



TESIS DOCTORAL

UNIVERSIDAD MIGUEL HERNÁNDEZ

Facultad de Medicina

Departamento de Salud Pública, Historia de la
Ciencia y Ginecología

**PARÁMETROS MORFOLÓGICOS Y BIOLÓGICOS
EN EL CARCINOMA DUCTAL IN SITU DE MAMA.
IMPLICACIONES PRONÓSTICAS**

Memoria para optar al grado de Doctor presentada por:

Hortensia Ballester Galiana

Directores de la Tesis:

Dr. Juan Carlos Martínez Escoriza

Dr. F. Ignacio Aranda López

Alicante, 2017



Dr. Ildfonso Hernández Aguado, Director del Departamento de Salud Pública, Historia de la Ciencia y Ginecología de la Facultad de Medicina de la Universidad Miguel Hernández

CERTIFICA:

Que D^a HORTENSIA BALLESTER GALIANA ha realizado bajo la coordinación de este Departamento su memoria de tesis doctoral titulada “**Parámetros morfológicos y biológicos en el carcinoma ductal in situ de mama. Implicaciones pronósticas**”. De acuerdo a la información recibida sobre las evaluaciones previas realizadas en cumplimiento de la normativa general vigente y la propia de la Universidad Miguel Hernández y según lo certificado por las personas que han realizado la tutoría y dirección, la tesis cumple los requisitos para proceder a su defensa pública.

Lo certifico en Sant Joan d’Alacant, a veintiséis de junio de dos mil diecisiete.

Ildfonso Hernández Aguado
Director del Departamento



El Dr. Juan Carlos Martínez Escoriza y el Dr. F. Ignacio Aranda López

CERTIFICAN:

Que D. Hortensia Ballester Galiana ha realizado bajo nuestra supervisión su memoria de tesis doctoral titulada “Parámetros morfológicos y biológicos en el carcinoma ductal in situ de mama. Implicaciones pronósticas”, cumpliendo todos los objetivos previstos, finalizando su trabajo en forma satisfactoria para su defensa pública y capacitándole para optar al grado de Doctor.

Lo que certificamos en Alicante, a veintiséis de junio de dos mil diecisiete.

Fdo: Dr. Juan Carlos Martínez Escoriza

Fdo: F. Ignacio Aranda López



A mi marido

A mis princesas

A mis padres

“Para que no vuelvan los hombres grises”

AGRADECIMIENTOS

A nuestras pacientes, se lo debemos todo.

A mis compañeros del Servicio de Ginecología y Obstetricia del Hospital General de Alicante. Todos ponemos nuestro granito de arena para que funcione y estoy realmente orgullosa de todo lo que aprendo cada día con vosotros. A Ángela, Lola y Charo, mis mentoras, no os terminaré de agradecer nunca vuestra dedicación, enseñanzas y saber estar. Vuestro trabajo continúa.

Al Servicio de Anatomía Patológica: María, Gloria, Estela y en especial a Fran, eres buena persona y muy trabajador, no dejes de ser nuestro “residente” nunca.

Al Servicio de Radiología: Marga, Miriam, Chema hacéis una labor fundamental en nuestra práctica diaria. Gracias a Eloísa por sus consejos.

A Anto, Inma, Mari Carmen, Rosi, Gloria y ... ,porque vuestro ayuda en consultas externas es inestimable. A Joaquín, por lo bien que desempeña su trabajo, lo humano que es y todo el apoyo que nos brinda desde el Departamento, que es mucho.

A mis amigas y amigos, porque saber que siempre están ahí me llena de alegría. Gracias Vicente por tus consejos en las tablas y cruces.

A José Ponce y sus revisiones, imprescindibles. Tenemos mucha suerte de tener un oncólogo tan cercano.

A mi Gemma, hermana de hospital, amiga y confidente. Sabes que me ayudas muchísimo.

A Nacho Aranda, codirector, porque esta tesis es en parte idea suya. Me encanta cuando transmites todos tus conocimientos al Comité de Patología Mamaria. Gracias por tus consejos.

A Juan Carlos, tus ánimos y conocimientos han hecho esta tesis posible. Me has enseñado día a día a ser una mejor persona y médico, siempre estás ahí cuando te necesitamos. Gracias por la confianza depositada en mí.

A Tina y Silvia, es increíble que el destino nos haya unido. No cambiéis nunca, estoy encantada de trabajar con vosotras y que seamos tan buenas amigas. Vamos a hacer muchas cosas juntas.

A mis padres y mi hermano, porque sin vosotros yo no habría llegado hasta aquí. Sois mi referente y os he robado también muchos momentos. Hay que retomar el parchís. Papá, gracias por enseñarme lo que significa la palabra honestidad.

A mis hijas, Marta y Blanca, porque no dejan de sorprenderme todos los días, por todas las veces que habéis venido a darme besos y animarme. Sois geniales. A mi Vicen, porque he añadido al lote de 6 años de carrera, MIR, OPE y demás trabajos, una tesis. Prometo descansar un poco antes de empezar con el Master...Llevamos 23 años juntos y parecen pocos en comparación con los que nos quedan por vivir. Te quiero. Os quiero mucho familia.





Tabla de contenido

ÍNDICE GENERAL

I – Índice de Tablas	IX
II – Índice de Figuras	XIII
III – Índice de Cuadros	XV
IV – Acrónimos	XIX
1. Introducción	3
1.1 Estado actual del tema	3
1.2 Epidemiología	4
1.3 Diagnóstico	6
1.3.1 Mamografía	6
1.3.2 Ecografía	9
1.3.3 Resonancia Magnética (RM)	10
1.3.4 Estudio anatomopatológico (AP) dirigido por pruebas de imagen	11
1.3.5 Localización Preoperatoria	14
1.3.6 Diagnóstico temprano del Cáncer de Mama	15
1.4 Factores de Riesgo	19
1.4.1 Historia Familiar y Predisposición Genética	19
1.4.2 Edad	20
1.4.3 Raza	21
1.4.4 Densidad Mamaria Mamográfica	21
1.4.5 Antecedente de HDA	22
1.4.6 Factores Reproductivos y Hormonales	23
1.4.7 Prevención del CM	24
1.5 Anatomía Patológica del CDIS	25
1.5.1 Macroscopía o examen general	27
1.5.2 Tamaño	27
1.5.3 Patrón arquitectural	28
1.5.4 Necrosis	32
1.5.5 Márgenes	32
1.5.6 Calcificaciones	33
1.5.7 Grado	33
1.5.8 Variantes infrecuentes	36
1.5.9 IHQ	39
1.5.10 Historia Natural	49
1.5.11 Clasificaciones	53
1.6 Diagnóstico diferencial	57

1.6.1 Hiperplasia ductal usual (HDU)	57
1.6.2 Hiperplasia atípica de epitelio plano (FEA)	57
1.6.3 Hiperplasia ductal con atipia	57
1.6.4 Carcinoma invasivo	58
1.6.5 Carcinoma lobulillar in situ	58
1.7 Tratamiento	60
1.7.1 Tratamientos quirúrgicos.....	60
1.7.2 Tratamientos complementarios	69
1.8 Pronóstico y seguimiento	73
1.8.1 Factores pronósticos y predictivos	74
2. Justificación	83
3. Hipótesis y Objetivos	91
3.1 Hipótesis de trabajo.....	91
3.2 Objetivo primario (o principal)	91
3.3 Objetivos secundarios:	91
4. Material y Métodos	95
4.1 Entorno	95
4.2 Metodología del Estudio. Población a estudio	97
4.2.1 Criterios de inclusión	99
4.2.2 Criterios de exclusión.....	99
4.3 Análisis de las Piezas Quirúrgicas.....	100
4.4 Definición de variables	101
4.4.1 Variables de identificación.....	101
4.4.2 Variables clínicas.....	101
4.4.3 Variables gineco-obstétricas.....	101
4.4.4 Variables relacionadas con el método diagnóstico	102
4.4.5 Variables relacionadas con la cirugía	102
4.4.6 Variables morfológicas	102
4.4.7 Variables IHQ	103
4.4.8 Tratamientos adyuvantes	103
4.4.9 Variable resultado (recaída)	104
4.5 análisis estadístico	106
4.6 Aspectos éticos y financiación	107
5. Resultados.....	111
5.1 Bloque 0: Análisis descriptivo de la Muestra	111
5.2 Bloque 1: Análisis del perfil IHQ en el CDIS.....	133
5.3 Bloque 2: Análisis de los marcadores IHQ de manera independiente.....	138
5.4 Bloque 3: Análisis de las variables clínicas y anatomopatológicas	147

5.5 Bloque 4: Análisis Multivariante. Asociaciones y correlación de datos.	152
5.5.1 Análisis multivariante	152
5.5.2 Correlación de los biomarcadores en la biopsia con los de la pieza.....	152
5.5.3 Grado de concordancia entre tamaño tumoral patológico y radiológico.....	154
5.5.4 Asociaciones entre marcadores IHQ cuantitativos entre sí.....	154
5.6. Bloque 5: Valoración de los Tratamientos en el CDIS	155
5.6.1 Análisis del tipo de cirugía (tumorectomía-mastectomía).....	155
5.6.2 Análisis de los tratamientos adyuvantes	163
5.6.3 Análisis de las recaídas. Análisis de supervivencia.	166
6 Discusión	177
6.1 Características clínicas y radiológicas del CDIS y su relación con recaída.	179
6.2 Características AP del CDIS y su relación con la recaída.	183
6.3 IHQ del CDIS y recaída.	187
6.3.1 Relación marcadores IHQ con variables clásicamente asociadas a recaída ..	187
6.3.2 ¿Cuál es la relación de los marcadores/perfiles IHQ y la recaída?	188
6.4 Tratamiento del CDIS y recaída.....	194
6.5 Recaídas, seguimiento y supervivencia.	200
7. Limitaciones y Retos Futuros	211
7.1 Limitaciones.....	211
7.2 Retos futuros	211
8. Conclusiones	215
9. Anexos	219
9.1 Informe favorable del CEIC del HGUA.....	219
9.2 Vista del formulario de la base de datos utilizada en el estudio.	220
10. Bibliografía	223



