



# Carcinoma ductal in situ

## EMC - Ginecología-Obstetricia

Volume 57, Issue 1, January 2021, Pages 1-12

C.MathelinMD PhD<sup>a</sup>D.Antoni(MD)<sup>b</sup>M.Lodi(MD)<sup>c</sup>M.-P.Chenard(MD)<sup>d</sup>S.Molière(MD)<sup>e</sup>

### Resumen

El carcinoma ductal in situ (CDIS) se define como una proliferación de células malignas en los conductos galactóforos, sin que atraviesen la membrana basal. El CDIS representa alrededor el 10-15% del conjunto de los cánceres mamarios. Su tratamiento tiene por objetivo prevenir el desarrollo de un cáncer infiltrante y, a la vez, evitar un potencial sobretratamiento de las pacientes. Intervienen varios factores en la elección del tratamiento adecuado: la edad de la paciente, sus comorbilidades y sus factores de riesgo, el tamaño del CDIS y sus factores pronósticos (grado, focalidad, presencia de necrosis). Los dos principales tratamientos del CDIS son la cirugía y la radioterapia, cuyas modalidades están en plena evolución. El lugar de la hormonoterapia no se ha establecido. Actualmente, el CDIS unifocal cuyo tamaño sea inferior a 5 cm se trata con cirugía conservadora, a veces asociada a una intervención oncoplástica y siempre seguida de una radioterapia. El CDIS de gran tamaño o con focos múltiples debe someterse a una mastectomía asociada a una toma de muestra del ganglio centinela. Debe proponerse una reconstrucción mamaria inmediata siempre que sea posible y deseada por la paciente. Parece razonable una desescalada de la radicalidad de la cirugía, con preservación a la vez de la envoltura cutánea y la placa areolomamilar o evitando la linfadenectomía selectiva centinela, siempre que se seleccione y se informe bien a las pacientes. Están en curso ensayos clínicos que evalúan la abstención de la radioterapia e incluso la abstención de la cirugía, con vigilancia activa, para las pacientes de bajo riesgo. Las firmas moleculares todavía deben someterse a validación para identificar el riesgo evolutivo del CDIS. Finalmente, los trabajos de investigación fundamental tienen por objetivo comprender mejor los mecanismos moleculares de la invasión, para mejorar la cuantificación de los riesgos e identificar nuevas dianas capaces de prevenir la invasión.

**Palabras clave;** Carcinoma ductal in situ--Cáncer de mama-Secreción-Microcalcificaciones  
Detección precoz-Desescalada

## Introducción

El carcinoma ductal in situ (CDIS) se define como una proliferación de células malignas en los conductos galactóforos, sin que atraviesen la membrana basal. La detección precoz del cáncer de mama, tanto si es individual como colectiva, conduce a diagnosticar cánceres subclínicos que, a menudo, corresponden a cánceres infiltrantes de pequeño tamaño o a CDIS. Por ello, la frecuencia del CDIS ha aumentado considerablemente estos últimos 30 años, pasando de alrededor del 4% al 15% del conjunto de los cánceres mamarios.

El tratamiento de un CDIS tiene por objetivo prevenir el desarrollo de un cáncer infiltrante y, a la vez, evitar un potencial sobretratamiento de las pacientes. Sin tratamiento, se estima que alrededor del 8-17,6% de los CDIS evolucionan hacia un cáncer invasivo a los 10 años [\[1\]](#) e incluso hasta el 20-30% en algunos estudios [\[2\]](#), [\[3\]](#), [\[4\]](#). Intervienen varios factores en la elección del tratamiento adecuado: la edad de la paciente, sus comorbilidades y sus factores de riesgo, el tamaño del CDIS y sus factores pronósticos (grado, focalidad, presencia de necrosis). Los dos principales tratamientos del CDIS son la cirugía y la radioterapia, cuyas modalidades están en plena evolución. Actualmente, la prescripción de una hormonoterapia es muy controvertida en caso de CDIS [\[5\]](#). Los interrogantes actuales conciernen a las posibilidades de desescalada terapéutica (con abstención de la radioterapia en caso de tumor de bajo riesgo evolutivo e incluso abstención de cualquier tratamiento y vigilancia «activa» en algunas mujeres). Al igual que las firmas moleculares propuestas en caso de cáncer invasivo para identificar mejor los grupos de bajo riesgo que no necesitan quimioterapia, se están evaluando firmas moleculares para identificar tipos de CDIS en los que podría proponerse una desescalada terapéutica [\[6\]](#), [\[7\]](#). Teniendo en cuenta el cuestionamiento actual sobre el sobrediagnóstico (correspondiente a la detección de lesiones neoplásicas que no habrían avanzado a lo largo de la vida de la persona) y su corolario de sobretratamiento, los autores de este artículo consideran útil realizar una actualización sobre el CDIS y estudiar las posibilidades de desescalada terapéutica.

## CDIS: definición, signos clínicos, diferentes clasificaciones y diagnóstico diferencial

### Definición

#### CDIS

Se define como una proliferación de células malignas confinadas en el interior del árbol galactóforo, sin que atraviesen la membrana basal ([Fig. 1](#)). El diagnóstico de CDIS se realiza en las condiciones de lectura estándar al microscopio óptico. El término de CDIS no supone la extensión de las lesiones, que pueden ser unicéntricas, multicéntricas e incluso difusas en toda la mama. Finalmente, el término de CDIS debe distinguirse del «cáncer mínimo», que engloba el cáncer in situ y el cáncer invasivo de pequeño tamaño (inferior a 0,5 cm) [\[8\]](#).

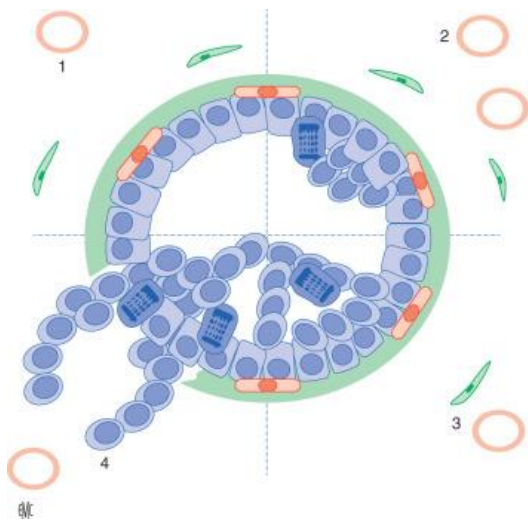


Figura 1. Esquema simplificado de las enfermedades del epitelio mamario. 1. Epitelio mamario normal; 2. hiperplasia; 3. carcinoma ductal in situ; 4. carcinoma infiltrante.

El riesgo metastásico de un CDIS es teóricamente nulo; pero, en la práctica, se han publicado raros casos de afectación metastásica. Se han emitido tres hipótesis: existe una invasión no detectable en el examen estándar, o bien el cirujano o el radiólogo han pasado por alto un foco de carcinoma invasivo. Sin tratamiento, se estima que menos de un tercio de los CDIS evoluciona hacia un cáncer invasivo [1], [9]. El riesgo de fallecer por un CDIS es muy bajo. A modo de ejemplo, en el estudio holandés de Van Maaren et al [10], que incluyó 12.256 pacientes tratadas por un CDIS, de las cuales 1.509 (12,3%) eran de grado I, 3.675 (30,0%) de grado II, 6.064 (49,5%) de grado III y 1.008 (8,2%) de grado desconocido, se observaron 179 (1,5%) fallecimientos debidos a un cáncer de mama, durante un seguimiento medio de 7,8 años. Entre estos fallecimientos, 10 pacientes tenían un CDIS de grado I, 46 de grado II, 95 de grado III y 28 de grado desconocido.

### **Carcinoma microinvasivo**

Está constituido de manera predominante por un CDIS al que se asocian uno o varios focos pequeños infiltrantes, claramente individualizados. El diámetro máximo del componente invasivo no debe superar 1 mm más allá de la membrana basal.

### **Enfermedad de Paget del pezón**

Se caracteriza en la histología por la presencia de grandes células neoplásicas claras en la epidermis del pezón, aisladas o en microislotes. Estas células generalmente están asociadas a un carcinoma subyacente, sincrónico o posterior, que puede ser un CDIS o un cáncer invasivo. El pronóstico está ligado a la posible presencia de este cáncer invasivo y depende de sus características.

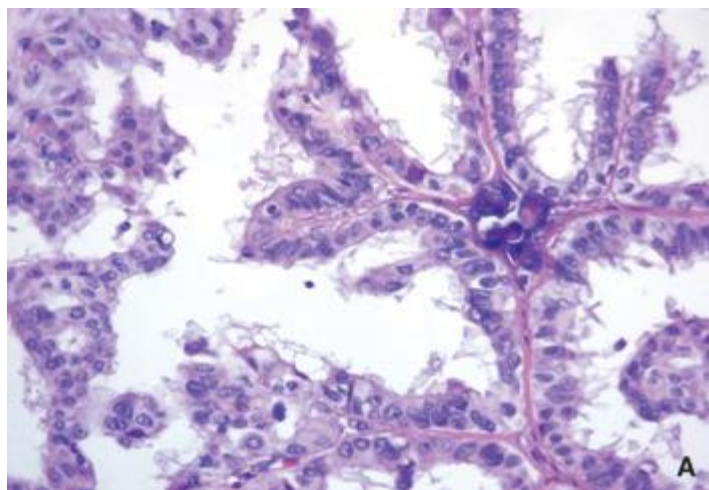
### **Signos clínicos**

El CDIS suele ser subclínico y, en este caso, se diagnostica durante la exploración de una imagen radiológica descubierta durante un examen sistemático o en una pieza quirúrgica extraída por otro motivo (presencia de un CDIS en una pieza de reducción mamaria, por ejemplo). En raros casos, puede acompañarse de un signo clínico, en primera fila de los cuales se sitúa la masa o la secreción uni o pauciorifical, serosa o sanguinolenta [\[11\]](#). La enfermedad de Paget se traduce por un aspecto rosado y eczematoso del pezón, que se vuelve aframbuesado, con engrosamiento cutáneo y, a veces, ulceración, que puede extenderse secundariamente a la areola. El prurito es frecuente.

## Diferentes clasificaciones

### Clasificación morfológica

Está basada en el tipo estructural, el grado nuclear y la necrosis. Existen diversas variedades estructurales ([Fig. 2](#)): el tipo macizo o sólido (las células neoplásicas llenan toda la luz del galactóforo), el tipo cribiforme (se observan orificios en sacabocados en el seno de la proliferación intraductal), el tipo papilar o micropapilar (caracterizado por papilas que se proyectan en la luz de los túbulos) o también el comedocarcinoma, que presenta una necrosis central a menudo calcificada. Otras formas estructurales son más raras, como el tipo *clinging* (adherido), en ocasiones difícil de reconocer, porque la luz de los conductos sólo está rodeada por una a tres capas de células carcinomatosas, o el tipo apocrino. La heterogeneidad estructural es frecuente en el CDIS, de modo que el 50-60% de los casos está constituido por varios tipos y se clasifican en la categoría de «tipos mixtos», con un porcentaje bajo de reproducibilidad diagnóstica entre observadores [\[12\]](#) y dificultades para extraer información pronóstica.



