaticalmente equivale a «cáncer que no es un cáncer», siendo «cero» = «nada», tanto desde el punto de vista gramatical, como del matemático. Pero ahí queda la palabrita «cáncer», para inmensa desgracia de todos. La definición de cáncer se basa en el hecho de que las células tumorales adquieren, tras sufrir su transformación oncogénica, la capacidad de invadir la membrana basal y diseminarse hasta territorios que no son el suyo de origen. Y esas 2 características fundamentales y definitorias son precisamente las que no poseen las células del CDIS. No han atravesado la membrana basal y, por supuesto, no se han diseminado a otros territorios, ni cercanos, ni mucho menos lejanos. De lo cual se deriva inmediatamente que

realizar estudios de extensión a pacientes portadoras de un CDIS no solo es una aberración desde el punto de vista científico, sino que directamente constituye mala praxis. De hecho, todas las guías clínicas desaconsejan la realización de estudios de extensión en el carcinoma invasivo propiamente dicho, salvo en el localmente avanzado, así que no digamos ya en el caso de un simple precursor (no obligatorio, véase más abajo) del cáncer. . . La misma confusión que se da ahora con el CDIS se vivió en el pasado con respecto al carcinoma lobulillar *in situ* y, sin embargo, hace ya décadas que dicha entidad no se considera ni tan siquiera un precursor del cáncer de mama (excuso decir un cáncer propiamente dicho), sino un mero marcador de riesgo de presentar cáncer de mama, análogo, para entendernos, al que podría representar el no haber tenido hijos o la obesidad¹. Pero hubo una época relativamente cercana, no lo olvidemos, en que, puesto que el carcinoma lobulillar *in situ* tiende a ser bilateral, algunas pacientes eran tratadas mediante mastectomías bilaterales. ¿Qué demonios ha sucedido para que haya imperado relativamente pronto la razón en el caso del carcinoma lobulillar *in situ* y sigamos décadas más tarde en gran medida instalados en la sinrazón más absoluta en lo que se refiere a su homónimo ductal? Indudablemente, parte de culpa tiene, y con motivos, el hecho de que, a diferencia del carcinoma lobulillar *in situ*, el ductal *in situ* sí puede (y me gustaría insistir en la palabra «puede») ser un precursor del cáncer de mama, es decir, una lesión precancerosa en el peor de los casos. En una completísima revisión sobre el tema, que recomiendo vivamente, realizada en 2013 por el equipo del Memorial Sloan Kettering Cancer Center de Nueva York², la primera frase del texto reza textualmente: «*El carcinoma ductal in situ (CDIS) se define como una proliferación premaligna de células neoplásicas epiteliales contenidas dentro de la luz de los conductos mamarios. Los CDIS están rodeados por una capa discontinua de células mioepiteliales y una membrana basal intacta. Desde hace décadas se acepta [en nuestro país no del todo, por lo que se ve] que el CDIS es un precursor no obligatorio del carcinoma ductal invasivo*». Continúan citando una plétora de estudios

moleculares que avalan dicha afirmación, así como 2 estudios observacionales prospectivos clínicos, de todos conocidos a estas alturas, es de suponer, pues datan de hace décadas, sobre CDIS de bajo grado, que son la inmensa mayoría, tratados mediante simple biopsia sin ningún tratamiento ulterior y que a lo largo del periodo de observación solo progresaron a carcinoma invasivo en un 20-50% de los casos³⁻⁵. La cifra generalmente aceptada hoy en día de progresión espontánea hacia verdadero cáncer, si no se somete al CDIS a ninguna clase de tratamiento, es del 40%¹. El problema está en que, tras décadas de empleo masivo de técnicas de biología molecular y de elaboración de escalas de riesgo que contemplaban diversos factores, entre ellos el grado de diferenciación celular, hemos sido incapaces de predecir de antemano cuáles de entre los CDIS constituyen ese 40% que va a progresar a cáncer si no se tratan, y ello constituye un enorme fracaso científico. La consecuencia es que no tenemos más remedio que tratarlos a todos, a sabiendas de que muy probablemente más de la mitad de las pacientes van a ser sobretratadas, con todo lo que esto conlleva de sufrimiento, físico y psicológico, y gasto innecesarios. Ahora bien, una cosa es tratar y otra muy diferente es tratar de manera adecuada. Parece, a estas alturas, bastante incongruente que la tasa de mastectomías sea más elevada todavía hoy entre las portadoras de un CDIS que entre las de un cáncer invasivo. En una encuesta relativamente reciente realizada sobre el tratamiento que reciben las pacientes con CDIS en los hospitales de nuestro país⁶, los resultados no pudieron ser más variopintos: iban desde la simple escisión quirúrgica, hasta la mastectomía radical con linfadenectomía, y los tratamientos complementarios abarcaban desde la hormonoterapia, hasta el Herceptin, pasando por la quimioterapia. De acuerdo en que no existe un consenso generalizado a nivel internacional sobre el tratamiento más adecuado para el CDIS, pero hay límites... Lo más irónico de dicho estudio es que, sometidos todos los datos a un análisis multivariante, el único factor que influyó de manera significativa en la supervivencia fue la existencia o no de microinvasión, es decir, que en realidad no se tratase de un CDIS, sino ya de un carcinoma invasivo, entidad totalmente distinta. No afectó a la supervivencia ninguna de las modalidades de tratamiento empleadas, desde la más conservadora hasta la más radical, por no decir aberrante.