Índice de Tablas Figuras y Cuadros

I – ÍNDICE DE TABLAS

Tabla 1: Microcalcificaciones según el sistema BI-RADS. Adaptada de (32)	7
Tabla 2: Factores que aumentan el riesgo de asociar un CMI al CDIS (62)	13
Tabla 3: Factores de riesgo de CM. Obtenido de (83)	19
Tabla 4: Comparación frecuencias perfiles IHQ en el CDIS puro y el CMI (165,170,174).....	49
Tabla 5: Resumen de clasificaciones asignadas al CDIS (195)	54
Tabla 6: Combinación de factores en el IPVN (200)	55
Tabla 7: Recomendaciones de tratamiento usando el IPVN (136)	56
Tabla 8: Comparativa de estudios de tumorectomía simple (9)	66
Tabla 9: Riesgo relativo de recurrencia tras CC del CDIS en función del margen (83)	76
Tabla 10: Clasificación IHQ empleada en el HGUA.....	103
Tabla 11: Descriptivo de variables cuantitativas (antecedentes personales y ginecológicos) .	111
Tabla 12: Descriptivo de variables cualitativas (antecedentes personales y ginecológicos)....	112
Tabla 13: Patología mamaria previa.....	113
Tabla 14: Motivo de consulta. Procedencia las pacientes.....	114
Tabla 15: Pruebas de imagen realizadas	115
Tabla 16: Estimación del tamaño en mm del CDIS por las diferentes pruebas radiológicas....	115
Tabla 17: Exploración física	115
Tabla 18: Tipos de cirugía inicial realizada	116
Tabla 19: Cirugía de rescate	118
Tabla 20: Número de GC y linfadenectomías axilares en cirugía inicial y de rescate.....	120
Tabla 21: Evolución de la cirugía axilar en los años incluidos en el estudio.....	121
Tabla 22: Lateralidad mamaria del CDIS.....	122
Tabla 23: Subtipo citoarquitectural del CDIS.....	122
Tabla 24: Descriptivo de IHQ de la biopsia (variables cuantitativas).....	123
Tabla 25: Descriptivo de IHQ de la biopsia (variables cualitativas)	124
Tabla 26: Descriptivo de IHQ de la pieza (variables cuantitativas).....	125
Tabla 27: Descriptivo de IHQ de la pieza (variables cualitativas)	125
Tabla 28: Descriptivo de IHQ total (variables cuantitativas)	126
Tabla 29: Descriptivo de IHQ total (variables cualitativas).....	126

Tabla 30: Características AP asociadas al CDIS.....	127
Tabla 31: Lesiones asociadas benignas/de riesgo al CDIS	128
Tabla 32: Descriptivo de tamaño y márgenes (variables cuantitativas).....	129
Tabla 33: Descriptivo de tamaño y márgenes (variables cualitativas)	129
Tabla 34: Descriptivo de los márgenes y cirugía de ampliación realizada	129
Tabla 35: Descriptivo de la variable recaída.....	130
Tabla 36: Tratamientos adyuvantes en el CDIS	131
Tabla 37: Tratamientos adyuvantes empleados	131
Tabla 38: Seguimiento de las pacientes	132
Tabla 39: Descriptivo de los perfiles IHQ en el material de biopsia, pieza y final	133
Tabla 40: Relación entre los perfiles IHQ y las variables cuantitativas edad y tamaño.....	134
Tabla 41: Relación entre perfiles IHQ y variables relacionadas con recaída (cualitativas).....	135
Tabla 42: Relación perfil IHQ agrupado (Luminal B y Her-2/TN) con variables cuantitativas relacionadas con recaída.....	136
Tabla 43: Relación perfil IHQ agrupado (Luminal B y Her-2/TN) con variables cualitativas relacionadas con recaída.....	136
Tabla 44: Relación del perfil IHQ con el tipo de cirugía.....	137
Tabla 45: Relación del perfil IHQ agrupado con el tipo de cirugía	137
Tabla 46: Relación del subgrupo IHQ con riesgo de recaída	137
Tabla 47: Relación del perfil IHQ con recaída tras reagrupar.....	137
Tabla 48: Edad y marcadores IHQ (variables cuantitativas)	138
Tabla 49: Edad y marcadores IHQ (variables cualitativas)	139
Tabla 50: Tamaño y marcadores IHQ (variables cuantitativas).....	140
Tabla 51: Tamaño y marcadores IHQ (variables cualitativas)	140
Tabla 52: Patrón comedo y marcadores IHQ (variables cuantitativas)	141
Tabla 53: Patrón comedo y marcadores IHQ (variables cualitativas).....	141
Tabla 54: Márgenes y marcadores IHQ (variables cuantitativas).....	142
Tabla 55: Márgenes y marcadores IHQ (variables cualitativas)	142
Tabla 56: Grado y marcadores IHQ (variables cuantitativas).....	143
Tabla 57: Grado y marcadores IHQ (variables cualitativas).....	143

Tabla 58: Relación tipo de cirugía e IHQ (variables cuantitativas)	144
Tabla 59: Relación tipo de cirugía e IHQ (variables cualitativas).....	145
Tabla 60: Relación de los marcadores IHQ independientes con el riesgo de recaída	146
Tabla 61: Riesgo de recaída en función de antecedentes de la paciente (1)	147
Tabla 62: Riesgo de recaída en función de antecedentes de la paciente (2)	148
Tabla 63: Riesgo de recaída en función del motivo de consulta/procedencia de la paciente .	148
Tabla 64: Riesgo de recaída en función de las características AP del CDIS (1)	149
Tabla 65: Riesgo de recaída en función de las características AP del CDIS (2)	149
Tabla 66: Riesgo de recaída y lesión benigna/de riesgo asociadas al CDIS	150
Tabla 67: Relación recaída-pruebas radiológicas	150
Tabla 68: Relación recaída-exploración física	151
Tabla 69: Indicadores del modelo multivariante.....	152
Tabla 70: Modelo multivariante.....	152
Tabla 71: Correlación del estado del RE en biopsia y pieza.....	153
Tabla 72: Correlación del estado del RP en biopsia y pieza	153
Tabla 73: Correlación del estado del Ki-67 en biopsia y pieza	153
Tabla 74: Correlación del estado del RA en biopsia y pieza	153
Tabla 75: Correlación entre tamaño estimado del CDIS por imagen y patológico.....	154
Tabla 76: Correlaciones entre marcadores IHQ	154
Tabla 77: Comparación tipo de cirugía-antecedentes personales (variables cualitativas)	155
Tabla 78: Comparación tipo de cirugía-antecedentes personales (variables cuantitativas)	156
Tabla 79: Relación motivo de consulta/procedencia de la paciente-tipo de cirugía.....	157
Tabla 80: Relación entre la exploración física y el tipo de cirugía.....	157
Tabla 81: Relación entre las pruebas de imagen y el tipo de cirugía	158
Tabla 82: Tamaños estimados por las diferentes pruebas de imagen y tipo de cirugía.....	158
Tabla 83: Relación de las cirugías asociadas y la cirugía principal.....	159
Tabla 84: Cirugías asociadas a la cirugía principal y riesgo de recaída	159
Tabla 85: Relación tipo de cirugía y recaída	160
Tabla 86: Asociación tipo de cirugía con características AP del tumor (1).....	161
Tabla 87: Asociación tipo de cirugía con características AP del tumor (2)	161

Tabla 88: Asociación tipo de cirugía con características AP del tumor (3)	162
Tabla 89: Lesión benigna/premaligna asociada y tipo de cirugía.....	162
Tabla 90: Seguimiento y tipo de cirugía	163
Tabla 91: Comparación de los tipos de cirugía con los tratamientos adyuvantes	163
Tabla 92: Relación entre las variables pronósticas del CDIS y la RT	164
Tabla 93: Relación IHQ con RT (variables cuantitativas)	164
Tabla 94: Relación IHQ con RT (variables cualitativas).....	165
Tabla 95: Relación del perfil IHQ y la RT.....	165
Tabla 96: Relación de los RH de la IHQ y la TH	166
Tabla 97: Relación de los tratamientos adyuvantes con el riesgo de recaída.....	166
Tabla 98: Recaídas del estudio. Tratamiento inicial, tipos de recaída y tiempo a la misma	167
Tabla 99: Tratamiento del CDIS y recaídas del estudio	167
Tabla 100: Supervivencia media libre de recaída (todos los casos)	168
Tabla 101: Supervivencia tras cirugía tipo tumorectomía o mastectomía.....	169
Tabla 102: Tiempo medio de supervivencia tras selección de cirugía tipo tumorectomía	169
Tabla 103: Supervivencia libre de recaída local tras tumorectomía sólo.....	169
Tabla 104: Supervivencia de los tratamientos adyuvantes tras cirugía tipo tumorectomía	170
Tabla 105: Supervivencia local tras tratamiento con TMX post-tumorectomía.....	171
Tabla 106: Supervivencia libre de recaída local según el tratamiento con TMX.....	171
Tabla 107: Supervivencia media de los CDIS en función del estado del Her-2.....	172
Tabla 108: Supervivencia libre de recurrencia según los perfiles IHQ (1)	173
Tabla 109: Supervivencia libre de recurrencia según los perfiles IHQ (2)	173
Tabla 110: Comparación de perfiles IHQ entre diversos estudios	190
Tabla 111: Relación del subgrupo IHQ con la recaída local.....	193
Tabla 112: Comparación de los tratamientos adyuvantes tras CC y la recaída local	201

II – ÍNDICE DE FIGURAS

Figura 1: Incidencia de carcinomas in situ vs invasivos (1975-2009), obtenido de SEER (10).....	5
Figura 2: Proporción de tumores In Situ en la Comunidad Valenciana (año 2014) (77)	17
Figura 3: Estudio sueco Swedish Two-County Trial. Obtenido de (81).....	18
Figura 4: Tasas de incidencia por edad de carcinoma in situ e infiltrante de la mama (años 2007 a 2011) (87)	20
Figura 5: Tasas de incidencia por edad en el CDIS (años 1992 y 2011) en EEUU (87)	21
Figura 6: Anatomía de la mama. Tomado de (5)	26
Figura 7: Métodos de determinación del tamaño del CDIS. Obtenida de (83)	28
Figura 8: CDIS tipo comedo	29
Figura 9: CDIS cribiforme.....	30
Figura 10: CDIS micropapilar	30
Figura 11: CDIS papilar	31
Figura 12: CDIS sólido.....	31
Figura 13: CDIS grado I	34
Figura 14: CDIS grado III	35
Figura 15: CDIS grado II	35
Figura 16: Enfermedad de Paget	37
Figura 17: Tinción IHQ del RE	40
Figura 18: Tinción IHQ de Her-2	42
Figura 19: Tinción IHQ de Ki-67	43
Figura 20: Tinción IHQ de RA.....	44
Figura 21: Tinción IHQ de Bcl-2	45
Figura 22: Tinción IHQ de E-cadherina	45
Figura 23: Perfil del CDIS evaluado con microarrays de ADN (121)	46
Figura 24: Evolución lineal del in situ al infiltrante (9)	50
Figura 25: Clasificación del CDIS basado en su potencial de progresión a CMI (178)	51
Figura 26: La progresión a CMI y la implicación del microambiente (191)	53
Figura 27: Clasificación de Van Nuys (6).....	54
Figura 28: Cancerización lobulillar del CDIS	59