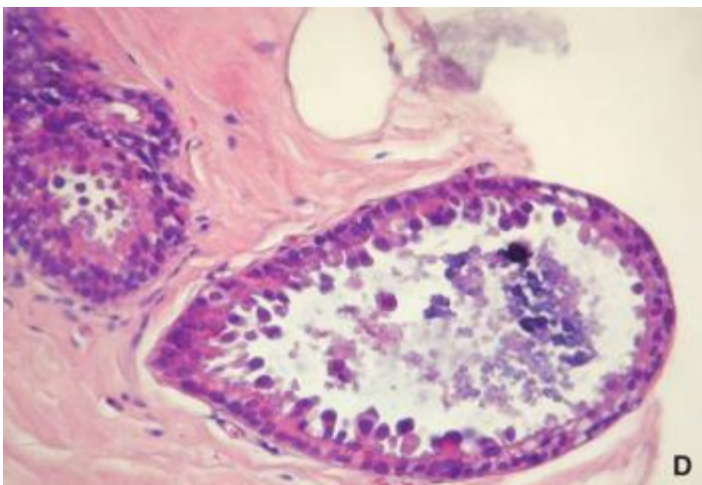
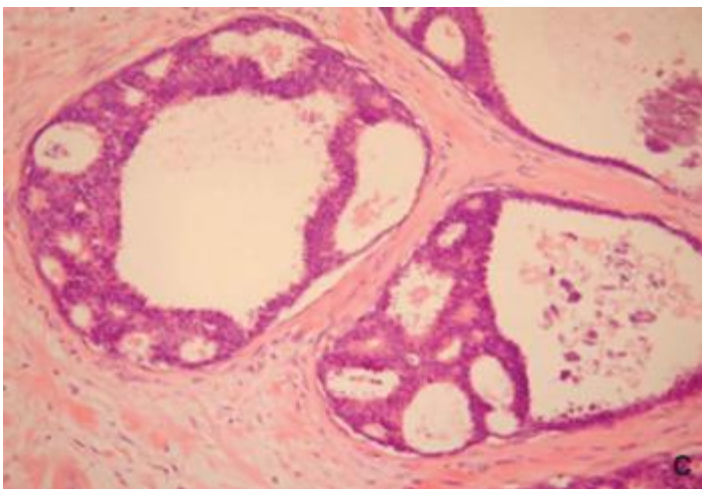
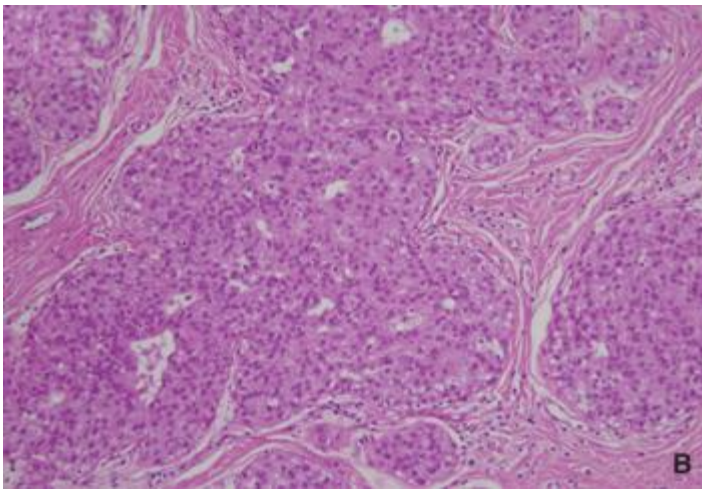


Figura 2. Los diferentes tipos morfológicos del carcinoma ductal in situ. **A.** Tipo papilar. **B.** Macizo. **C.** Cribriforme. **D.** Comedocarcinoma.

El grado nuclear puede ser bajo (18% de los CDIS), intermedio (31%) o alto (51%). En el CDIS de bajo grado, los núcleos son monomorfos, con un tamaño 1,5-2 veces el del núcleo de una célula mamaria normal, con una cromatina fina y un nucléolo pequeño. En el CDIS de alto grado, los núcleos son pleomorfos y de tamaño 2,5 veces el del núcleo de una célula mamaria normal.

La necrosis acompaña esencialmente al CDIS de alto grado y, a veces, al CDIS de grado intermedio. No está presente en el CDIS de bajo grado.

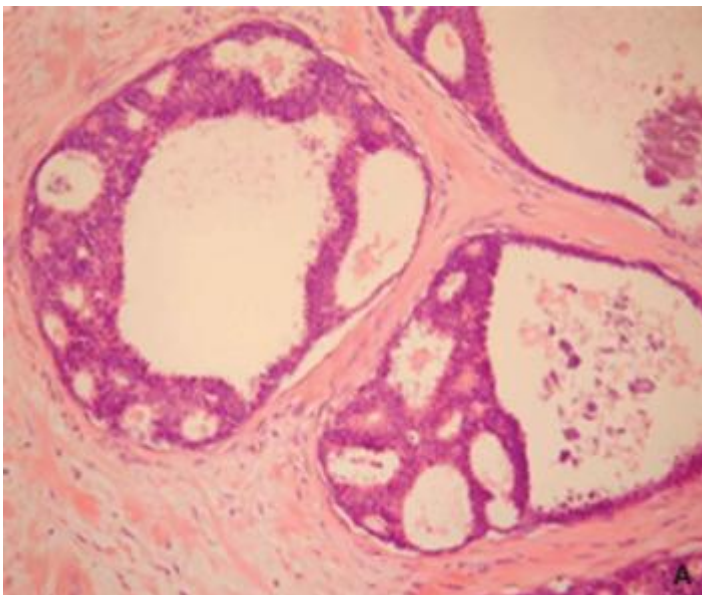
## Clasificación de la Organización Mundial de la Salud (OMS) de los tumores in situ de la mama

La clasificación OMS 2003 había introducido el concepto de neoplasia ductal intraepitelial (DIN, *ductal intraepithelial neoplasia*) propuesto por Tavassoli <sup>[13]</sup> ([Cuadro 1](#)). En esta clasificación, las lesiones de tipo DIN 1c, DIN 2 y DIN 3 corresponden a auténticos CDIS, respectivamente, de bajo grado, de grado intermedio y de alto grado ([Fig. 3](#)). La definición del CDIS de bajo grado (DIN 1c) se basa en criterios morfológicos y cuantitativos (lesiones que ocupan más de dos conductos o se extienden más de 2 mm). Los criterios que permiten la clasificación del CDIS en DIN 1c, DIN 2 y DIN 3 se resumen en el [Cuadro 1](#). Además de su interés pronóstico, esta clasificación DIN también es interesante desde un punto de vista semántico, porque evita la utilización del término «carcinoma» y lo sustituye por el de «neoplasia», que no tiene el mismo impacto psicológico para las pacientes. Por otra parte, para numerosos médicos, el término de carcinoma debería reservarse para las lesiones invasivas <sup>[14]</sup>.

Cuadro 1. Clasificación del carcinoma ductal in situ (CDIS).

Terminología clásica	Terminología DIN	Gradación nuclear del Grupo de Patólogos Europeos
<b>CDIS de bajo grado</b>	DIN 1c	Núcleos polarizados de pequeño tamaño, forma irregular, nucléolos poco evidentes, mitosis raras, necrosis ausente o rara
<b>CDIS de grado intermedio</b>	DIN 2	Atipias moderadas, variación en tamaño y forma, nucléolos pequeños, cromatina moteada, mitosis raras, necrosis presente
<b>CDIS de alto grado</b>	DIN 3	Atipias marcadas, contornos nucleares irregulares, nucléolos prominentes, cromatina dispersa, mitosis presentes, necrosis a menudo presente

DIN: neoplasia intraepitelial ductal.



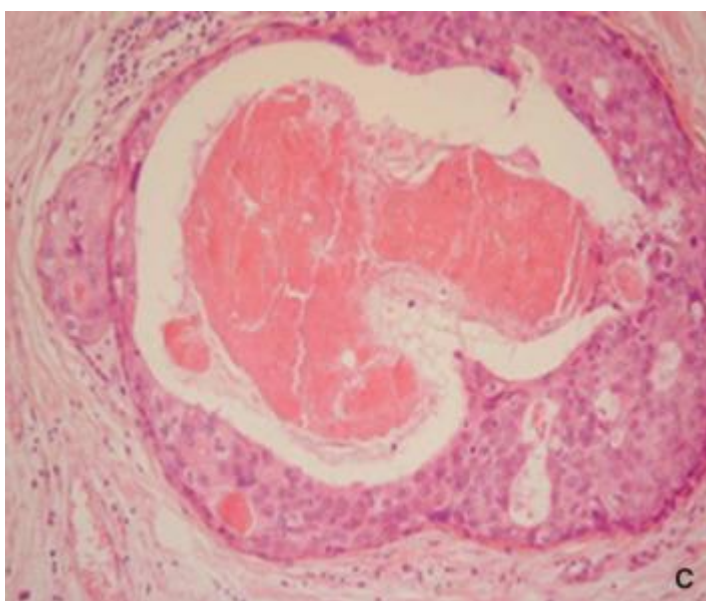
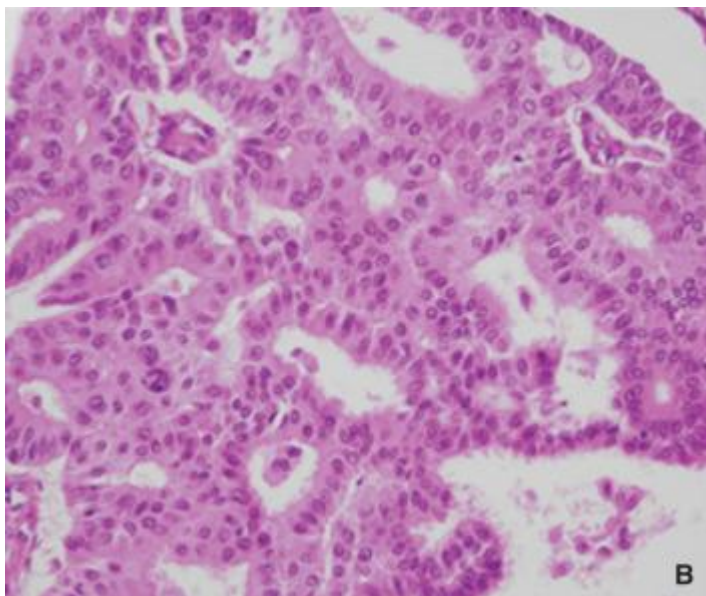


Figura 3. Los diferentes grados del carcinoma ductal in situ (CDIS). **A.** CDIS de bajo grado. **B.** Grado intermedio. **C.** Alto grado.

La clasificación OMS 2012 volvió a la antigua terminología de CDIS de grado 1 (bajo), 2 (intermedio) o 3 (alto) y mantuvo el concepto de tamaño de 2 mm para separar el CDIS de bajo grado de la hiperplasia epitelial ductal atípica.

Clasificación TNM (tumor, ganglios, metástasis)

Se recuerda en el [Cuadro 2](#). La categoría Tis corresponde al carcinoma in situ de manera global. El CDIS debe designarse como Tis (DCIS en inglés). La categoría Tis (Paget) también debe utilizarse cuando existe una enfermedad de Paget del pezón sin carcinoma invasivo asociado, a veces asociado al carcinoma in situ en los galactóforos retroareolares subyacentes. En la clasificación de los estadios del cáncer mamario de la Unión Internacional contra el Cáncer de Mama (UICC), el CDIS corresponde a un estadio 0 ([Cuadro 3](#)).