Que las cosas no pueden seguir así está claro para todo el mundo. Tanto, que ya están en marcha 3 ensayos prospectivos y aleatorizados internacionales, destinados a enfocar el tratamiento del CDIS, por fin, de una manera racional y científica, y no centrada en ese tan sobrevalorado «sentido común», que nos ha hecho perpetrar tantas barbaridades en el pasado. Valga como ejemplo extremo la operación de Prudente, que consistía en amputar medio tórax y el brazo homolateral de las pacientes con determinados cánceres de mama, ya que el «sentido común» dictaba que había que extirpar toda la vía linfática antes de que el cáncer se extendiera a otros órganos. Y menos mal que se llamaba «Prudente». No quiero ni pensar lo que se le hubiera ocurrido si llega a llamarse «Feroz», o «Guerrero», pongo por caso. Bromas aparte, entre la monstruosidad de Prudente y la cirugía conservadora estándar actual, transcurrieron décadas durante las cuales lo correcto era amputar

ambos pectorales «a lo Halsted» para tumores de un centímetro, cuando no unas cuantas costillas, «a lo Urban», por aquello de los ganglios de la mamaria interna, y se terminó considerando un enorme avance «conservador» el quitar la mama, eso siempre, con solo el pectoral menor (Patey), o dejando ambos pectorales intactos (Madden). Uno, que ya tiene sus años, y se las tuvo tiesas en su día en defensa de la cirugía conservadora, observa asombrado como 3 o 4 décadas más tarde estamos en las mismas respecto de algo, el CDIS, que ni tan siquiera alcanza el dudoso rango de cáncer.

Sin embargo, como decía, finalmente la ciencia parece abrirse paso. Lentamente, como suele ser su costumbre, pero con la dignidad de una apisonadora. Tal y como he referido más arriba, 3 ensayos clínicos internacionales ya en marcha, el LORIS (Reino Unido)⁷, el LORD (EORTC)⁸ y el COMET (EE. UU.)⁹, probablemente cambien el paradigma de tratamiento del CDIS, al menos del de bajo grado, de una manera definitiva. No los voy a describir en detalle, por tanto, pues los 3 persiguen esencialmente el mismo objetivo: comparar el tratamiento standard actual del CDIS de bajo grado (escisión quirúrgica + tratamiento complementario) con observación simple ± hormonoterapia. Crucemos los dedos para que los resultados de dichos ensayos sean lo suficientemente esclarecedores, vayan en la dirección que vayan.

Bibliografía

1. Breast cancer risk factors. Disponible en: www.breastcancer.org/risk/factors
2. Cowell CF, Weigelt B, Sakr RA, et al. Progression from ductal carcinoma *in situ* to invasive breast cancer: Revisited. *J Mol Clin Oncol*. 2013;7:859-69.
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. Page DL, Dupont WD, Rogers LW, et al. Continued local recurrence of carcinoma 15-25 years after a diagnosis of low grade ductal carcinoma in situ of the breast treated only by biopsy. *Cancer*. 1995;76:1197-200.
5. Sanders ME, Schuyler PA, Dupont WD, Page DL. The natural history of low-grade ductal carcinoma in situ of the breast in women treated by biopsy only revealed over 30 years of long-term follow-up. *Cancer*. 2005;103:2481-4.
6. Zapardiel I, Llorca J, Xercavins J, Schneider J. Variation among Spanish teaching hospitals in ductal carcinoma in situ treatment: Results of a national survey. *Eur J Obstet Gynecol Reprod Biol*. 2013;171:128-31.
7. Disponible en: www.birmingham.ac.uk/research/activity/mds/trials/crcu/trials/loris/index.aspx.
8. Elshof LE, Tryfonidis K, Slaets L, et al. Feasibility of a prospective, randomised, open label, international multicentre, phase-III, non-inferiority trial to assess the safety of active surveillance for low risk ductal carcinoma in situ —the LORD study. *Eur J Cancer*; . 2015;51:1497-510.
9. Disponible en: <https://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT02926911>.

José Schneider Fontán*
Universidad Rey Juan Carlos, Madrid, España

* Autor para correspondencia.
Correo electrónico: jose.schneider@urjc.es