Figura 29: Tratamiento quirúrgico del CDIS según la edad (años 2007-2011) (87).....	61
Figura 30: Riesgo de recurrencia tras distintos tratamientos del CDIS (12).....	85
Figura 31: Hospital General Universitario de Alicante	95
Figura 32: Incidencia general de CM y de CDIS en el HGUA en los años 2000-2010.....	96
Figura 33: Patología mamaria previa.....	113
Figura 34: Motivo de consulta.....	114
Figura 35: Cirugía inicial realizada.....	116
Figura 36: Descriptivo de los tipos de cirugías realizadas inicialmente.....	117
Figura 37: Reconstrucción en cirugía inicial (mastectomía)	117
Figura 38: Valoración del estado axilar en la cirugía de inicio.....	118
Figura 39: Reconstrucción en cirugía de rescate (mastectomía).....	119
Figura 40: Valoración del estado axilar en la cirugía de rescate	119
Figura 41: Evolución de la cirugía axilar a lo largo de los años del estudio	121
Figura 42: Arquitectura del CDIS	122
Figura 43: Grado nuclear del CDIS.....	123
Figura 44: Características AP asociadas al CDIS.....	127
Figura 45: Lesiones benignas/de riesgo asociadas al CDIS.....	128
Figura 46: Gráfico de recaídas	130
Figura 47: Representación gráfica de tumor en recaída	131
Figura 48: Representación gráfica de los tratamientos adyuvantes	132
Figura 49: Perfil IHQ Final.....	134
Figura 50: Relación tipo de cirugía y recaída.....	160
Figura 51: Curva de supervivencia de todos los casos.	168
Figura 52: Supervivencia tras cirugía tipo tumorectomía o mastectomía.....	169
Figura 53: Curvas de supervivencia según el tratamiento adyuvante recibido.....	170
Figura 54: Curvas de supervivencia tras tratamiento con TMX.....	171
Figura 55: Curva de Kaplan-Meier de supervivencia para el marcador IHQ Her-2.....	172
Figura 56: Curvas de supervivencia para los subtipos moleculares	173
Figura 57: Comparación de las curvas de supervivencia de los perfiles IHQ del trabajo de Williams (arriba) y nuestro estudio (abajo).....	204

III – ÍNDICE DE CUADROS

Cuadro 1: Resultados del programa de cribado en la Unidad que valora las pacientes del área del HGUA (77).....	17
Cuadro 2: Incidencia de CDIS por raza, etnia y edad en EEUU, años 2007 a 2011 (87)	21
Cuadro 3: Tabla de Riesgos de CM y enfermedad benigna (94).....	23
Cuadro 4: Lesiones precursoras, intraductales proliferativas y papilares (87).....	25
Cuadro 5: Métodos de gradación del grado en el CDIS, tomado de (87).....	33
Cuadro 6: Esquema de los marcadores biológicos. Tomado de (131)	40
Cuadro 7: Clasificación de los subtipos intrínsecos de St. Gallen 2013 (155)	47
Cuadro 8: Propuesta de nueva clasificación de los subtipos luminales Her-2 negativos (173)..	48
Cuadro 9: Esquema de tratamiento propuesto por la SEGO (54)	60
Cuadro 10: Esquema de la metodología de trabajo.....	97
Cuadro 11: Algoritmo de selección de pacientes	98





Acrónimos

IV – ACRÓNIMOS

ACH: anticoncepción hormonal.

ADN: ácido desoxirribonucleico.

AEP: atipia de epitelio plano.

AP: anatomía patológica, anatomopatológico.

APBI: irradiación acelerada parcial de la mama.

ARN: ácido ribonucleico.

ATZ: anastrozol.

BAG: biopsia con aguja gruesa o core.

BAV: biopsia asistida por vacío.

BGC: biopsia del ganglio linfático centinela.

BLES: breast lesion excision system.

CAP: complejo areola-pezón.

CC: cirugía conservadora (tumorectomía).

CCI: coeficiente de correlación intraclase.

CoC: coeficiente de correlación.

CDIS: carcinoma ductal in situ de mama.

CLIS: carcinoma lobulillar in situ.

CM: cáncer de mama.

CMC: cáncer de mama contralateral.

CMI: cáncer de mama infiltrante.

CSC: cáncer stem cells o células madre cancerígenas.

ECOG: Eastern Cooperative Oncology Group.

EGFR: receptor del factor de crecimiento epidérmico.

EORTC: European Organization for Research and Treatment of Cancer

ErbB2 ó Her-2: receptor 2 del factor de crecimiento epidérmico humano.

FEA: Hiperplasia atípica de epitelio plano.

FISH: hibridación fluorescente in situ.

GC: ganglio centinela.

H & E: hematoxilina y eosina.

HDA: hiperplasia ductal atípica.

HDU: hiperplasia ductal usual.

Her-2/TN: unión de subgrupos IHQ Her-2 puro con triple negativo.

HGUA: Hospital General Universitario de Alicante.

HR: hazard ratio.

HTA + 2A: histerectomía con doble anexectomía.

IA: inhibidores de aromatasa.

IC: intervalo de confianza.

IEO: Instituto Europeo de Milán.
IHQ: inmunohistoquímica.
IMC: Índice de masa corporal.
IPVN: Índice Pronóstico de Van Nuys.
LCC: lesión de células columnares.
LOH : pérdida de heterocigosidad.
MCCF: microcalcificaciones.
MCP: mastectomía contralateral profiláctica.
NCCN: National Comprehensive Cancer Network.
NL: neoplasia lobulillar.
OMS: Organización Mundial para la Salud.
OR: odds ratio.
OSNA: One Step Nucleic acid Amplification.
PAAF: punción aspiración con aguja fina.
RA: receptor de andrógenos.
RA: riesgo absoluto.
RE: receptor de estrógeno.
RH: receptores hormonales.
RIO: radioterapia intraoperatoria.
RLX: raloxifeno.
RP: receptor de progesterona.
RR: riesgo relativo
RT: radioterapia.
SEER: Surveillance, Epidemiology and End Results registries.
SEGO: Sociedad Española de Obstetricia y Ginecología.
SERM: moduladores selectivos de los receptores de estrógenos.
SESPM: Sociedad Española de Senología y Patología mamaria.
SG: supervivencia global.
TH: tratamiento o terapia hormonal (hormonoterapia).
THM: terapia hormonal en la menopausia (THM).
TMX: tamoxifeno.
TN: triple negativo.
UTDL: unidad terminal ducto-lobulillar de la mama.
UPCM: Unidad de prevención de cáncer de mama.
UPM: Unidad de Patología Mamaria.



1.Introducción

1. INTRODUCCIÓN

1.1 ESTADO ACTUAL DEL TEMA

El carcinoma ductal in situ (CDIS) mamario representa un grupo de lesiones heterogéneas confinadas a los conductos y lobulillos que no atraviesan la membrana basal y que difieren tanto en su presentación clínica, características morfológicas, biomarcadores, alteraciones genéticas y potencial biológico. Su diagnóstico ha aumentado de forma importante con la introducción del cribado mamográfico. El objetivo del tratamiento del CDIS es prevenir la aparición posterior de un cáncer de mama infiltrante (CMI) (1).

El reconocimiento gradual del CDIS como una enfermedad independiente del CMI ocurre durante la primera parte del siglo XX: era un diagnóstico raro por aquel entonces, tan sólo representaba un 1-2% de los cánceres de mama nuevos y generalmente su presentación clínica era como una masa palpable o en forma de telorrea, siendo la mastectomía su tratamiento estándar (2).

En 1932 Broders acuñó el término carcinoma in situ por primera vez para definir un estado transicional entre la hiperplasia epitelial benigna y el cáncer invasivo. No es hasta 1980 cuando se realiza la subclasificación del CDIS (3,4).

Pero tres hitos evolutivos han cambiado nuestra percepción en el concepto y terapéutica del CDIS (5): el primero es la aceptación por parte de la comunidad científica de que el CDIS es el inmediato precursor del CMI y, por lo tanto, necesita un tratamiento efectivo, ya que presenta un riesgo relativo (RR) de 8-11 para el desarrollo posterior de carcinoma invasivo (6). El segundo, el comienzo de la era del cribado mamográfico, el cual permite el diagnóstico precoz del CDIS, cuando éste es pequeño y previo a su progresión a CMI. El “screening” o cribado incrementa su frecuencia de detección, pasando a ser actualmente uno de cada cuatro casos del total de casos nuevos de cáncer de mama (CM) en poblaciones que pueden acceder a estos programas (7). El tercero de estos avances fue la aplicación de tratamientos que originalmente fueron desarrollados para el CMI, como cirugías conservadoras o tumorectomías (CC), radioterapia (RT) y terapia hormonal (TH) adyuvantes.

1.2 EPIDEMIOLOGÍA

El CDIS supone actualmente el 20-30% de todos los diagnósticos nuevos de CM (5), comparado con menos del 5% en la era previa al cribado mamográfico. Además, puede llegar a representar el 30-50% de los casos de CM diagnosticados por mamografía (8).

La mediana de edad de las pacientes con CDIS es de 45–65 años, la cual no es diferente de la publicada para el CMI (9). El CDIS es muy infrecuente en edades comprendidas entre 35-39 años, con incidencias menores a 11 casos por 100.000 mujeres. A partir de dicha edad, la incidencia aumenta rápidamente a 102 por 100.000 mujeres en edades entre 65 a 69 años. El CMI tiene un pico a edades entre los 75-79 años, con una incidencia de 433,1 por 100.000 mujeres (10,11).

En EEUU se estimó el diagnóstico de casos nuevos de carcinoma in situ de mama en el año 2015 en 60.290: la gran mayoría (un 83%) de éstos in situ de nuevo diagnóstico son CDIS. Aproximadamente una de cada 33 mujeres recibiría este diagnóstico a lo largo de su vida según la American Cancer Society (12). El registro SEER (Surveillance, Epidemiology and End Results registries) americano documentó que la incidencia del CDIS creció de un 5,83 por 100.000 mujeres en 1975 a un 37,25 por 100.000 en el año 2004 (**Figura 1**). Gran parte de este aumento se debió a la implantación de un sistema de cribado poblacional y a una mejora en la detección de lesiones de bajo grado: se observó en todas las categorías de edad, con un mayor incremento en mujeres mayores de 50 años (300%) comparado con las < 50 (150%) (10,11). Esto puede ser debido a una mayor preocupación por el CM, un aumento en la implementación de los programas de cribado, el uso selectivo de la RM o de marcadores genéticos en pacientes de alto riesgo (13).