**Cuadro 2. Clasificación TNM.**

<b>Tx</b>	Información insuficiente para clasificar el tumor primario
<b>T0</b>	Ausencia de signos de tumor primario
<b>Tis</b>	<b>Carcinoma in situ</b>
<b>Tis (CDIS)</b>	<b>Carcinoma ductal in situ</b>
<b>Tis (Paget)</b>	<b>Enfermedad de Paget del pezón sin carcinoma invasivo asociado y/o carcinoma in situ en el parénquima mamario subyacente</b>
<b>T1</b>	Tumor ≤20 mm en su dimensión mayor
<b>T1mi</b>	Microinvasión ≤1 mm en su dimensión mayor
<b>T1a</b>	Tumor >1 mm y ≤5 mm en su dimensión mayor
<b>T1b</b>	Tumor >5 mm y ≤10 mm en su dimensión mayor
<b>T1c</b>	Tumor >10 mm y ≤20 mm en su dimensión mayor
<b>T2</b>	Tumor >2 cm y ≤5 cm en su dimensión mayor
<b>T3</b>	Tumor >5 cm en su dimensión mayor
<b>T4</b>	Tumor de cualquier tamaño con:
<b>T4a</b>	Extensión a la pared torácica (invasión del músculo pectoral excluida)
<b>T4b</b>	Edema cutáneo incluida la «piel de naranja» o ulceración cutánea de la mama, o nódulos de permeación cutáneos limitados a la misma mama
<b>T4c</b>	A la vez 4a y 4b
<b>T4d</b>	Carcinoma inflamatorio

CDIS: carcinoma ductal in situ.

**Cuadro 3. Clasificación de la Unión Internacional contra el Cáncer de Mama (UICC) del cáncer de mama.**

<b>Estadio 0</b>	<b>Tis</b>		<b>In situ</b>
<b>Estadio Ia</b>	T1	N0	Estadio precoz
<b>Estadio Ib</b>	T0-T1	N1mi	
<b>Estadio IIa</b>	T0-T1	N1	Localmente avanzado
	T2	N0	
<b>Estadio IIb</b>	T2	N1	
	T3	N0	
<b>Estadio IIIa</b>	T3	N1	Metastásico
	Cualquier N2		
<b>Estadio IIIb</b>	Cualquier T4		
<b>Estadio IIIc</b>	Cualquier N3		
<b>Estadio IV</b>	Cualquier M1		

## Diagnóstico diferencial



La hiperplasia ductal atípica (HDA) constituye el principal diagnóstico diferencial del CDIS de bajo grado, y la distinción es especialmente difícil mediante biopsia. La HDA corresponde a una proliferación de las células epiteliales de la unidad terminal ductolobulillar, con anomalías estructurales o citológicas similares a las del CDIS de bajo grado, pero que no ocupa la totalidad de un conducto o de un acino, o que es de tamaño inferior a 2 mm. El diagnóstico diferencial entre la hiperplasia epitelial florida, la HDA y el CDIS de bajo grado a veces resulta difícil. El aspecto «monótono» de las células, la «rigidez celular» y la estructura en puente romano son aspectos a favor del CDIS. La inmunohistoquímica, que utiliza anticuerpos anticitoqueratinas CK5/6 o CK14, puede ayudar a distinguir la hiperplasia ductal simple, por una parte, de la HDA y del CDIS, por otra parte, ya que estos últimos no expresan estas queratinas de elevado peso molecular. Sin embargo, no permite distinguir la HDA del CDIS, porque estas lesiones tienen el mismo perfil inmunohistoquímico [15], [16]. El tamaño de la lesión es un criterio importante para distinguir la HDA que no supera los 2 mm de diámetro del CDIS cuyo tamaño es superior a 2 mm [17].

## Epidemiología

### Epidemiología descriptiva

Desde que se realiza la detección precoz mamográfica, la frecuencia del CDIS ha aumentado considerablemente estos últimos 30 años en Francia, pasando de alrededor del 4% al 14% de los cánceres mamarios detectados [18]. En Estados Unidos [19], esta proporción todavía es más importante en la actualidad, de alrededor del 22%. Según los criterios publicados, no todos los CDIS aumentan de la misma manera: en algunos trabajos, aumentan las formas no comedocarcinomas, mientras que los comedocarcinomas se mantienen estables [20]; en otros estudios, los que progresan son los CDIS de alto grado [10]. El CDIS puede diagnosticarse a todas las edades, pero predomina en las mujeres de 50-70 años [21], probablemente a causa de la participación de estas últimas en los programas de detección precoz [18]. A modo de ejemplo, en un estudio realizado en Inglaterra y País de Gales, que incluyó a 12.716 mujeres mayores de 50 años tratadas por un CDIS entre 2014 y 2016, la media de edad de las mujeres era de 63,5 años y el 21,6% de los CDIS se diagnosticaron después de los 70 años [21].

### Epidemiología analítica

Algunos factores de riesgo ([Cuadro 4](#)) son comunes al CDIS y al carcinoma invasivo (origen étnico, riesgo genético y familiar, densidad mamaria elevada, nuliparidad, pauciparidad o primer embarazo tardío), otros difieren (sobrepeso, obesidad, lactancia, toma de un tratamiento hormonal de la menopausia o bien una quimioprevención) [20]. De manera inesperada, el impacto de la lactancia sobre el riesgo de CDIS difiere del impacto sobre el carcinoma invasivo. En 2004,

Meeske <sup>[22]</sup> publicó un estudio de casos y controles retrospectivo cuyo objetivo era demostrar el impacto de los factores reproductivos y la lactancia sobre el riesgo de aparición de un cáncer in situ de la mama <sup>[22]</sup>. Este estudio analizaba los datos de 567 mujeres que presentaban un cáncer in situ (un 85% de CDIS) y de 614 controles indemnes. El riesgo de desarrollar un cáncer in situ aumentaba ligeramente con el número de hijos amamantados, pero, sobre todo, con la duración de la lactancia ( $p = 0,04$ ). Un largo período de lactancia (superior a 24 meses) se asociaba al doble de riesgo de aparición de un cáncer in situ (cociente de probabilidades = 2,00; intervalo de confianza del 95%: 1,11-3,60).

Cuadro 4. Comparación de los factores de riesgo del carcinoma ductal in situ (CDIS) y el cáncer de mama invasivo.

<b>Factor de riesgo</b>	<b>CDIS</b>	<b>Cáncer de mama invasivo</b>
<b>Evolución en el tiempo</b>	Raro antes de la década de 1980 Aumentó hasta 1999 y después estabilización	Aumenta
<b>Edad</b>	Inusual antes de los 35 años, culmina a los 60-74 años y después disminuye	Inusual antes de los 30 años, media de edad de 61 años
<b>Origen étnico</b>	Menos frecuente en las afroamericanas, las asiáticas y las hispanas que en las mujeres blancas	Menos frecuente en las afroamericanas, las asiáticas y las mujeres hispanas que en las mujeres blancas
<b>Antecedentes familiares y/o genéticos</b>	Mayor riesgo en las mujeres con antecedentes familiares o con una variante deletérea de los genes <i>BRCA1/2</i>	Mayor riesgo en las mujeres con antecedentes familiares o con una variante deletérea de los genes <i>BRCA1/2</i>
<b>Densidad mamaria</b>	Mayor riesgo en las mujeres que presentan una densidad mamaria elevada	Mayor riesgo en las mujeres que presentan una densidad mamaria elevada
<b>IMC</b>	Ninguna asociación con el IMC	Mayor riesgo en caso de sobrepeso o de obesidad posmenopáusica
<b>Paridad</b>	Mayor riesgo en las mujeres sin hijos o que tienen un solo hijo, mayor riesgo con la edad avanzada en el primer nacimiento	Mayor riesgo en las mujeres sin hijos o que tienen un solo hijo, mayor riesgo con la edad avanzada en el primer nacimiento
<b>Lactancia prolongada</b>	Mayor riesgo	Menor riesgo
<b>THM</b>	Ninguna asociación entre la utilización del THM y la incidencia de CDIS en los ensayos aleatorizados; los estudios observacionales son contradictorios	Aumento del cáncer invasivo
<b>Quimioprevención</b>	Disminución del CDIS con el tamoxifeno con respecto al raloxifeno	Disminución del cáncer invasivo con el tamoxifeno y el raloxifeno
<b>Mamografía de detección precoz</b>	Aumento de CDIS con detección precoz	Aumento del cáncer invasivo con detección precoz

IMC: índice de masa corporal; THM: tratamiento hormonal de la menopausia.

## Pruebas de imagen del CDIS

### Generalidades

El CDIS suele ser asintomático y se detecta principalmente por una prueba de imagen, con motivo de una mamografía de detección precoz o realizada por un síntoma no relacionado. Más raramente, el CDIS da lugar a una secreción mamaria o a una anomalía en la palpación: en este caso, su detección recurre al conjunto de técnicas de imagen disponibles (mamografía, ecografía, resonancia magnética [RM]). Finalmente, un CDIS puede ser un diagnóstico únicamente histológico, por una biopsia percutánea, quirúrgica o en una pieza de exéresis.

El caso de la enfermedad de Paget del pezón, cuyo diagnóstico es clínico pero requiere un estudio radiológico de extensión para detectar una lesión intramamaria frecuentemente asociada, se aborda aparte.

Los retos diagnósticos del CDIS, además de su detección, son su caracterización histológica precisa (grado, componente invasivo asociado) y la estimación de su tamaño lesional.

### Mamografía

#### Microcalcificaciones

Las microcalcificaciones se asocian a la vez al cáncer de mama invasivo y al CDIS.

Están presentes en más del 75% de los casos de CDIS [\[23\]](#) y suelen constituir la única manifestación mamográfica. El estudio mamográfico de un foco de microcalcificaciones debe comportar incidencias de frente y de perfil (localización del foco) y una placa ampliada (análisis morfológico).

El análisis de las mamografías según el léxico BiRADS [\[24\]](#) concierne a la morfología y la distribución de las microcalcificaciones, y permite estimar el riesgo de malignidad. En lo referente a su morfología, las microcalcificaciones son sospechosas si son amorfas, imprecisas heterogéneas, finas polimorfas o finas, lineales ramificadas, con un valor positivo predictivo de neoplasia del 20%, 20%, 28% y 70%, respectivamente.

Las calcificaciones amorfas (o pulverulentas) son poco densas, de aspecto polvoriento, miden menos de 0,5 mm y no tienen una forma particular debido a su pequeño tamaño. Las calcificaciones imprecisas heterogéneas miden entre 0,5-1 mm y tienen una forma irregular. Las calcificaciones finas pleomórficas miden menos de 0,5 mm y son irregulares. Las calcificaciones finas irregulares ramificadas miden menos de 0,5 mm, son lineales, de contornos irregulares y adquieren un aspecto ramificado en algunas zonas, en Y, siguiendo las estructuras ductales ([Fig.](#)

4). Este carácter ramificado (*casting-type* de las publicaciones anglosajonas) se asocia al valor predictivo positivo más alto de neoplasia y al CDIS de alto grado [\[25\]](#).

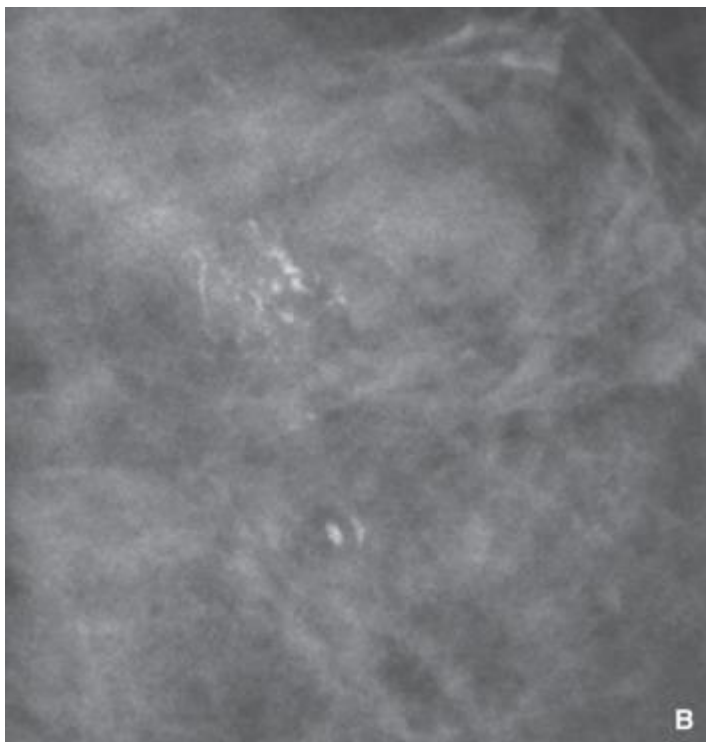
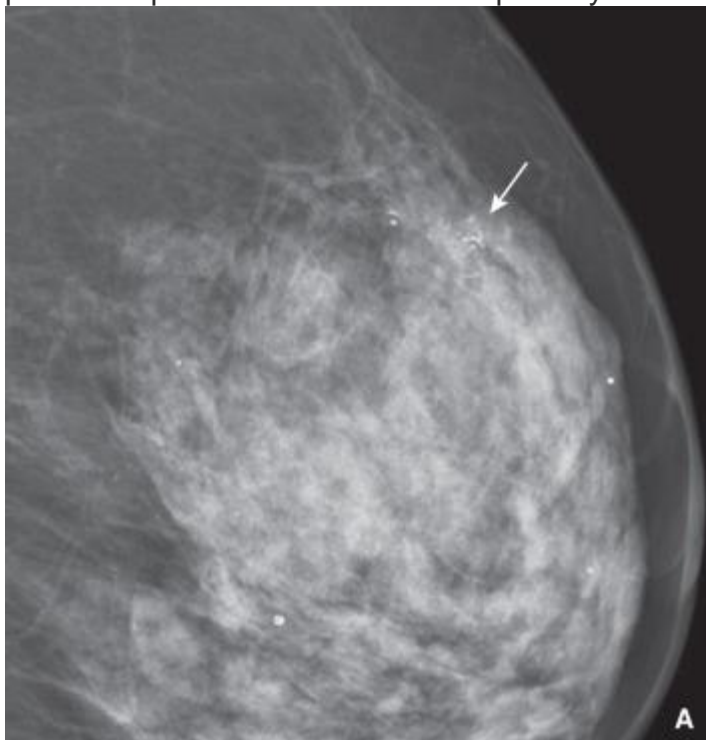


Figura 4. Mujer de 55 años, detección precoz organizada. Mamografía de frente (A) y aumentada (B). Foco de microcalcificaciones finas lineales irregulares ramificadas, de distribución segmentaria (flecha). En la histología: CDIS de alto grado con necrosis axial.

En lo referente a su distribución, las microcalcificaciones son sospechosas si están agrupadas (es decir, al menos cinco microcalcificaciones en un diámetro de menos de 10 mm), son lineales o segmentarias (es decir, están dispuestas en un cono cuya cima está situada en dirección al pezón). Esta última distribución se asocia al mayor valor predictivo positivo de neoplasia.

Cabe señalar también que las microcalcificaciones son visibles en el 20-40% de los tumores infiltrantes, incluso en ausencia de componente in situ, y hasta el 50% de los casos en los tumores que sobreexpresan el receptor 2 del factor de crecimiento epidérmico humano (HER2) [\[26\]](#).

### Masa o distorsión estructural

La presencia de una masa irregular en la mamografía debe hacer pensar, en primer lugar, en un cáncer infiltrante. Sin embargo, en menos del 10% de los casos, un CDIS puro puede manifestarse por una masa inexplicada por una fibrosis periductal confluyente.

Finalmente, en el 7-13% de los casos, el CDIS se manifiesta por una distorsión estructural [\[23\]](#).

### Ecografía mamaria

Las anomalías ecográficas se asocian al CDIS solamente en el 10% de los casos: se trata de dilataciones ductales focales o segmentarias con ecos intensos de base de implantación ancha o irregular en la pared ductal y, a veces, de focos hiperecogénicos que supuestamente corresponden a las calcificaciones [\[27\]](#). También pueden observarse masas ([Fig. 5](#)).

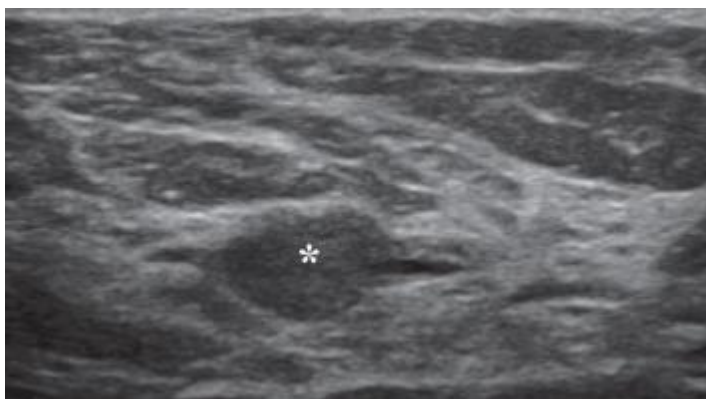


Figura 5. Mujer de 47 años, detección precoz individual debido a antecedentes familiares. Ecografía: masa centrada en un conducto (asterisco). En la histología: CDIS de grado intermedio de estructura papilar, desarrollado en un conducto dilatado.

### Resonancia magnética mamaria

La mamografía es limitada en la detección del CDIS no calcificado o en una mama densa. Dado que la RM está basada en el realce por el producto de contraste, no se ve limitada por la densidad mamaria. Gracias a las mejoras técnicas (mejor resolución espacial) y al mejor conocimiento de la semiología del CDIS en RM (realce no masa), la RM ha demostrado una sensibilidad elevada para la detección del CDIS, entre el 7,3% y el 92% según los estudios, mejor que la mamografía [\[28\]](#), [\[29\]](#), [\[30\]](#). Además, dado que analiza el realce, que es un marcador de

vascularización y, por lo tanto, de agresividad, la RM detectaría más el CDIS de alto grado, clínicamente significativo [28].

El aspecto clásico de un CDIS en RM es el de un realce no masa (60-81% de los casos) y menos frecuentemente de una masa (14-41%) o de un foco (1-12%) [31]. El análisis de la RM según el léxico BiRADS debe insistir en la distribución de las lesiones y el tipo de realce interno. Por ello, se considera sospechoso un realce no masa de distribución ductal o segmentaria, sea cual sea el tipo de realce interno (homogéneo, heterogéneo, punteado, micronodular o reticulado), o bien un realce de tipo micronodular o reticulado sea cual sea su distribución [32] (Figura 6, Figura 7). En cambio, el análisis de la curva de realce es poco pertinente en el CDIS, que presenta a menudo una cinética «benigna» (realce lento, progresivo y persistente).

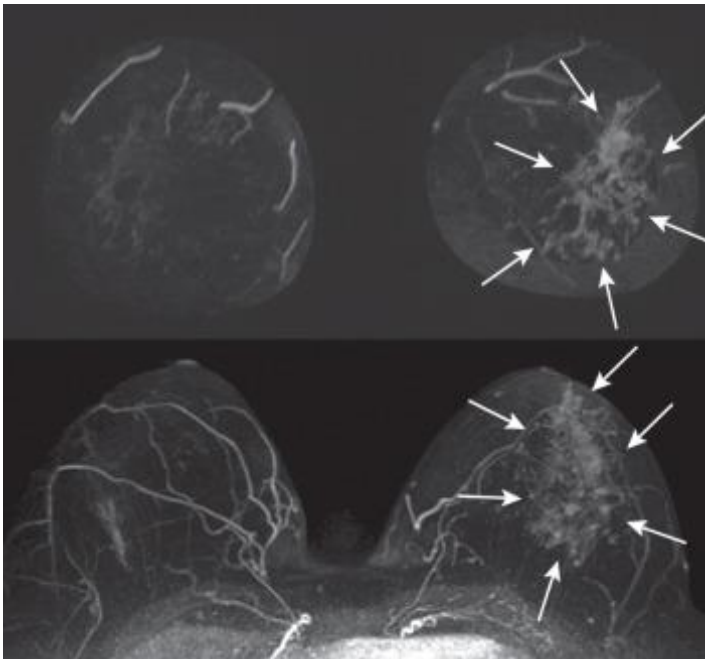


Figura 6. Mujer de 55 años, foco de microcalcificaciones de 20 mm de extensión en la mamografía. RM en cortes coronal (A) y axial (B). Realce no masa heterogéneo de distribución segmentaria (flechas). Histología de la pieza de exéresis: carcinoma ductal in situ de alto grado de 55 mm de extensión.

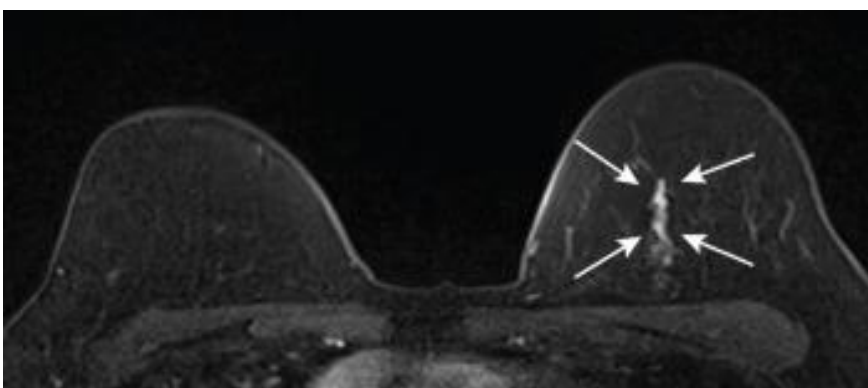


Figura 7. Mujer de 42 años, detección precoz individual por mutación deletérea BRCA 2. Realce no masa lineal (flechas). En la histología: carcinoma ductal in situ de grado intermedio.

El interés de la RM en el estudio preoperatorio del CDIS todavía es incierto. Dos estudios aleatorizados, COMICE y MONET [33], [34], no han conseguido demostrar una mejora del porcentaje de márgenes sanos o del porcentaje de reintervenciones con la utilización de la RM preoperatoria de un cáncer de mama. Un estudio aleatorizado reciente sobre la utilización preoperatoria de la RM en el caso particular del CDIS [35] demostraba una reducción del 26% del porcentaje de reintervenciones por márgenes no sanos, pero esta reducción no era significativa ( $p = 0,13$ ). Finalmente, la RM puede permitir sospechar la presencia de un componente invasivo, en presencia de un realce de tipo masa [36].