Los estudios epidemiológicos han demostrado que la exéresis de los 50.000-60.000 CDIS anuales no se acompaña de una reducción de la incidencia de CMI (14).

El CM en general en los hombres es muy infrecuente y, cuando ocurre, lo hace en forma de CDIS en un 5% aproximadamente (9,15). Comparado con el CDIS en mujeres, en hombres tiende a ocurrir a una edad media superior (65 años).

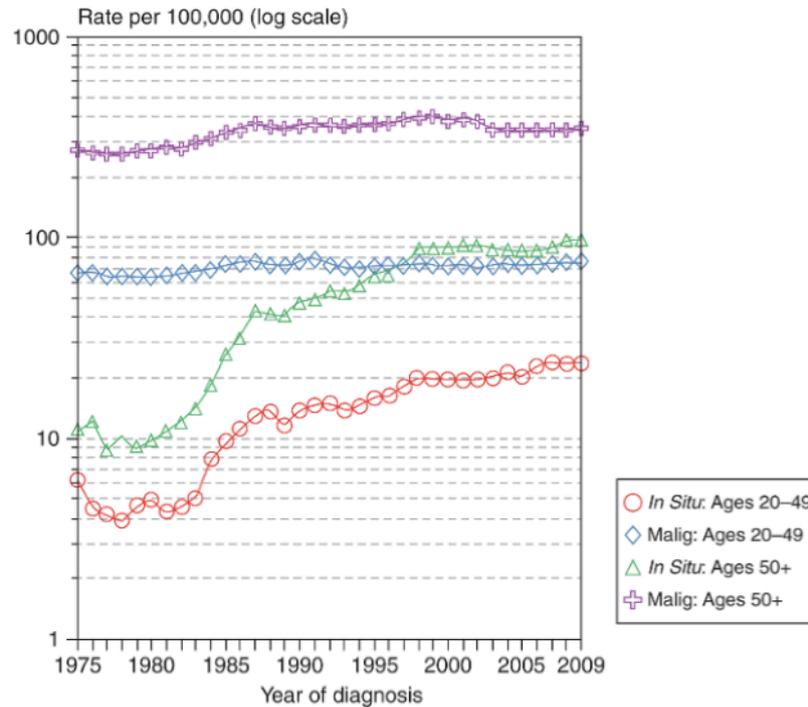


Figura 1: Incidencia de carcinomas in situ vs invasivos (1975-2009), obtenido de SEER (10)

Tras el diagnóstico de CDIS se eleva el riesgo de desarrollar un CMI 11 veces comparado con la población general, pero no está claro si esto se asocia especialmente a algún subgrupo o tipo de CDIS (16-20). El riesgo de desarrollo de metástasis y/ o muerte en pacientes diagnosticadas de CDIS puro es raro (< del 1%) (21).

La proporción exacta del CDIS en Francia es desconocida (22). También es difícil encontrar datos a nivel de España. Se realizó una encuesta durante el año 2004 en 23 servicios de Obstetricia y Ginecología de hospitales universitarios españoles (con participación del Hospital General Universitario de Alicante (HGUA)), informando 473 casos de carcinoma in situ tratados en total, de los cuales finalmente 386 fueron CDIS. Considerando que la incidencia estimada de casos nuevos de CM en España es de unos 16000 por año (23), de acuerdo al porcentaje de CDIS aportado por cada centro en dicho año 2004, unos 1568 del total de 16000 CM estimados deberían corresponder a carcinomas in situ (24).

1.3 DIAGNÓSTICO

Antes de la era mamográfica, el modo más frecuente de presentación del CDIS era la masa palpable, la telorrea o la enfermedad de Paget (25) y generalmente era de gran tamaño (26). Incluso algunos autores dividían la enfermedad en dos grupos: clínica (se aplicaba entonces un tratamiento más agresivo, ya que pensaban que no se había encontrado el tumor infiltrante en la anatomía patológica y que la enfermedad era extensa) y subclínica o microscópica (27). El examen de 50 especímenes de mastectomía con CDIS (58% detectados por mamografía y 42% por masa palpable o secreción por pezón), desveló que si la presentación del CDIS era clínica suele acompañarse de una alta incidencia de multicentricidad y/o microinvasión comparado con el diagnosticado por mamografía (28).

Hoy en día, la mayoría (90%) de lesiones son pequeñas, no palpables y detectadas únicamente por mamografía. La localización anatómica en el árbol mamario no difiere de la del CMI, encontrándose la mayoría de los tumores en el cuadrante súpero-externo (CSE) (43.9%) (29).

La incidencia de afectación del complejo areola-pezón (CAP) en pacientes con CDIS ha sido poco estudiada aunque tiene su importancia clínica dado el creciente interés por la realización de mastectomías “nipple-sparing” o ahorradoras del CAP. La implicación del pezón parece estar relacionada con el síntoma de presentación de la lesión: por ejemplo, Contesso et al. (30) encontró un pezón afecto en el 49% de 117 mastectomías en pacientes cuyo debut del CDIS había sido por una masa palpable, secreción o enfermedad de Paget. El porcentaje encontrado en Lagios et al. (31) fue de 8 entre 40 piezas de mastectomía (un 20%) de CDIS, la mayoría diagnosticado con mamografía o como hallazgo incidental. De esos ocho casos, cinco fueron enfermedad de Paget.

1.3.1 Mamografía

La mamografía sigue siendo la técnica estándar para el diagnóstico radiológico de la patología mamaria (13).

Las microcalcificaciones (MCCF) en las mamas son frecuentes y su presencia no es específica de malignidad, asociándose a lesiones benignas la gran mayoría de las veces. Es importante describir las MCCF para determinar el riesgo de malignidad: localización, morfología, número, tamaño y distribución, además de otras características asociadas,

como la presencia de una masa o distorsión del parénquima adyacente. Se clasifican según el sistema BI-RADS (Breast Imaging Reporting and Data System) del American College of Radiology (**Tabla 1**), para reducir la variabilidad en la terminología utilizada en los informes radiológicos.

Tabla 1: Microcalcificaciones según el sistema BI-RADS. Adaptada de (32)

Grado	Grado de sospecha	Aspecto en la mamografía
1	Normal	No se observa ninguna anomalía
2	Indicativo de lesión benigna	Calcificación bilateral en palomitas de maíz, anular, microquística o difusa
3	Atípico o indeterminado, pero probablemente benigno	Grupo localizado de calcificación redonda, fina o puntiforme
4	Sospechoso de neoplasia maligna	Grupo localizado de calcificación granular
5	Indicativo de neoplasia maligna	Calcificación tipo comedo

Las calcificaciones son un signo de alarma y pueden verse razonablemente bien incluso en mujeres con mamas densas, dado que el calcio absorbe más energía de los rayos X que el tejido denso. Además de realizar proyecciones oblicuas y cráneo-caudales, la mamografía de magnificación es muy útil para identificar las MCCF, permitiendo una mejor valoración morfológica de las partículas individuales y de sus agrupaciones. Las MCCF malignas son característicamente polimorfas (variables en su forma y tamaño), están agrupadas (>5 calcificaciones/cm²), se distribuyen de manera lineal, triangular o romboide y ramifican.

El CDIS se asocia con MCCF visualizadas por mamografía, a menudo como única manifestación, en el 75-95% de los casos (33), siendo normalmente su diámetro menor a 1 mm (34) y sin asociarse a alteración del tejido blando circundante. Las asociadas a malignidad se desarrollan en la unidad terminal ducto-lobulillar (UTDL). Las redondeadas, puntiformes, amorfas o indiferenciadas se desarrollan en secreciones del acino. Mientras que el 50-60% de las tumorectomías guiadas con arpón se realizan por calcificaciones, sólo un 25% de las mismas son finalmente diagnosticadas de carcinoma (CDIS o CMI) (35).

Otras manifestaciones menos frecuentes serían la presencia de una lesión estrellada, engrosamiento ductal, distorsión arquitectural, asimetría o una masa circunscrita o

mal definida. Desafortunadamente, alrededor de un 10-20% de los CDIS están ocultos en la mamografía debido a la ausencia de MCCF y/o el pequeño tamaño tumoral (36,37).

La mamografía digital ha mejorado la detección de las MCCF y, por lo tanto, ha aumentado el número de diagnósticos de CDIS además de disminuir un 22% la exposición a radiación comparado con la mamografía analógica. Hay interés en el uso de la tomosíntesis dado que proporciona una secuencia de imágenes desde diferentes ángulos, pero de momento no ha demostrado aumentar la detección de CDIS, por lo que su futuro papel en esta patología es incierto (1).

La incidencia descrita de multicentricidad es muy variable, entre el 15-78%, debido a la confusión entre los términos multifocal y multicéntrico (28,38). Es más frecuente en lesiones grandes (31), con comedonecrosis y en el CDIS de tipo micropapilar (28,39). Multifocalidad se refiere a focos separados de enfermedad en el mismo cuadrante y multicentricidad a que el proceso aparece en más de un cuadrante de la misma mama. En el estudio de Rakovitch et al. (40), realizado en pacientes con CDIS sometidas a CC, sólo en las mujeres que no habían recibido RT postcirugía la multifocalidad (definida como la presencia de múltiples focos en el mismo sistema ductal) fue predictora en el análisis multivariante de recaída local y de mayor probabilidad de realizar mastectomía con resultado estadísticamente significativo. El estudio de Holland y Hendriks (41) incluyó 119 piezas de mastectomía y en todas (excepto un caso) el CDIS estaba confinado a un cuadrante o segmento mamario (definida la multicentricidad como focos de CDIS separados por 4 cm o más de tejido mamario sano). Esto confirma que la mayoría de casos de CDIS son unicéntricos, lo cual está en concordancia con los patrones de recurrencia tras CC, es decir, la tendencia a recidivar en el mismo sitio de la exéresis previa. Faverly et al., usando técnicas de análisis tridimensional microscópico para definir el patrón de crecimiento del CDIS en el sistema ductal mamario, estudió 60 piezas de mastectomía observando un patrón de crecimiento continuo en el 50%, es decir, sin espacios entre focos de CDIS. En la mayoría de los casos (82%) estos espacios o "gaps" eran pequeños (< 5 mm) y la probabilidad de encontrarlos se relacionaba con la diferenciación del CDIS: el 90% de los CDIS pobremente diferenciados crecían de manera continua sin "gaps", mientras que el

45% y sólo el 30% de los intermedios y bien diferenciados respectivamente eran continuos (42).