### **Caso particular de la enfermedad de Paget**

La enfermedad de Paget del pezón es de diagnóstico clínico. Los signos radiológicos son incompletos, están constituidos por un engrosamiento o un realce asimétrico de la placa areolomamilar (PAM). El papel de las pruebas de imagen es, sobre todo, detectar una lesión in situ o invasiva intramamaria. En este contexto, la RM mamaria es el examen de elección.

### **Cuál es el estudio histológico que debe realizarse ante el descubrimiento de una lesión que sugiere un CDIS**

La evolución tecnológica de las pruebas de imagen mamarias y de las herramientas de toma de muestras, la calidad de las muestras obtenidas y la fiabilidad del diagnóstico histológico similar al de la biopsia quirúrgica han modificado el tratamiento del CDIS. Las muestras percutáneas pueden tomarse de diferentes maneras. Las microbiopsias se efectúan con agujas cuyos diámetros van de 18 a 14 gauges (G), principalmente para biopsiar masas, con ecografía o estereotaxia.

Pueden obtenerse muestras más adecuadas utilizando agujas de diámetro entre 11 y 8 G, generalmente asociadas a una aspiración (*vacuum-assisted core biopsy*). Se trata de la técnica de elección para tomar muestras de los focos de microcalcificaciones con estereotaxia o realces no masa en RM. La realización de macrobiopsias permite disminuir, con respecto a las microbiopsias, el riesgo de subestimación del grado o el carácter invasivo de las lesiones [37], [38].

### **Cuál es el tratamiento y la vigilancia que deben proponerse en caso de CDIS**

#### **Tratamiento quirúrgico de la lesión mamaria**

##### **Tratamiento conservador**

Se propone generalmente en el CDIS unifocal cuyo tamaño es inferior a 5 cm. En estos casos, la calidad de la identificación preoperatoria y la determinación precisa del tamaño de la lesión son primordiales para definir de manera precisa la imagen que debe extraerse y sus límites. La pieza

quirúrgica debe estar perfectamente orientada y radiografiada, y su análisis patológico no debe ser objeto de un examen extemporáneo. La pieza, pesada y medida, debe analizarse en su totalidad. El entintado de los bordes de la pieza (con colores diferentes) permite mantener la orientación y localizar las lesiones observadas en la histología con respecto a los bordes. La radiografía de la pieza quirúrgica, útil para el cirujano para una evaluación radiológica de los bordes, permite al patólogo una mejor correlación anatomorradiológica (correspondencia entre la imagen radiológica y la imagen microscópica). En los laboratorios de anatomía patológica que disponen de la técnica de análisis por cortes anchos, la pieza se incluye en su totalidad, en rodajas enteras, sin fragmentación. Los cortes se extienden en portaobjetos de grandes dimensiones que permiten una visión panorámica de la lesión o lesiones, su distancia con respecto a los márgenes y el aspecto del tejido mamario circundante [\[39\]](#).

Los márgenes quirúrgicos deben analizarse minuciosamente. El metaanálisis de Marinovich et al [\[40\]](#), que incluyó 20 estudios, se centra en las relaciones entre los márgenes y el porcentaje de recidivas locales en caso de CDIS. Los autores demostraron que los márgenes sanos reducían significativamente el riesgo de recidivas locales. Sin embargo, no se observó ningún beneficio suplementario significativo para los márgenes superiores a 2 mm. Actualmente, numerosas sociedades (American Society for Radiation Oncology [ASTRO], American Society of Clinical Oncology [ASCO], Society of Surgical Oncology [SSO], American Society of Breast Surgeons [ASBrS]) recomiendan un margen superior o igual a 2 mm [\[41\]](#).

## **Mastectomía**

La decisión de mastectomía total en el CDIS es multifactorial y depende de la elección de la paciente, el tamaño del CDIS, su focalidad, las posibilidades de obtención de bordes sanos ( $\geq 2$  mm) y un resultado estético satisfactorio [\[42\]](#). Por ello, en presencia de microcalcificaciones difusas, muy amplias (más de 5-6 cm) o agrupadas en varios focos en la mama (lo cual indica una afectación multicéntrica que puede confirmarse mediante micromuestras múltiples), la cirugía no puede ser conservadora. La edad joven de la paciente no constituye por sí misma una indicación de mastectomía [\[42\]](#). En caso de mastectomía total por CDIS, el porcentaje de recaídas locales es bajo, varía entre el 0,9% [\[43\]](#) y el 3% [\[44\]](#). Por lo tanto, no está indicado proponer una irradiación complementaria de pared después de una mastectomía completa por un CDIS [\[42\]](#).

Debido a esta ausencia de radioterapia postoperatoria, la posibilidad de una reconstrucción mamaria inmediata debe considerarse con la paciente, cuando la edad y las comorbilidades de la paciente lo permitan [\[42\]](#). En lo referente a la mastectomía con preservación de la envoltura cutánea sin preservación de la PAM, el Institut National du Cancer [\[42\]](#) francés considera, a pesar de la ausencia de estudios que la comparen con la mastectomía total, que puede proponerse a las pacientes tratadas por un CDIS, debido al beneficio sobre la calidad de vida aportado por la reconstrucción inmediata.

En lo referente a la mastectomía con preservación de la envoltura cutánea y de la PAM (todavía llamada mastectomía «conservadora»), esta técnica quirúrgica todavía debe evaluarse [\[42\]](#). No



obstante, la encuesta realizada por Weber et al [\[45\]](#) en el *Oncoplastic Breast Consortium consensus conference on nipple-sparing mastectomy* mostró que más del 80% de los expertos eran favorables a esta técnica, siempre que existiera una distancia «razonable» entre el CDIS y la PAM.

Después de la intervención quirúrgica por un CDIS, la hormonoterapia no es un estándar en el tratamiento del CDIS, porque los ensayos aleatorizados son discordantes [\[46\]](#).

## **Control axilar**

La linfadenectomía selectiva centinela (LSC) consiste en la exéresis del primero o los primeros ganglios que drenan el flujo linfático procedente del tumor. Estos ganglios generalmente se estudian por medio de cortes seriados y de inmunohistoquímica, que permiten la identificación de macrometástasis, micrometástasis o células tumorales aisladas.

## **Práctica de una LSC en caso de tratamiento conservador por un CDIS**

En un estudio realizado con 15.422 pacientes tratadas de manera conservadora por un CDIS en 2015, 2.698 (18%) se sometieron a una LSC [\[47\]](#). Sólo se identificaron metástasis ganglionares en el 0,9% de las pacientes. En total, el procedimiento centinela fue inútil en más del 99% de los casos. Además, cuando se identificaban metástasis ganglionares, raramente se trataba de macrometástasis (menos del 1%) y casi siempre eran microacontecimientos (micrometástasis y células tumorales aisladas), cuyo significado pronóstico en caso de CDIS no está claramente establecido [\[48\]](#). En algunos casos, las células neoplásicas observadas en los ganglios centinelas son células en tránsito y no metástasis ganglionares verdaderas, que pueden relacionarse con las macrobiopsias preoperatorias y no tienen ninguna repercusión sobre el pronóstico de las pacientes. En resumen, teniendo en cuenta el bajo porcentaje de metástasis ganglionares en el CDIS, la exéresis sistemática de los ganglios centinela no se recomienda en caso de tratamiento conservador. El descubrimiento de un cáncer invasivo durante el análisis histológico definitivo de la pieza quirúrgica puede conducir a una LSC en un segundo tiempo. En cambio, este procedimiento parece indicado cuando existe un riesgo de invasión oculta (masa palpable o imagen radiológica sospechosa) o en las pacientes que deben someterse a una cirugía oncoplástica compleja, ya que el procedimiento centinela ya no se puede aplicar o se aplica difícilmente después de la intervención, en caso de diagnóstico histológico diferido de la invasión [\[42\]](#).

## **Práctica de una LSC en caso de mastectomía por un CDIS**

Numerosas sociedades científicas recomiendan la práctica de la LSC durante una mastectomía por CDIS [\[42\]](#). En un estudio [\[49\]](#) de 2020 que incluyó 3.145 pacientes tratadas por un CDIS de 2010 a 2018, 168 (5%) se sometieron a una mastectomía con LSC. En resumen, después del análisis patológico definitivo de la mastectomía, 120 pacientes (71%) presentaban un CDIS

«puro» sin afectación ganglionar y 48 pacientes (29%) tenían un carcinoma invasivo asociado al CDIS, con cinco casos (10%) de afectación ganglionar. Los factores de riesgo de una afectación invasiva en análisis univariado eran la edad joven, la presencia de una masa palpable o en las pruebas de imagen, la extensión del CDIS en las pruebas de imagen y los focos múltiples. En el análisis multivariado, la presencia de una masa palpable o en las pruebas de imagen, así como la extensión del CDIS, eran significativas. En el futuro, la cirugía axilar centinela en caso de CDIS tratado con mastectomía podría reservarse para estas presentaciones clinicoradiológicas (masa clínica o radiológica, formas extensas o focos múltiples) y omitirse en los demás casos. Para otros autores, la presencia de una forma micropapilar también debería conducir a la realización de un procedimiento centinela, debido al riesgo de carcinoma invasivo asociado [\[50\]](#).

### Lugar de la radioterapia

El Early Breast Cancer Trialists Collaborative Group [\[51\]](#) publicó, en 2010, un metaanálisis de ensayos aleatorizados de cirugía conservadora en el CDIS, con o sin radioterapia adyuvante del conjunto de la glándula mamaria, a la dosis de 50 Gy en 25 fracciones de 2 Gy. El porcentaje de recidiva homolateral a los 10 años era del 28,1% con la cirugía sola y del 12,9% con cirugía y radioterapia. Alrededor del 50% de las recidivas estaba representada por carcinomas invasivos y la otra mitad por carcinomas in situ. Este beneficio era independiente de la edad de las pacientes, del tamaño del tumor y de la situación de los márgenes. En 2018, McCormick et al [\[52\]](#) presentaron los resultados a los 12 años del ensayo NRG/RTOG 9804, que incluyó a pacientes sometidas a un tratamiento quirúrgico conservador por un CDIS de buen pronóstico (grado 1 o 2, inferior a 2,5 cm, con márgenes de 3 mm o más). Después de 12 años de seguimiento, el porcentaje de recidiva local fue del 11,4% después de cirugía sola y del 2,8% para la cirugía seguida de radioterapia, lo cual confirma el beneficio de la irradiación, incluso en la población de bajo riesgo. Sin embargo, la reducción de la recidiva local relacionada con la irradiación no se asoció a una mejora significativa de la supervivencia específica. Un estudio retrospectivo multicéntrico [\[53\]](#) que incluyó más de 4.000 pacientes con un seguimiento medio de 9 años ha evidenciado que la aplicación de un complemento de dosis en el lecho quirúrgico asociado a la irradiación del conjunto de la glándula mamaria reducía significativamente el porcentaje de recidiva local. No todos los ensayos prospectivos que comparan el tratamiento quirúrgico conservador seguido o no de una irradiación adyuvante han evidenciado un beneficio sobre la supervivencia global [\[54\]](#), [\[55\]](#), [\[56\]](#), [\[57\]](#). Sin embargo, la supervivencia de las pacientes que presentaban una recidiva local del tipo del carcinoma invasivo era inferior a la de las pacientes que recidivaban con un carcinoma in situ o que no recaían.

Después de mastectomía, no está indicada una irradiación parietal complementaria [\[58\]](#). Las recomendaciones actuales indican que la irradiación de la glándula mamaria a la dosis de 45-50 Gy debe ser sistemática sean cuales sean los criterios clínicos o histológicos del tumor. Por el momento, no se ha demostrado que un complemento de dosis en el lecho tumoral mejore el

porcentaje de control local. Puede discutirse caso por caso, en función de los demás factores de pronóstico local [\[58\]](#). Se están realizando ensayos de desescalada con abstención de radioterapia en el CDIS de bajo riesgo, en especial en las mujeres ancianas.

### **Lugar de la desescalada terapéutica**

El sobretratamiento ocupa un lugar central en el debate actual sobre el tratamiento del CDIS. En efecto, algunos CDIS no tratados no avanzan hacia una forma invasiva y no reducen la supervivencia, mientras que los tratamientos propuestos pueden alterar la calidad de vida. A la inversa, otros CDIS tienen un potencial evolutivo real y pueden conducir al fallecimiento de las pacientes después de la transformación invasiva. En la práctica clínica, la dificultad es poder discriminar el pronóstico de cada CDIS para proponer el tratamiento adecuado.

### **Cómo seleccionar a las pacientes con un alto riesgo de recidiva**

Para poder identificar los CDIS con alto riesgo de evolución, los marcadores pronósticos podrían ser útiles. Actualmente, se están evaluando marcados inmunohistoquímicos y técnicas genéticas, asociados a ciertas características clínicas o patológicas [\[59\]](#). Algunos de estos marcadores ya se utilizan de rutina para comprender mejor el pronóstico del cáncer invasivo. En el CDIS, el bajo grado nuclear, la expresión de los receptores de los estrógenos (RE) y de la progesterona (RP), la ausencia de sobreexpresión del HER2 y la baja concentración de células positivas para el antígeno Ki-67 se asocian a un mejor pronóstico, con porcentajes de recidiva local más bajos [\[60\]](#), [\[61\]](#), [\[62\]](#), [\[63\]](#).

Otros marcadores, como p16, p53, COX-2, FOXA1 y p16, también tendrían un valor pronóstico para el CDIS [\[59\]](#), [\[62\]](#). Bremer et al [\[64\]](#) han desarrollado recientemente una escala de recaída biológica basada en los márgenes de resección quirúrgicos y en la expresión de ciertos marcadores, como RE/RP, HER2, Ki-67, COX-2, FOXA1 y p16. Esta escala permitiría determinar, en ausencia de radioterapia, a las pacientes de alto o bajo riesgo de recaída.

De la misma manera que las firmas moleculares utilizadas para el cáncer invasivo, se está evaluando una firma molecular para el CDIS; se trata de la escala Oncotype DX DCIS. Esta firma se basa en la expresión de 12 de los 21 genes utilizados para el carcinoma invasivo [\[65\]](#). Entre los genes utilizados, algunos están implicados en los acontecimientos precoces del proceso invasivo del cáncer de mama [\[66\]](#). Esta prueba ha sido objeto de una evaluación en dos estudios prospectivos independientes [\[66\]](#), [\[67\]](#). Un metaanálisis de estos dos estudios ha permitido demostrar que la utilización de la escala Oncotype DX DCIS asociada al tamaño tumoral y a la edad de la paciente permitía identificar a un grupo con un riesgo muy bajo de recidiva local [\[7\]](#). El desarrollo de estos marcadores pronósticos está en constante progresión actualmente [\[65\]](#). El enfoque que integra factores clínicos, morfológicos y moleculares es cada vez más prometedor para conocer el riesgo evolutivo del CDIS, y esto podría permitir personalizar el tratamiento de las pacientes. En algunas de ellas, una vigilancia activa podría ser la mejor opción.

## Vigilancia activa

Se han iniciado cinco ensayos clínicos de vigilancia activa para el CDIS de bajo riesgo en Reino Unido (LORIS) [\[68\]](#), en Europa (LORD) [\[69\]](#), en Estados Unidos (COMET) [\[46\]](#), en Japón (LORETTA) [\[70\]](#) y en Australia (LARRIKIN) [\[71\]](#). El estudio LORD (LOW Risk DCIS) es un ensayo de no inferioridad de fase III, aleatorizado, internacional y multicéntrico, que pretende determinar si el CDIS de bajo riesgo observado por detección precoz puede manejarse con toda seguridad mediante una estrategia de vigilancia activa o si debe privilegiarse el tratamiento convencional (cirugía y radioterapia, y, en ocasiones, hormonoterapia). Los estudios COMET y LORETTA estudian el CDIS de grado 1 o 2, que expresa receptores hormonales, pero no sobreexpresa HER2, y comparan una vigilancia activa con una hormonoterapia (obligatoria para LORETTA y facultativa para COMET). El ensayo australiano LARRIKIN se interesa por las pacientes de 55 años o más que presentan un CDIS de bajo grado asintomático y evalúa también el lugar de la vigilancia activa. Los resultados de estos estudios probablemente conducirán a cambios en nuestras prácticas actuales, en especial en las pacientes menopáusicas asintomáticas que presentan un CDIS de bajo riesgo evolutivo.

## Abstención de la radioterapia

Aunque está demostrado que la radioterapia adyuvante después del tratamiento conservador disminuye el porcentaje de recidiva local, en algunos grupos de pacientes no parece presentar un beneficio clínico ni, en particular, un impacto sobre la supervivencia global [\[51\]](#). Utilizando criterios como la edad de las pacientes, el tamaño del CDIS, el grado nuclear y los márgenes quirúrgicos, varios ensayos y estudios de cohortes no han conseguido identificar a los subgrupos de pacientes en las que la omisión de la radioterapia adyuvante podría realizarse. No obstante, esta identificación es fundamental, porque, en algunas pacientes, la recidiva local de un CDIS se produce con una forma invasiva, con un riesgo metastásico del 12-15% [\[55\]](#). Además, aunque la radioterapia ha experimentado numerosos avances en el plano técnico estos últimos años, la irradiación mamaria puede asociarse a efectos secundarios agudos y tardíos. La irradiación normofraccionada también puede representar un problema para las pacientes que desean continuar con su ejercicio profesional o viven lejos del centro de radioterapia. Por lo tanto, disminuir los efectos secundarios y el coste debidos al tratamiento y aumentar la calidad de vida de las pacientes se convierte en un eje prioritario de investigación. El objetivo del ensayo clínico francés ROMANCE (Radiotherapy Omission in Low Risk Ductal in situ Carcinoma Breast) es evaluar, en pacientes de 55 años o más, la omisión de la radioterapia en el CDIS de bajo riesgo a partir de criterios clínicos, patológicos y moleculares. El objetivo primario es la evaluación del riesgo de recidiva local a los 5 años. Otro estudio canadiense (DUCHESS) estudia actualmente el impacto de la escala Oncotype DX DCIS sobre la indicación de radioterapia adyuvante [\[72\]](#). El interés de una irradiación peroperatoria sobre el lecho quirúrgico, aplicada en una sesión en el momento de la resección quirúrgica, también se está evaluando (NCT03216421).

## Conclusión

El tratamiento del CDIS tiene por objetivo prevenir el desarrollo de un cáncer infiltrante y, a la vez, evitar el sobretratamiento de las pacientes ([Cuadro 5](#)). Los dos principales tratamientos del CDIS son la cirugía y la radioterapia, cuyas modalidades están en plena evolución. Parece razonable una desescalada de la radicalidad de la cirugía, con preservación de la PAM en caso de mastectomía o evitando procedimientos centinela, siempre que se seleccione y se informe bien a las pacientes. Están en curso ensayos clínicos que evalúan la abstención de la radioterapia e incluso la abstención de la cirugía, con vigilancia activa, para las pacientes de bajo riesgo ([Cuadro 6](#)). Los trabajos de investigación fundamental intentan comprender mejor las bases de la invasión, con el objetivo de mejorar la cuantificación de los riesgos e identificar nuevas dianas capaces de prevenir la invasión. [Download : Download zip file \(519KB\)](#)

Cuadro 5. Puntos esenciales del tratamiento del carcinoma ductal in situ (CDIS) en 2020.

<b>Frecuencia</b>	Alrededor del 10-15% de los cánceres de mama
<b>Evolución</b>	Sin tratamiento, se estima que menos de un tercio de los CDIS evoluciona hacia un cáncer invasivo
<b>Mortalidad</b>	Menos del 2% de fallecimientos después del tratamiento de un CDIS
<b>Tratamiento conservador</b>	Reservado al CDIS de menos de 5 cm
<b>Radioterapia</b>	Sistemática después de cirugía conservadora
<b>Mastectomía</b>	La preservación de la envoltura cutánea facilita la reconstrucción mamaria inmediata, que debe proponerse siempre que sea posible
<b>Linfadenectomía selectiva centinela</b>	Debe realizarse en caso de mastectomía, cirugía oncoplástica, presencia de una masa palpable o en la prueba de imagen

Cuadro 6. Progresos esperados en el tratamiento del carcinoma ductal in situ (CDIS).

<b>Firmas moleculares</b>	Podrían permitir identificar mejor el CDIS con riesgo evolutivo
<b>Vigilancia «activa»</b>	Abstención de cirugía y de radioterapia en curso de evaluación en las mujeres ancianas con un CDIS de bajo riesgo
<b>Mastectomía «conservadora»</b>	La preservación de la placa areolomamilar probablemente será una opción en algunas pacientes
<b>Radioterapia</b>	Están en curso de evaluación ensayos de abstención en las mujeres que presentan un CDIS de bajo riesgo después de cirugía conservadora
<b>Linfadenectomía selectiva centinela</b>	Probablemente, ya no se realizará sistemáticamente en caso de mastectomía

*Traducción y adaptación: Dra. Patricia Cingolani*

**Fuente:** <https://www.sciencedirect.com/science/article/pii/S1283081X20446983?via%3Dihub>

## Bibliografía

[1]

M.D. Ryser, D.L. Weaver, F. Zhao, M. Worni, L.J. Grimm, R. Gulati, *et al.*  
**Cancer outcomes in DCIS patients without locoregional treatment**  
J Natl Cancer Inst, 111 (2019), pp. 952-960  
[CrossRefView Record in ScopusGoogle Scholar](#)

[2]

M.E. Sanders, P.A. Schuyler, J.F. Simpson, D.L. Page, W.D. Dupont

**Continued observation of the natural history of low-grade ductal carcinoma in situ reaffirms proclivity for local recurrence even after more than 30 years of follow-up**  
Mod Pathol, 28 (2015), pp. 662-669  
[CrossRefView Record in ScopusGoogle Scholar](#)

[3]

M.E. Sanders, P.A. Schuyler, W.D. Dupont, D.L. Page

**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, 103 (2005), pp. 2481-2484  
[CrossRefView Record in ScopusGoogle Scholar](#)

[4]

V. Eusebi, E. Feudale, M.P. Foschini, A. Micheli, A. Conti, C. Riva, *et al.*  
**Long-term follow-up of in situ carcinoma of the breast**  
Semin Diagn Pathol, 11 (1994), pp. 223-235  
[View Record in ScopusGoogle Scholar](#)

[5]

L.M. Youngwirth, J.C. Boughey, E.S. Hwang

**Surgery versus monitoring and endocrine therapy for low-risk DCIS: the COMET Trial**  
Bull Am Coll Surg, 102 (2017), pp. 62-63  
[View Record in ScopusGoogle Scholar](#)