Un problema importante a los que se enfrentan los cirujanos a la hora de la intervención es el hecho de que las calcificaciones no siempre “dibujan” el total de la lesión CDIS, en especial los de tipo no comedo. Incluso cuando las MCCF se han escindido totalmente, en algunos casos queda CDIS. A la inversa, a veces la mayoría de las calcificaciones son benignas y mapean una lesión más grande que el verdadero CDIS. Las MCCF asociadas al tipo comedo se pueden diagnosticar por mamografía (28,43) por existir necrosis extensa (22,51,60), y son las que más exactamente se aproximan al tamaño de la lesión comparado con lesiones de bajo grado no comedo, que calcifica sólo en un 50% de los casos (45,46). Por ello la mamografía tiende a infraestimar el tamaño del CDIS, aunque esta discrepancia es menor de 20 mm en el 80-85% de los casos (36).

La incidencia de bilateralidad, aunque es inferior en el CDIS comparado con el carcinoma lobulillar in situ (CLIS), ocurre en el 10-15% de las pacientes, por ello la mamografía ha de ser bilateral (9). Además, la tasa de cáncer de mama contralateral (CMC) anual (CDIS o CMI) tras el diagnóstico de un CDIS es del 0,02%, comparado con el 0,6% cuando el cáncer es infiltrante.

Se debe realizar una mamografía previa a la administración de RT: la presencia de MCCF residuales sospechosas obligarían a una nueva resección independientemente de unos márgenes histológicos negativos (47,48).

1.3.2 Ecografía

La principal limitación de la ecografía en relación con el diagnóstico precoz del CM es que se trata de una prueba de imagen relativamente pobre en la detección de calcificaciones no gruesas, ya que la densidad del calcio proporciona una superficie de contacto (interfase) que es “opaca” a las ondas sónicas en esta frecuencia. Por eso, los tumores calcificados o ductales como el CDIS que no implican partes blandas o componente invasivo se ven mejor por mamografía, no utilizándose entonces la ecografía como técnica de cribado principal. No obstante, si se hace una búsqueda detenida mediante ecografía de un tumor calcificado detectado mediante mamografía,

normalmente se puede encontrar por muy pequeño que sea, sobre todo con la llegada de los transductores de alta frecuencia.

La ecografía en el cribado se utiliza principalmente para caracterizar nódulos vistos por mamografía, detección de componente infiltrante asociado, servir de guía de la biopsia, localizar la lesión con un arpón (dirigido a un marcador dejado previamente) y para la evaluación de los ganglios regionales. La ventaja de poder llevar a cabo un estudio citológico/histológico preciso de una lesión no palpable sin tener que recurrir a la biopsia quirúrgica es indiscutible para la planificación del tratamiento.

En un estudio publicado por Mun et al. (49), la ecografía fue la técnica de imagen que mejor correlacionó con el tamaño histológico en el CDIS que no calcificaba y además era capaz de diagnosticar todos los CDIS no vistos por mamografía (falsos negativos).

1.3.3 Resonancia Magnética (RM)

La mamografía es la técnica por excelencia en la detección y evaluación del CDIS, pero la RM ha irrumpido con fuerza. El comienzo del uso de la RM con contraste como herramienta diagnóstica para la detección del CM data de 1986.

Históricamente, la RM se ha considerado una herramienta de bajo rendimiento en la evaluación del CDIS (50,51). Presenta una serie de ventajas (elevada sensibilidad para detectar CDIS que está entre el 71-100% (50,52), no usa radiación ionizante, no es necesaria la compresión de la mama para obtener las imágenes) y desventajas (es una técnica que necesita mucho tiempo, lo cual afecta al radiólogo y a la paciente, es cara, su especificidad es escasa (< 65%) y depende de la calidad de la interpretación, es necesaria la inyección de contraste por lo que es invasiva y la realización de una biopsia dirigida por RM debe realizarse por expertos) (53).

El papel de la RM en el estudio del CDIS va orientado a dos aplicaciones clínicas específicas: por un lado, establecer la extensión de la enfermedad antes de la planificación terapéutica. Por otro, la detección precoz de CDIS en programas de screening del CM pacientes de riesgo (51). Se utiliza para valorar el tamaño, la distribución del CDIS demostrado por biopsia y la distancia al CAP, descartar otros focos (multifocalidad, multicentricidad o cáncer contralateral) (54), evaluación de la enfermedad residual y la invasión oculta (55). La mejora en la estimación del tamaño y

el diagnóstico de multicentricidad influiría también en la elección de la mejor opción terapéutica, aunque hay que tener en cuenta que la RM puede sobreestimar o infraestimar el tamaño de la lesión. La guía National Comprehensive Cancer Network (NCCN) recomienda un papel de la RM opcional en la evaluación inicial del CDIS dado que su uso no ha demostrado aumentar la probabilidad de márgenes negativos o disminuir la conversión a mastectomía en estas pacientes.

El CDIS generalmente se presenta como un realce no tipo masa, especialmente con un patrón ductal o segmentario/lineal y patrones de perfusión muy variables que van desde el lavado tardío, pasando por el tipo meseta o la cinética persistente, no existiendo un patrón patognomónico de un grado particular de CDIS (56,57).

El Colegio Americano de Radiología comparó la capacidad diagnóstica de la mamografía, exploración clínica, ecografía y RM prospectivamente en 171 cánceres, 38 de los cuales fueron CDIS. La RM identificó 34 de los 38 (89%) CDIS, lo cual fue significativamente superior a la ecografía ($p < 0,001$) o la mamografía ($p < 0,01$) (58). Estos resultados son concordantes con los del estudio de Kuhl et al. (50): incluyó 167 casos de CDIS puro que en algún momento del estudio se habían realizado mamografía y RM (ambas) pero de manera ciega. La RM detectó un 92% de casos comparado con un 56% de la mamografía ($p < 0,0001$). De los 89 casos de CDIS de alto grado, el 48% se diagnosticaron por RM y no por mamografía. Del total de casos diagnosticados sólo por RM (72 de los 167, un 43%), un 60% eran CDIS de alto grado. Por lo tanto, parece que la sensibilidad de la mamografía disminuye con el alto grado (37,50), justo lo contrario de lo que le ocurre a la RM, lo cual es refrendado por el estudio de Kropcho et al. (59).

1.3.4 Estudio anatomopatológico (AP) dirigido por pruebas de imagen

Si las pruebas radiológicas muestran una lesión oculta que requiere evaluación AP, hay que explicar a la paciente el procedimiento y obtener un consentimiento informado. Existen varias opciones para su estudio que se enumeran a continuación:

1.3.4.1 Punción-aspiración con aguja fina (PAAF)

Ésta ha progresado considerablemente a lo largo de la última década y, en manos expertas, es un método muy sensible y específico. Pese a todo, los clínicos son reacios a tomar decisiones definitivas basadas en la citología, pues se asocia a falsos negativos

por errores en la toma; además, es técnicamente difícil, si no imposible, diferenciar entre una hiperplasia y hallazgos atípicos como el CDIS y carcinomas invasivos (60), siendo de especial importancia la correlación clínico-radiológica (25). Además, la PAAF no es capaz de valorar las MCCF.

1.3.4.2 Biopsia

El desarrollo de la biopsia con aguja gruesa (BAG) ha conducido, de forma gradual y progresiva, a la realización de biopsias percutáneas mini-invasivas. Se ha convertido en el método preferido de diagnóstico preoperatorio. Aporta una información más definitiva, consistente y reproducible, además de tejido para posibles estudios complementarios posteriores que ayuden a optimizar el manejo terapéutico (grado de diferenciación, tipo histológico, receptores hormonales (RH)). En comparación con la PAAF, la BAG (biopsia “core”) permite obtener un material morfológico más preciso de la lesión mamaria, puede distinguir entre formas benignas y malignas, y entre las lesiones infiltrantes e in situ. Así muchas pacientes evitarían la biopsia diagnóstica abierta, reduciendo también los costes. No obstante, tampoco está libre de falsos negativos relacionados con errores en la toma de las muestras. Los falsos positivos son excepcionales (61). Hay dos métodos de biopsia: BAG 14G (biopsia core) y biopsia asistida por vacío (BAV) usando el Mamotomo. La esterotaxia comenzó a utilizarse a partir de 1990 pero hoy en día es la técnica que se utiliza mayoritariamente como método de localización para la biopsia de MCCF (62). Es necesario utilizar mesas digitales para que sea una herramienta precisa, manteniendo estable a la paciente generalmente en posición prono sin riesgo de reacción vasovagal.

La concordancia de la biopsia y el informe definitivo patológico de la pieza quirúrgica varía entre un 71 y un 99% en los estudios publicados (63,64): el resultado de una biopsia que informa de CDIS puro debe ser interpretado con cautela, ya que puede ser que exista un CMI en otras partes de la lesión hasta en un 20% de las piezas quirúrgicas (63–65), pudiendo ser incluso un poco mayor esta tasa de infraestimación en la mastectomía (de hasta el 39%) (66).

Los factores clínicos, radiológicos e histopatológicos asociados a un incremento del riesgo de asociar un CMI o microinfiltrante están resumidos en la **Tabla 2**.

Tabla 2: Factores que aumentan el riesgo de asociar un CMI al CDIS (62)

Factores Clínicos	Factores Histopatológicos
Jóvenes (<55 años)	CDIS de alto grado
Enfermedad palpable	Presencia de comedonecrosis
Densidad nodular en mamografía	Inflamación periductal
Lesión grande (>4 cm) Enfermedad de Paget Telorrea Diagnóstico por BAG Mastectomía	

En dos estudios publicados recientemente por Doebar et al. y Park et al., la posibilidad de invasión fue mayor a mayor combinación de factores de riesgo (65,67).

Además de los factores clásicos, otros autores han publicado datos de marcadores biológicos asociados al riesgo de presentar componente invasivo en la cirugía definitiva: el porcentaje fue del 28% en el estudio presentado por Horimoto et al. (68), siendo en el análisis multivariante, el tumor palpable (OR 4.61 (95% CI 1,26– 16,80), P=0.02) y el receptor 2 del factor de crecimiento epidérmico humano (Her-2) +++ (OR 3.99 (95% CI 1,08–14,75), P=0.04) factores independientes predictores de invasión. En otra serie de 733 CDIS, la presencia de niveles altos con Ki-67 y de invasión linfovascular se asociaron de manera estadísticamente significativa con la presencia de CMI ($p = 0.001$ y $p < 0.0001$, respectivamente) y afectación ganglionar ($p = 0.005$ y $p < 0.0001$, respectivamente), al igual que la edad joven < 40 años, el tamaño mamográfico > 20 mm y la presencia de enfermedad residual tras la BAV (69). Los receptores de estrógeno y de progesterona (RE y RP respectivamente) no se asociaron en esta cohorte a más riesgo.