[6]

D.X. Oncotype

**DCIS score predicts recurrence**  
Cancer Discov, 5 (2015)  
OF3  
[Google Scholar](#)

[7]

E. Rakovitch, R. Gray, F.L. Baehner, R. Sutradhar, M. Crager, S. Gu, *et al.*  
**Refined estimates of local recurrence risks by DCIS score adjusting for clinicopathological features: a combined analysis of ECOG-ACRIN E5194 and Ontario DCIS cohort studies**  
Breast Cancer Res Treat, 169 (2018), pp. 359-369  
[CrossRefView Record in ScopusGoogle Scholar](#)

[8]

H.S. Gallager, J.E. Martin, D.L. Moore, D.D. Paulus

**The detection and diagnosis of early occult and minimal breast cancer**  
Curr Probl Cancer, 3 (1979), pp. 1-32  
[ArticleDownload PDFView Record in ScopusGoogle Scholar](#)

[9]

A.J. Maxwell, K. Clements, B. Hilton, D.J. Dodwell, A. Evans, O. Kearins, *et al.*  
**Risk factors for the development of invasive cancer in unresected ductal carcinoma in situ**  
Eur J Surg Oncol, 44 (2018), pp. 429-435  
[ArticleDownload PDFView Record in ScopusGoogle Scholar](#)

[10]

M.C. van Maaren, M. Lagendijk, M.M. Tilanus-Linthorst, L. de Munck, R.M. Pijnappel, M.K. Schmidt, *et al.*  
**Breast cancer-related deaths according to grade in ductal carcinoma in situ: a Dutch population-based study on patients diagnosed between 1999 and 2012**  
Eur J Cancer, 101 (2018), pp. 134-142  
[ArticleDownload PDFView Record in ScopusGoogle Scholar](#)

[11]

Mathelin C, Weingertner N, Lodi M, Molière S. Ecoulements mamelonnaires. *EMC - Gynécologie* 2019.[Article 812-A-20].  
[Google Scholar](#)

[12]

M. Ghofrani, B. Tapia, F.A. Tavassoli  
**Discrepancies in the diagnosis of intraductal proliferative lesions of the breast and its management implications: results of a multinational survey**  
Virchows Arch, 449 (2006), pp. 609-616  
[CrossRefView Record in ScopusGoogle Scholar](#)

[13]

F.A. Tavassoli  
**Breast pathology: rationale for adopting the ductal intraepithelial neoplasia (DIN) classification**  
Nat Clin Pract Oncol, 2 (2005), pp. 116-117  
[CrossRefView Record in ScopusGoogle Scholar](#)

[14]

S. Croce, M.F. Bretz-Grenier, C. Mathelin  
**[Most common benign epithelial breast diseases: diagnosis, treatment and cancer risk]**  
Gynecol Obstet Fertil, 36 (2008), pp. 788-799  
[ArticleDownload PDFView Record in ScopusGoogle Scholar](#)

[15]

T. Moriya, A. Kasajima, K. Ishida, Y. Kariya, J. Akahira, M. Endoh, *et al.*  
**New trends of immunohistochemistry for making differential diagnosis of breast lesions**  
Med Mol Morphol, 39 (2006), pp. 8-13  
[CrossRefView Record in ScopusGoogle Scholar](#)

[16]

J.T. Rabban, F.C. Koerner, M.F. Lerwill  
**Solid papillary ductal carcinoma in situ versus usual ductal hyperplasia in the breast: a potentially difficult distinction resolved by cytokeratin 5/6**  
Hum Pathol, 37 (2006), pp. 787-793  
[ArticleDownload PDFView Record in ScopusGoogle Scholar](#)

[17]

I. de Mascarel, G. MacGrogan, S. Mathoulin-Pelissier, A. Vincent-Salomon, I. Soubeyran, V. Picot, *et al.*  
**Epithelial atypia in biopsies performed for microcalcifications. Practical considerations about 2,833 serially sectioned surgical biopsies with a long follow-up**  
Virchows Arch, 451 (2007), pp. 1-10  
[CrossRefView Record in ScopusGoogle Scholar](#)

[18] <https://www.santepubliquefrance.fr/maladies-et-traumatismes/cancers/cancer-du-sein/articles/indicateurs-nationaux-de-performance-du-programme-de-depistage-du-cancer-du-sein-sur-la-periode-2015-2016>.  
[Google Scholar](#)

[19] H.G. Welch, P.C. Prorok, A.J. O'Malley, B.S. Kramer  
**Breast-cancer tumor size, overdiagnosis, and mammography screening effectiveness**  
N Engl J Med, 375 (2016), pp. 1438-1447  
[CrossRefView Record in ScopusGoogle Scholar](#)

[20] B.A. Virnig, S.Y. Wang, T. Shamilyan, R.L. Kane, T.M. Tuttle  
**Ductal carcinoma in situ: risk factors and impact of screening**  
J Natl Cancer Inst Monogr (41) (2010), pp. 113-116  
[CrossRefView Record in ScopusGoogle Scholar](#)

[21] Y. Jauhari, M.R. Gannon, C. Tsang, K. Horgan, D. Dodwell, K. Clements, *et al.*  
**Surgery and adjuvant radiotherapy for unilateral ductal carcinoma in situ (DCIS) in women aged over 70 years: a population based cohort study**  
Eur J Surg Oncol, 45 (2019), pp. 1378-1387  
[ArticleDownload PDFView Record in ScopusGoogle Scholar](#)

[22] K. Meeske, M. Press, A. Patel, L. Bernstein  
**Impact of reproductive factors and lactation on breast carcinoma in situ risk**  
Int J Cancer, 110 (2004), pp. 102-109  
[View Record in ScopusGoogle Scholar](#)

[23] B. Barreau, I. de Mascarel, C. Feuga, G. MacGrogan, M.H. Dilhuydy, V. Picot, *et al.*  
**Mammography of ductal carcinoma in situ of the breast: review of 909 cases with radiographic-pathologic correlations**  
Eur J Radiol, 54 (2005), pp. 55-61  
[ArticleDownload PDFView Record in ScopusGoogle Scholar](#)

[24]



Sickles E DOC, Bassett L. ACR BI-RADS® Mammography. In: Radiology ACo, editor. ACR BI-RADS® Atlas, Breast Imaging Reporting and Data System Reston, VA; 2013.  
[Google Scholar](#)

- [25] L. Holmberg, Y.N. Wong, L. Tabar, A. Ringberg, P. Karlsson, L.G. Arnesson, *et al.*  
**Mammography casting-type calcification and risk of local recurrence in DCIS: analyses from a randomised study**  
Br J Cancer, 108 (2013), pp. 812-819  
[CrossRefView Record in ScopusGoogle Scholar](#)
- [26] M. Naseem, J. Murray, J.F. Hilton, J. Karamchandani, D. Muradali, H. Faragalla, *et al.*  
**Mammographic microcalcifications and breast cancer tumorigenesis: a radiologic-pathologic analysis**  
BMC Cancer, 15 (2015), p. 307  
[View Record in ScopusGoogle Scholar](#)
- [27] K. Ban, H. Tsunoda, T. Watanabe, S. Kaoku, T. Yamaguchi, E. Ueno, *et al.*  
**Characteristics of ultrasonographic images of ductal carcinoma in situ with abnormalities of the ducts**  
J Med Ultrason, 47 (2020), pp. 107-115  
[CrossRefView Record in ScopusGoogle Scholar](#)
- [28] C.K. Kuhl, S. Schradang, H.B. Bieling, E. Wardelmann, C.C. Leutner, R. Koenig, *et al.*  
**MRI for diagnosis of pure ductal carcinoma in situ: a prospective observational study**  
Lancet, 370 (2007), pp. 485-492  
[ArticleDownload PDFView Record in ScopusGoogle Scholar](#)
- [29] C.D. Lehman, C. Gatsonis, C.K. Kuhl, R.E. Hendrick, E.D. Pisano, L. Hanna, *et al.*  
**MRI evaluation of the contralateral breast in women with recently diagnosed breast cancer**  
N Engl J Med, 356 (2007), pp. 1295-1303  
[View Record in ScopusGoogle Scholar](#)
- [30] A. Baur, S.D. Bahrs, S. Speck, B.M. Wietek, B. Kramer, U. Vogel, *et al.*  
**Breast MRI of pure ductal carcinoma in situ: sensitivity of diagnosis and influence of lesion characteristics**  
Eur J Radiol, 82 (2013), pp. 1731-1737  
[ArticleDownload PDFView Record in ScopusGoogle Scholar](#)

- [31] H.I. Greenwood, L.J. Wilmes, T. Kelil, B.N. Joe  
**Role of breast MRI in the evaluation and detection of DCIS: opportunities and challenges**  
J Magn Reson Imaging (2019)  
[Online ahead of print]  
[Google Scholar](#)
- [32] C.S. Giess, S. Raza, R.L. Birdwell  
**Patterns of nonmasslike enhancement at screening breast MR imaging of high-risk premenopausal women**  
Radiographics, 33 (2013), pp. 1343-1360  
[CrossRefView Record in ScopusGoogle Scholar](#)
- [33] L. Turnbull, S. Brown, I. Harvey, C. Olivier, P. Drew, V. Napp, *et al.*  
**Comparative effectiveness of MRI in breast cancer (COMICE) trial: a randomised controlled trial**  
Lancet, 375 (2010), pp. 563-571  
[ArticleDownload PDFView Record in ScopusGoogle Scholar](#)
- [34] N.H. Peters, S. van Esser, M.A. van den Bosch, R.K. Storm, P.W. Plaisier, T. van Dalen, *et al.*  
**Preoperative MRI and surgical management in patients with nonpalpable breast cancer: the MONET - randomised controlled trial**  
Eur J Cancer, 47 (2011), pp. 879-886  
[ArticleDownload PDFView Record in ScopusGoogle Scholar](#)
- [35] C. Balleyguier, A. Dunant, L. Ceugnart, M. Kandel, M.P. Chauvet, P. Cherel, *et al.*  
**Preoperative breast magnetic resonance imaging in women with local ductal carcinoma in situ to optimize surgical outcomes: results from the randomized phase III trial IRCIS**  
J Clin Oncol, 37 (2019), pp. 885-892  
[CrossRefView Record in ScopusGoogle Scholar](#)
- [36] K.H. Lee, J.W. Han, E.Y. Kim, J.S. Yun, Y.L. Park, C.H. Park  
**Predictive factors for the presence of invasive components in patients diagnosed with ductal carcinoma in situ based on preoperative biopsy**