1.3.4.3 La biopsia quirúrgica abierta

Sólo debería utilizarse si no es posible la biopsia usando técnicas mínimamente invasivas, lo cual, con las técnicas actuales de biopsia guiada por imagen ocurre en muy pocos casos. Una resección guiada por arpón debe ser parte del tratamiento de esta patología, no un método de diagnóstico de la misma.

1.3.4.4 Otro método descrito por Scaperrotta et al.

En un artículo del año 2016 se describe el sistema de biopsia de MCCF (que agrupadas midan ≤ 1 cm) mediante radiofrecuencia o BLES (Breast Lesion Excision System) (70). Los autores concluyen que permite obtener lesiones intactas con arquitectura preservada, por lo que su estudio anatomopatológico es preciso y además disminuye la probabilidad de infraestimación. En un futuro este sistema podría evitar la cirugía en pacientes seleccionadas.

1.3.5 Localización Preoperatoria

La localización preoperatoria de las lesiones mamarias no palpables permite llevar a cabo una extirpación quirúrgica adecuada, al tiempo que se minimizan las alteraciones cosméticas. El resultado favorable de dichas intervenciones depende de que se cumplan los siguientes criterios: la lesión no palpable es localizada con precisión, la incisión quirúrgica se realiza de manera correcta y se extirpa un volumen adecuado de tejido, que se corresponde con la escisión completa del tumor.

Se han descrito distintas técnicas, implicando la colocación de algún tipo de aguja, arpón, inyección de colorantes o isótopos. Cualquiera que sea el tipo de localización empleada, la inserción adecuada se lleva a cabo mediante dispositivos de esteroataxia, cuadrículas perforadas o mediciones combinadas clínicas y radiológicas, dirigidos al marcador que fue puesto en el momento de la biopsia. En 1976 Frank et al. (71) propusieron por primera vez el uso de una aguja y un arpón para la localización de lesiones y, hoy día, es el método más empleado, también en el HGUA.

Tras las biopsia de MCCF o la obtención de una pieza de tumorectomía debe realizarse una radiografía para verificar su exéresis. Es importante la correlación con la mamografía preoperatoria. Lo mismo debe hacerse en el lecho de la cirugía previo a RT, para identificar la existencia de calcificaciones residuales.

No debería emplearse el estudio congelado anatomopatológico de la pieza para especímenes obtenidos de biopsias por aguja o de cirugías de lesiones no palpables. La distinción entre hiperplasia ductal con atipia (HDA) y CDIS puede ser imposible y, además, pueden perderse o malinterpretarse focos de microinvasión por artefactos debidos a la congelación (25,72).

1.3.6 Diagnóstico temprano del Cáncer de Mama

En el momento actual en España, al igual que en el resto de países occidentales, el CM es una de las enfermedades de mayor relevancia en términos de salud pública.

Un cribado poblacional consiste en realizar una prueba a una población asintomática de gran tamaño con el objetivo principal de distinguir personas que tienen probabilidades o no de padecer una determinada enfermedad: la identificación de una anomalía obliga a la realización de otras pruebas diagnósticas con el fin de determinar si la enfermedad está realmente presente.

Los requisitos para aplicar intervenciones de prevención secundaria en CM se ajustan a los criterios convencionales descritos por Wilson y Junger (73):

- la enfermedad debe ser un problema importante para la salud.
- debe haber un periodo en el que la enfermedad sea detectable en un individuo asintomático (una fase preclínica detectable o periodo de latencia).
- el tratamiento en esta etapa inicial debe ofrecer mejores resultados que si la enfermedad se tratara en una etapa posterior.
- La prueba tiene que conseguir niveles aceptables de sensibilidad y especificidad, es decir, detectar el mayor número de lesiones posibles con el menor número de falsos positivos.
- el coste de la prueba debe ser aceptable.

En la actualidad, avalada por más de 40 años de investigación, existe una aceptación generalizada del valor de la mamografía de cribado como la estrategia más importante de la sanidad pública para reducir la mortalidad por CM. La detección sistemática del CM con la mamografía en general reúne todos estos criterios, aunque con los años se ha debatido sobre los grupos de edad en los que debe comenzar y terminar, intervalos, gastos que supone y el “riesgo” del diagnóstico de CDIS (ya que prácticamente todos necesitan tratamiento, aunque algunos no vayan a progresar a CMI).

Se entiende por sobrediagnóstico la detección con el cribado de cánceres que no se habrían diagnosticado clínicamente durante la vida de la paciente, bien por su baja agresividad o bien porque la paciente hubiera fallecido por otra enfermedad. El

sobrediagnóstico implica también un sobretratamiento, con los perjuicios psicológicos y físicos que acarrea. En Europa se estima que la tasa de sobrediagnóstico oscila entre el 1 y el 10% de los cánceres detectados por el cribado. En varios artículos publicados con modelos de simulación de sobrediagnóstico en CDIS, el grado del CDIS y la edad de la mujer influyeron en ese porcentaje (74,75).

El primer programa de cribado de CM en España se inició en el año 1990 en Navarra. La irrupción, hace unos 8-10 años, de la mamografía digital y sus desarrollos, como los sistemas de diagnóstico asistido por ordenador, han mejorado la detección de carcinomas intraductales en mamas densas y mujeres perimenopáusicas menores de 50 años (76). El Programa de Prevención de Cáncer de Mama comenzó a implantarse en la Comunidad Valenciana en el año 1992 incorporando progresivamente nuevas unidades hasta el año 2001 en que se cubre el 100% de la población diana, mujeres entre 45 y 65 años. A partir de ese año, se abarca paulatinamente el grupo de edad de 66 a 69 años, proceso que finaliza en el año 2006.

La población elegible en la Comunidad Valenciana en 2014 estuvo constituida por 681.561 mujeres, con una tasa de participación global del 72,22%, participación que está dentro de los objetivos que marcan las Guías Europeas de Garantía de Calidad en Cribado (70%). La tasa de adhesión al programa, o continuidad en estudios sucesivos, que hace referencia a las mujeres que asisten al cribado sucesivo de forma regular es del 90,71%, cifra mantenida año tras año (77).

Al considerar la histología de los tumores detectados mediante cribado en la Comunidad Valenciana en el año 2014, un 16% fueron carcinomas in situ y un 83,7% infiltrantes (**Figura 2**). En concreto, en el Departamento del HGUA (Unidad II del cribado de la ciudad de Alicante), la tasa de detección global de tumores in situ del programa fue del 30,4% (66,6% en cribado inicial y 21,6% en el sucesivo), estando el objetivo situar esta tasa entre el 10-20% (**Cuadro 1**).

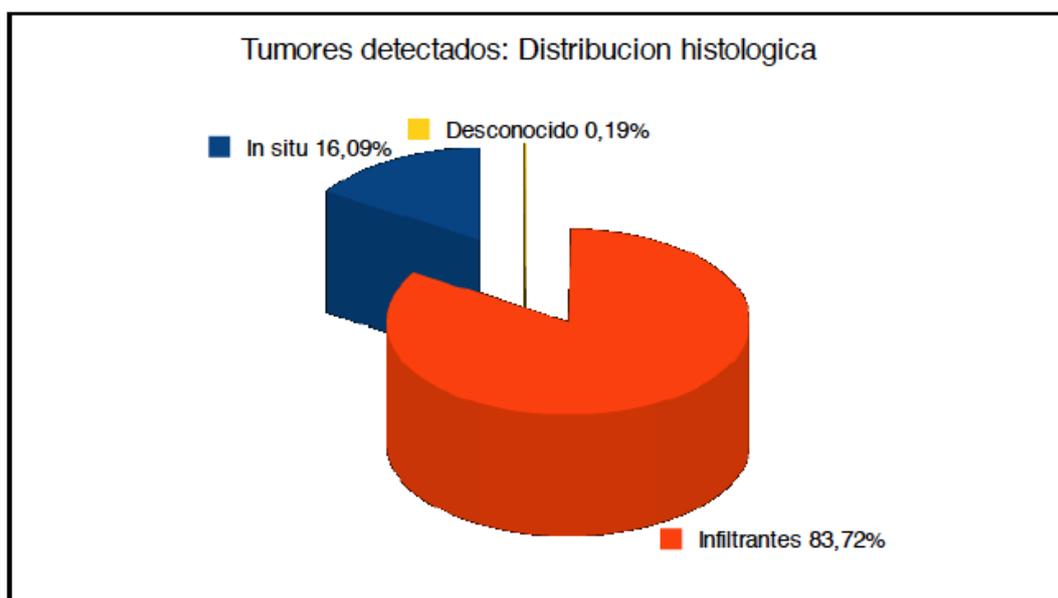


Figura 2: Proporción de tumores In Situ en la Comunidad Valenciana (año 2014) (77)

Cuadro 1: Resultados del programa de cribado en la Unidad que valora las pacientes del área del HGUA (77)

Unidad 9 Alicante II (AECC). 2014

INDICADOR	OBJETIVO	RESULTADO GLOBAL DEL PROGRAMA	RESULTADO CRIBADO INICIAL	RESULTADO CRIBADO SUCESIVO
TASA DE PARTICIPACIÓN	>70	74,17%	49,42 %	82,46 %
CONTINUIDAD EN ESTUDIOS SUCESIVOS	>75%	86,76%		
TASA DE VALORACIÓN ADICIONAL	5	4,52%	13,83 %	2,52 %
TASA DE PRUEBAS NO INVASIVAS		2,50%	7,78 %	1,37 %
TASA DE PRUEBAS INVASIVAS		0,85%	1,38 %	0,74 %
TASA DE CITA INTERMEDIA	<1%	0,37%	1,14 %	0,21 %
TASA DE DETECCIÓN DE CÁNCERES (x1000)	>3x1000	4,96	5,39	4,87
PROPORCIÓN DE CÁNCERES INVASIVOS <= 1 CM	>=25-30%	25,00%	33,33 %	24,14 %
PROPORCIÓN DE CÁNCERES "IN SITU"	10-20%	30,43%	66,67 %	21,62 %
PROPORCIÓN DE TUMORES SIN AFECTACIÓN GANGLIONAR	>=70-75%	62,50%	100,00 %	58,62 %
VALOR PREDICTIVO POSITIVO DE LA MAMOGRAFÍA		10,98%	3,90 %	19,29 %
PROPORCIÓN ESTADIO I Y 0	>=70-75%	58,70%	100,00 %	48,65 %
PROPORCIÓN CASOS CON TRATAMIENTO CONSERVADOR		72,09%	44,44 %	79,41 %

El cribado ha demostrado reducción en la mortalidad por CM. En una revisión sistemática europea de estudios observacionales la disminución fue del 38-48% (78). No queda claro, sin embargo, qué casos de CDIS contribuyen a esta reducción de mortalidad, ya que hay una proporción que nunca evolucionará a infiltrante a lo largo de la vida de la paciente (79).

Otros sí demuestran el descenso en la mortalidad tras diagnóstico de CDIS y los beneficios del programa de detección precoz por la excelente supervivencia a largo plazo de las mujeres diagnosticadas de carcinoma in situ y CMI de entre 1-14 mm

(Figura 3): la tasa de mortalidad del CDIS diagnosticado en la era pre-cribado (años 1978-1983) fue del 3,4% a 10 años comparado con un 1,9% si el CDIS era diagnosticado entre 1984 y 1989. Además, el espectro de CDIS ha cambiado con el cribado, con un aumento del diagnóstico de grado bajo e intermedio, descendiendo la proporción de alto grado (80)

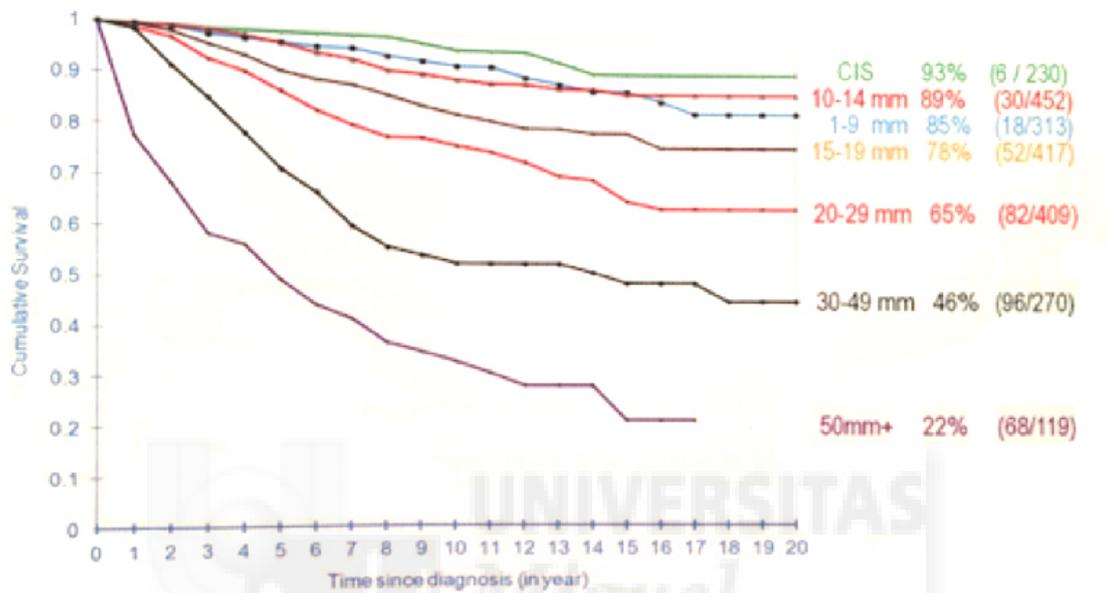


Figura 3: Estudio sueco Swedish Two-County Trial. Obtenido de (81)

En un estudio retrospectivo inglés publicado en 2016 por Duffy et al. (82) muestran que, en una unidad de cribado con una media de detección de 1,60 CDIS/1000 mujeres, por cada 3 mujeres diagnosticadas de CDIS se previene la aparición de un CMI de intervalo en los tres años siguientes. Por lo tanto concluyen que el diagnóstico y tratamiento del CDIS en el programa de cribado sí previene una enfermedad invasora futura.

1.4 FACTORES DE RIESGO

Hay mucha menos información disponible sobre los factores de riesgo para desarrollar un CDIS que un CMI, ya que la mayoría de estudios excluyen o tienen en sus cifras un número pequeño de mujeres con CDIS. En general, se acepta que son los mismos (Tabla 3).

Tabla 3: Factores de riesgo de CM. Obtenido de (83)

Factores Reproductivos	Factores Hormonales	Factores Nutricionales/ Estilo de vida	Otros Factores
Edad menarquia	Toma de ACO	Obesidad	AF
Edad del primer parto/nº hijos	Ingesta de TH con estrógenos/gestágenos	Actividad física	Genéticos
Edad menopausia	Niveles altos de hormonas en sangre	Alcohol	Radiación ionizante
Lactancia materna		Altura	Patología benigna

Tras la revisión bibliográfica realizada, los factores de riesgo relacionados directamente con el CDIS citados en las diferentes publicaciones son los que siguen.

1.4.1 Historia Familiar y Predisposición Genética

La frecuencia de antecedentes de CM entre familiares de primer grado (10-35%) es similar en pacientes con CDIS que con CMI (9).

El CDIS ocurre a una edad más temprana en las portadoras de la mutación en el gen BRCA que en las no portadoras. Aunque anteriormente no había una asociación concluyente y en los estudios existía una baja prevalencia de asociación entre CDIS y CMI en pacientes portadoras de mutación, ahora se considera al CDIS como un componente del espectro clínico de los genes BRCA1 y BRCA2 (84) en el síndrome cáncer de mama y ovario hereditario. A esta aseveración ha contribuido la visualización de CDIS y otras lesiones premalignas (como neoplasia lobulillar o hiperplasia ductal) más frecuentemente en mastectomías reductoras de riesgo de pacientes con mutación que en mamoplastias realizadas en pacientes controles (85). El CDIS en portadoras de mutación BRCA es habitualmente de alto grado (84) y muestra similar morfología y fenotipo que el CMI al que acompaña (86). Los CDIS asociados en

pacientes BRCA-1 positivas suelen tener fenotipo basal y un Ki-67 elevado y en portadoras de la mutación BRCA-2 fenotipo Luminal y un Ki-67 bajo.

1.4.2 Edad

El diagnóstico de un CDIS es muy raro en una mujer por debajo de los 40 años pero, aunque las mujeres jóvenes no se someten al cribado mamográfico, parece que la incidencia de CDIS está aumentando en este grupo de edad (11). En general, la tasa de incidencia aumenta con la edad y tiene un pico a los 70-79 años, similar a lo que ocurre en el carcinoma ductal infiltrante como se puede ver en la **Figura 4**.

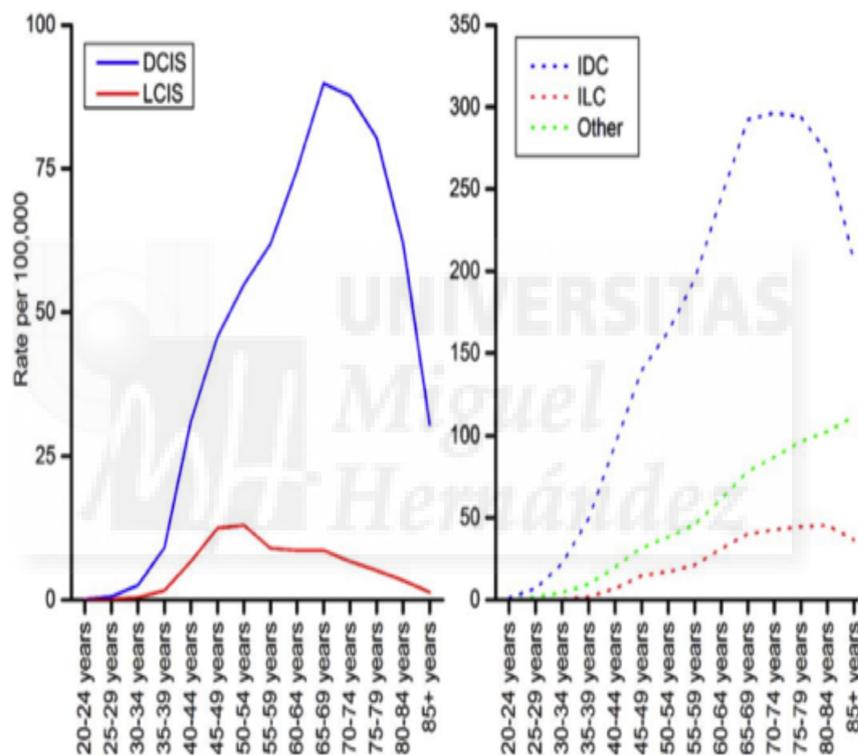


Figura 4: Tasas de incidencia por edad de carcinoma in situ e infiltrante de la mama (años 2007 a 2011) (87)

DCIS: Carcinoma ductal in situ. LCIS: carcinoma lobulillar in situ. IDC: carcinoma ductal infiltrante. ILC: carcinoma lobulillar infiltrante

Las tasas de incidencia de CDIS entre 1992 y 2011 en EEUU se muestran en la **Figura 5**, distribuyendo a las mujeres en tres grupos de edad. La incidencia aumentó rápidamente a partir de los años 1990 (fecha de introducción del cribado), mostraron un “plateau” en mujeres de 50-69 años desde 1999 a 2011 pero continuaron incrementándose a un menor ritmo en mujeres de 40-49 años y 70-79 años desde 1998 a 2011.

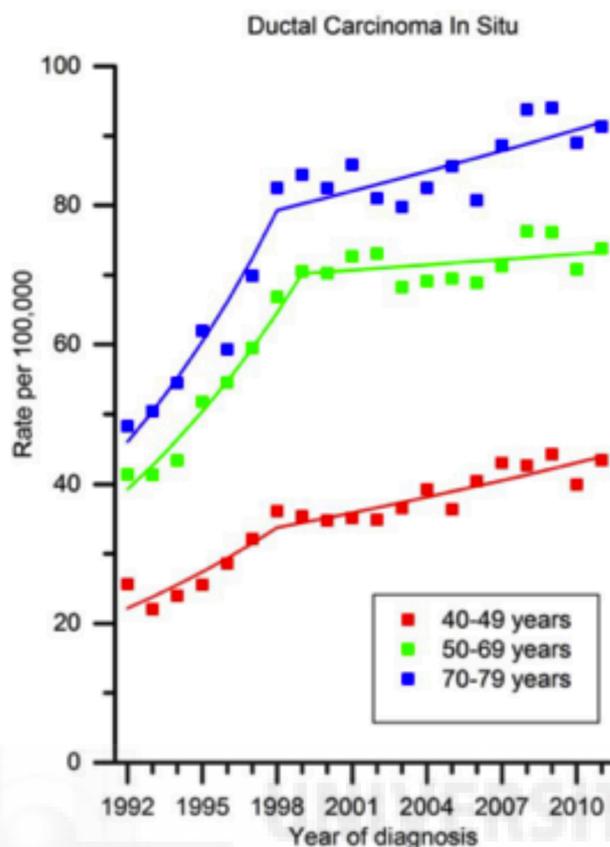


Figura 5: Tasas de incidencia por edad en el CDIS (años 1992 y 2011) en EEUU (87)

1.4.3 Raza

En general, las tasas de incidencia de CDIS son idénticas entre las mujeres de raza blanca y negra en EEUU y más baja en las de origen asiático, indias americanas y nativas de Alaska. La menor incidencia de las mujeres de origen hispano podría ser explicada por una inadecuada identificación de la raza y etnicidad en los registros de cáncer o por un peor acceso y utilización del cribado mamográfico (37,87) (Cuadro 2).