- [37] M.E. Brennan, R.M. Turner, S. Ciatto, M.L. Marinovich, J.R. French, P. Macaskill, *et al.*  
**Ductal carcinoma in situ at core-needle biopsy: meta-analysis of underestimation and predictors of invasive breast cancer**  
Radiology, 260 (2011), pp. 119-128  
[CrossRefView Record in ScopusGoogle Scholar](#)
- [38] S. Soumian, E.T. Verghese, M. Booth, N. Sharma, S. Chaudhri, S. Bradley, *et al.*  
**Concordance between vacuum assisted biopsy and postoperative histology: implications for the proposed Low Risk DCIS Trial (LORIS)**  
Eur J Surg Oncol, 39 (2013), pp. 1337-1340  
[ArticleDownload PDFView Record in ScopusGoogle Scholar](#)
- [39] A. Mechine-Neuville, M.P. Chenard, B. Gairard, C. Mathelin, J.P. Bellocq  
**Large sections in routine breast pathology. A technique adapted to conservative surgery**  
Ann Pathol, 20 (2000), pp. 275-279  
[View Record in ScopusGoogle Scholar](#)
- [40] M.L. Marinovich, L. Azizi, P. Macaskill, L. Irwig, M. Morrow, L.J. Solin, *et al.*  
**The association of surgical margins and local recurrence in women with ductal carcinoma in situ treated with breast-conserving therapy: a meta-analysis**  
Ann Surg Oncol, 23 (2016), pp. 3811-3821  
[CrossRefView Record in ScopusGoogle Scholar](#)
- [41] M. Morrow, K.J. Van Zee, L.J. Solin, N. Houssami, M. Chavez-MacGregor, J.R. Harris, *et al.*  
**Society of Surgical Oncology-American Society for Radiation Oncology-American Society of Clinical Oncology consensus guideline on margins for breast-conserving surgery with whole-breast irradiation in ductal carcinoma in situ**  
J Clin Oncol, 34 (2016), pp. 4040-4046  
[View Record in ScopusGoogle Scholar](#)

[Google Scholar](#)

[42]

M. Chadha, J. Portenoy, S.K. Boolbol, A. Gillego, L.B. Harrison

**Is there a role for postmastectomy radiation therapy in ductal carcinoma in situ?**

Int J Surg Oncol, 2012 (2012)

423520

[Google Scholar](#)

[43]

L. Kelley, M. Silverstein, L. Guerra

**Analyzing the risk of recurrence after mastectomy for DCIS: a new use for the USC/Van Nuys Prognostic Index**

Ann Surg Oncol, 18 (2011), pp. 459-462

[CrossRefView Record in ScopusGoogle Scholar](#)

[44]

W.P. Weber, M. Haug, C. Kurzeder, V. Bjelic-Radisic, R. Koller, R. Reitsamer, *et al.*

**Oncoplastic Breast Consortium consensus conference on nipple-sparing mastectomy**

Breast Cancer Res Treat, 172 (2018), pp. 523-537

[CrossRefView Record in ScopusGoogle Scholar](#)

[45]

E.S. Hwang, T. Hyslop, T. Lynch, E. Frank, D. Pinto, D. Basila, *et al.*

**The COMET (Comparison of Operative versus Monitoring and Endocrine Therapy) trial: a phase III randomised controlled clinical trial for low-risk ductal carcinoma in situ (DCIS)**

BMJ Open, 9 (2019)

e026797

[Google Scholar](#)

[46]

T.A. James, B. Palis, R. McCabe, J.A. Pardo, A. Alapati, O. Ukandu, *et al.*

**Evaluating the role of sentinel lymph node biopsy in patients with DCIS treated with breast conserving surgery**

Am J Surg (2020)

[Online ahead of print]

[Google Scholar](#)

[47]

E.V. Holm-Rasmussen, M.B. Jensen, E. Balslev, N. Kroman, T.F. Tvedskov

**Risk factors of sentinel and non-sentinel lymph node metastases in patients with ductal carcinoma in situ of the breast: a nationwide study**

Breast, 42 (2018), pp. 128-132

[ArticleDownload PDFView Record in ScopusGoogle Scholar](#)

[49]

A. Price, F. Schnabel, J. Chun, E. Kaplowitz, J. Goodgal, A. Guth, *et al.*

**Sentinel lymph node positivity in patients undergoing mastectomies for ductal carcinoma in situ (DCIS)**

Breast J (2020)  
[Online ahead of print]  
[Google Scholar](#)

[50]

M. Pilewskie, M. Karsten, J. Radosa, A. Eaton, T.A. King

**Is sentinel lymph node biopsy indicated at completion mastectomy for ductal carcinoma in situ?**

Ann Surg Oncol, 23 (2016), pp. 2229-2234  
[CrossRefView Record in ScopusGoogle Scholar](#)

[51]

Early Breast Cancer Trialists' Collaborative Group, C. Correa, P. McGale, C. Taylor, Y. Wang, M. Clarke

**Overview of the randomized trials of radiotherapy in ductal carcinoma in situ of the breast**

J Natl Cancer Inst Monogr (41) (2010), pp. 162-177  
[Google Scholar](#)

[52]

B. McCormick

**Randomized trial evaluating radiation following surgical excision for "good risk" DCIS: 12-year report from NRG/RTOG 9804**

Int J Radiat Oncol Biol Phys, 102 (2018), p. 1603  
[ArticleDownload PDFGoogle Scholar](#)

[53]

M.S. Moran, Y. Zhao, S. Ma, Y. Kirova, A. Fourquet, P. Chen, *et al.*

**Association of radiotherapy boost for ductal carcinoma in situ with local control after whole-breast radiotherapy**

JAMA Oncol, 3 (2017), pp. 1060-1068  
[CrossRefView Record in ScopusGoogle Scholar](#)

[54]

M. Donker, S. Litiere, G. Werutsky, J.P. Julien, I.S. Fentiman, R. Agresti, *et al.*

**Breast-conserving treatment with or without radiotherapy in ductal carcinoma In Situ: 15-year recurrence rates and outcome after a recurrence, from the EORTC 10853 randomized phase III trial**

J Clin Oncol, 31 (2013), pp. 4054-4059  
[View Record in ScopusGoogle Scholar](#)

[55]

I.L. Wapnir, J.J. Dignam, B. Fisher, E.P. Mamounas, S.J. Anderson, T.B. Julian, *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, 103 (2011), pp. 478-488  
[CrossRefView Record in ScopusGoogle Scholar](#)

[56]

J. Cuzick, I. Sestak, S.E. Pinder, I.O. Ellis, S. Forsyth, N.J. Bundred, *et al.*

**Effect of tamoxifen and radiotherapy in women with locally excised ductal carcinoma in situ: long-term results from the UK/ANZ DCIS trial**

Lancet Oncol, 12 (2011), pp. 21-29  
[ArticleDownload PDFView Record in ScopusGoogle Scholar](#)

[57]

F. Warnberg, H. Garmo, S. Emdin, V. Hedberg, L. Adwall, K. Sandelin, *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, 32 (2014), pp. 3613-3618  
[View Record in ScopusGoogle Scholar](#)

[58]

C. Hennequin, I. Barillot, D. Azria, Y. Belkacemi, M. Bollet, B. Chauvet, *et al.*  
**Radiotherapy of breast cancer**

Cancer Radiother, 20 (Suppl.) (2016), pp. S139-S146  
[ArticleDownload PDFView Record in ScopusGoogle Scholar](#)

[59]

E.J. Groen, L.E. Elshof, L.L. Visser, E.J. Rutgers, H.A. Winter-Warnars, E.H. Lips, *et al.*  
**Finding the balance between over- and under-treatment of ductal carcinoma in situ (DCIS)**  
Breast, 31 (2017), pp. 274-283  
[ArticleDownload PDFView Record in ScopusGoogle Scholar](#)

[60]

V.R. Sarode, J.S. Han, D.H. Morris, Y. Peng, R. Rao

**A comparative analysis of biomarker expression and molecular subtypes of pure ductal carcinoma in situ and invasive breast carcinoma by image analysis: relationship of the subtypes with histologic grade, Ki67, p53 overexpression, and DNA ploidy**  
Int J Breast Cancer, 2011 (2011), p. 217060  
[View Record in ScopusGoogle Scholar](#)

[61]

K. Han, S. Nofech-Mozes, S. Narod, W. Hanna, D. Vesprini, R. Saskin, *et al.*  
**Expression of HER2neu in ductal carcinoma in situ is associated with local recurrence**  
Clin Oncol, 24 (2012), pp. 183-189  
[ArticleDownload PDFView Record in ScopusGoogle Scholar](#)

[62]

K. Kerlikowske, A.M. Molinaro, M.L. Gauthier, H.K. Berman, F. Waldman, J. Bennington, *et al.*  
**Biomarker expression and risk of subsequent tumors after initial ductal carcinoma in situ diagnosis**  
J Natl Cancer Inst, 102 (2010), pp. 627-637  
[CrossRefView Record in ScopusGoogle Scholar](#)

[63]

E. Provenzano, J.L. Hopper, G.G. Giles, G. Marr, D.J. Venter, J.E. Armes

**Histological markers that predict clinical recurrence in ductal carcinoma in situ of the breast: an Australian population-based study**  
Pathology, 36 (2004), pp. 221-229  
[ArticleDownload PDFView Record in ScopusGoogle Scholar](#)

[64]

T. Bremer, P.W. Whitworth, R. Patel, J. Savala, T. Barry, S. Lyle, *et al.*  
**A biological signature for breast ductal carcinoma in situ to predict radiotherapy benefit and assess recurrence risk**  
Clin Cancer Res, 24 (2018), pp. 5895-5901  
[CrossRefView Record in ScopusGoogle Scholar](#)

[65]

W.M. Hanna, C. Parra-Herran, F.I. Lu, E. Slodkowska, E. Rakovitch, S. Nofech-Mozes

**Ductal carcinoma in situ of the breast: an update for the pathologist in the era of individualized risk assessment and tailored therapies**  
Mod Pathol, 32 (2019), pp. 896-915  
[CrossRefView Record in ScopusGoogle Scholar](#)

[66]

L.J. Solin, R. Gray, F.L. Baehner, S.M. Butler, L.L. Hughes, C. Yoshizawa, *et al.*  
**A multigene expression assay to predict local recurrence risk for ductal carcinoma in situ of the breast**  
J Natl Cancer Inst, 105 (2013), pp. 701-710  
[CrossRefView Record in ScopusGoogle Scholar](#)

[67]

E. Rakovitch, S. Nofech-Mozes, W. Hanna, F.L. Baehner, R. Saskin, S.M. Butler, *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, 152 (2015), pp. 389-398

[CrossRefView Record in ScopusGoogle Scholar](#)

[68]

D. Rea, A. Francis, M. Wallis, J. Thomas, J. Bartlett, S. Bowden, *et al.*

**Confusion over differences in registration and randomization criteria for the LORIS (Low-Risk DCIS) trial**

Ann Surg Oncol, 24 (Suppl. 3) (2017), pp. 566-567

[CrossRefView Record in ScopusGoogle Scholar](#)

[69]

L.E. Elshof, K. Tryfonidis, L. Slaets, A.E. van Leeuwen-Stok, V.P. Skinner, N. Dif, *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, 51 (2015), pp. 1497-1510

[ArticleDownload PDFView Record in ScopusGoogle Scholar](#)

[70]

C. Kanbayashi, H. Iwata

**Current approach and future perspective for ductal carcinoma in situ of the breast**

Jpn J Clin Oncol, 47 (2017), pp. 671-677

[CrossRefView Record in ScopusGoogle Scholar](#)

[71]

J. Lippey, A. Spillane, C. Saunders

**Not all ductal carcinoma in situ is created equal: can we avoid surgery for low-risk ductal carcinoma in situ?**

ANZ J Surg, 86 (2016), pp. 859-860

[CrossRefView Record in ScopusGoogle Scholar](#)

[72]

ClinicalTrials.gov. Evaluation of the DCIS Score for decisions on radiotherapy in patients with low/intermediate risk DCIS (DUCHESS). ClinicalTrialsgov Identifier:

NCT02766881 <https://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT02766881> 2018.

[Google Scholar](#)