Cuadro 2: Incidencia de CDIS por raza, etnia y edad en EEUU, años 2007 a 2011 (87)

AGE, YEARS	ALL RACES	NON-HISPANIC WHITE	NON-HISPANIC BLACK	ASIAN AND PACIFIC ISLANDER	AMERICAN INDIAN AND ALASKA NATIVE†	HISPANIC
DCIS						
All ages	25.8	26.6	26.5	23.9	14.4	17.9
20-39	3.4	3.7	3.5	3.4	1.9	2.1
40-49	37.9	40.7	32.8	42.1	20.5	25.9
50-59	57.9	59.8	56.9	57.0	33.4	41.7
60-69	81.8	82.9	91.3	70.1	49.6	58.2
70-79	84.3	85.8	94.6	66.8	46.3	57.2
≥80	47.4	47.6	55.8	33.2	19.4	32.2

1.4.4 Densidad Mamaria Mamográfica

La densidad del tejido mamario refleja la relación entre el tejido glandular-conectivo (parénquima, radiodenso) y el tejido adiposo (radiolúcido). Las mujeres con una mama densa, definido como una proporción del tejido denso por encima del 75% del total del tejido mamario, tiene un riesgo de CM en general que se multiplica por 4-5 (88) y, en especial, también de CDIS (89). Un análisis de seis estudios que incluyeron más de 10.000 mujeres encontró que la asociación entre densidad mamaria y riesgo de tener un CDIS fue mayor para las mujeres menores de 55 años (90). En este grupo de edad, las mujeres con una alta densidad mamográfica tuvieron un riesgo multiplicado por 2 veces de ser diagnosticadas de CDIS comparadas con aquellas con una menor densidad mamaria.

También es un factor de riesgo de desarrollo de un CMC tras el tratamiento de un CDIS. En un estudio prospectivo que incluía mujeres con CDIS tratadas con CC entre 1993 y 2005, la Hazard ratio (HR) de desarrollo de CMI contralateral para mujeres con densidad mamaria media-alta (BIRADS 3-4) fue de 3,1 (intervalo de confianza (IC) 95%, 1,6-6,1) comparado con mujeres con densidad baja (BIRADS 1-2) (91).

1.4.5 Antecedente de HDA

Los estudios con seguimientos a largo plazo muestran que la HDA tiene un riesgo que se multiplica por 4 de CM (invasivo o in situ) (92). Hay un amplio espectro de cambios proliferativos en el tejido mamario (**Cuadro 3**), pero incluso en la mama fibroquística hay un riesgo de desarrollo de CM multiplicado por 1,5. Sin embargo, la separación entre HDA (un cambio relativamente benigno, que no requiere obtener márgenes libres tras su escisión y que tiene un RR de CM de 4,4 como se ha comentado previamente) y CDIS (requiere tratamiento quirúrgico con márgenes y con un RR entre 9 y 11) es el límite en el que diferenciamos la enfermedad benigna de la neoplasia pre-invasiva (93). Específicamente, tras 25 años del diagnóstico por biopsia de una HDA, un 30% de las mujeres desarrollan un CM (in situ o infiltrante) (92).

Cuadro 3: Tabla de Riesgos de CM y enfermedad benigna (94)

LESIÓN	RIESGO RELATIVO	RIESGO ABSOLUTO
NORMAL, SIN LESIÓN ASOCIADA	1	12% A 80 AÑOS
CICATRIZ RADIAL	2	12-15% A 20 AÑOS
LESIÓN PAPILAR	2	12-15% A 20 AÑOS
FEA	1,5-2	15-20% (DATOS LIMITADOS)
HAD/HLA	4	20% A 20 AÑOS
CLIS	10	20-25% A 20 AÑOS

En el estudio de Ma et al. se encontraron tasas similares de alteraciones epigenéticas y transcripcionales en especímenes con HDA, CDIS y CMI concurrente, lo cual proporciona más evidencia acerca del papel de la HDA como precursor del CM (95).

1.4.6 Factores Reproductivos y Hormonales

Un estudio realizado en el Reino Unido con 1,2 millones de mujeres postmenopáusicas (96) publicó que el riesgo de CDIS fue mayor: en mujeres nulíparas o con un número menor de hijos, cuando el primer hijo se tuvo a mayor edad, si la menopausia tuvo lugar tras los 50 años, si había historia familiar de CM o uso actual o pasado de terapia hormonal en la menopausia (THM). Sin embargo, la incidencia de CDIS no se asoció con la edad de la menarquia, la edad, el índice de masa corporal (IMC) o consumo de alcohol como lo han hecho otros estudios.

El estudio Women's Health Initiative informó de la asociación entre la THM y el CDIS (97): aunque los resultados no fueron estadísticamente significativos, tuvieron la misma tendencia que en el CMI (en CMI HR=1,2 comparado con placebo), sugiriendo que el estrógeno asociado a la progesterona podría estar asociado a un aumento de riesgo de CDIS. Virnig et al. (45) en una revisión sistemática de ensayos aleatorizados no encontró relación entre el TH con estrógenos y progesterona en la menopausia y un riesgo aumentado de CDIS (al contrario que en el CMI), ni tampoco se encontró en los estudios poblacionales (1,98), por lo que no se puede afirmar que exista una asociación consistente. Tampoco Claus encontró relación entre el CDIS y los anticonceptivos hormonales (ACH) (99).

1.4.7 Prevención del CM

Los ensayos clínicos de quimioprevención fueron en realidad diseñados para valorar la prevención del CMI, y como objetivo secundario valoraron el CDIS. Esta prevención farmacológica estaría indicada en mayores de 60 años, mayores de 35 años con CLIS, CDIS ó HDA, mujeres con índice de Gail $\geq 1,66$ y portadoras de mutación BRCA1 o 2 que no se hacen la mastectomía reductora de riesgo. Los resultados de algunos estudios comparativos de distintos tratamientos son:

1.4.7.1 Tamoxifeno (TMX) versus placebo

Los estudios NSABP-P1 e IBIS-1 encontraron disminución en ambas neoplasias RH positivas (CMI y CDIS, RR = 0.63 y 0.57, respectivamente) asociada al tratamiento con 5 años de TMX, sin demostrar que esto se asociara a una reducción de la mortalidad global o la mortalidad cáncer específica (100). Además, en el IBIS-1 se obtuvo mayor reducción en términos absolutos a largo plazo del riesgo de CM.

1.4.7.2 TMX versus raloxifeno (RLX)

En general, los moduladores selectivos de los receptores de estrógenos (SERM) reducen la incidencia de CM en 7-9 mujeres por cada 1000 que toman el tratamiento. En el ensayo clínico STAR, el TMX fue ligeramente más efectivo en la prevención del CMI, teniendo las mujeres que se incluyeron en el grupo de RLX un 40% mayor incidencia de CDIS que las del grupo de TMX (101).

1.4.7.3 Inhibidores de aromatasa (IA)

Se han evaluado anastrozol (ATZ) y exemestano en prevención primaria de CM, mostrando resultados similares (102). En el estudio IBIS-II el ATZ disminuyó de manera significativa la incidencia de CDIS (HR 0.47, IC 95% 0.32-0.68) (103).

Las guías NCCN y UpToDate recomiendan intervención farmacológica si el riesgo de CM es alto. La elección entre uno u otro dependerá del perfil de riesgo/beneficio de la paciente.

1.5 ANATOMÍA PATOLÓGICA DEL CDIS

En el año 2012 la Organización Mundial de la Salud (OMS) definió el CDIS como “neoplasia confinada al sistema ducto-lobulillar mamario caracterizada por una proliferación epitelial con leve o marcada atipia citológica y una tendencia inherente pero no obligada a progresar hacia un CMI” (104). La nueva clasificación de la OMS encuadra al CDIS en las lesiones precursoras (**Cuadro 4**).

Cuadro 4: Lesiones precursoras, intraductales proliferativas y papilares (87)

Table 2. Precursor lesions, intraductal proliferative lesions, and papillary lesions

Type	Classification
Precursor lesions	
Ductal carcinoma in situ	8500/2
Lobular neoplasia	
Lobular carcinoma in situ	
Classic lobular carcinoma in situ	8520/2
Pleomorphic lobular carcinoma in situ	8519/2*
Atypical lobular hyperplasia	
Intraductal proliferative lesions	
Usual ductal hyperplasia	
Columnar cell lesions including flat epithelial atypia	
Atypical ductal hyperplasia	
Papillary lesions	
Intraductal papilloma	8503/0
Intraductal papilloma with atypical hyperplasia	8503/0
Intraductal papilloma with ductal carcinoma in situ	8503/2*
Intraductal papilloma with lobular carcinoma in situ	8520/2
Intraductal papillary carcinoma	8503/2
Encapsulated papillary carcinoma	8504/2
Encapsulated papillary carcinoma with invasion	8504/3
Solid papillary carcinoma	
In situ	8509/2
Invasive	8509/3

En humanos, el epitelio mamario consiste en una red de conductos que se forma antes del nacimiento, por crecimiento y ramificación en la grasa mamaria. Están compuestos por una capa basal externa de células mioepiteliales contráctiles y una capa luminal interna de células epiteliales especializadas. Durante la pubertad, el influjo hormonal estimula el rápido crecimiento ductal (45) y la diferenciación final se logra durante el embarazo y la lactancia. La importancia de las respuestas mediadas por estrógenos para el desarrollo y crecimiento normal de la glándula mamaria está bien documentada en estudios en animales y humanos: la evidencia nos dice que la exposición a estrógeno y progesterona influye en el riesgo de desarrollar CM (105).

En el CDIS no hay evidencia de invasión del estroma circundante en el examen microscópico (5), existiendo un aumento anormal en el crecimiento de las células epiteliales, las cuales se acumulan y expanden tanto conductos como lobulillos (**Figura 6**). Diferentes estudios muestran que la mayoría de los cambios epiteliales, incluido el CDIS, se originan en la UTDL (106).

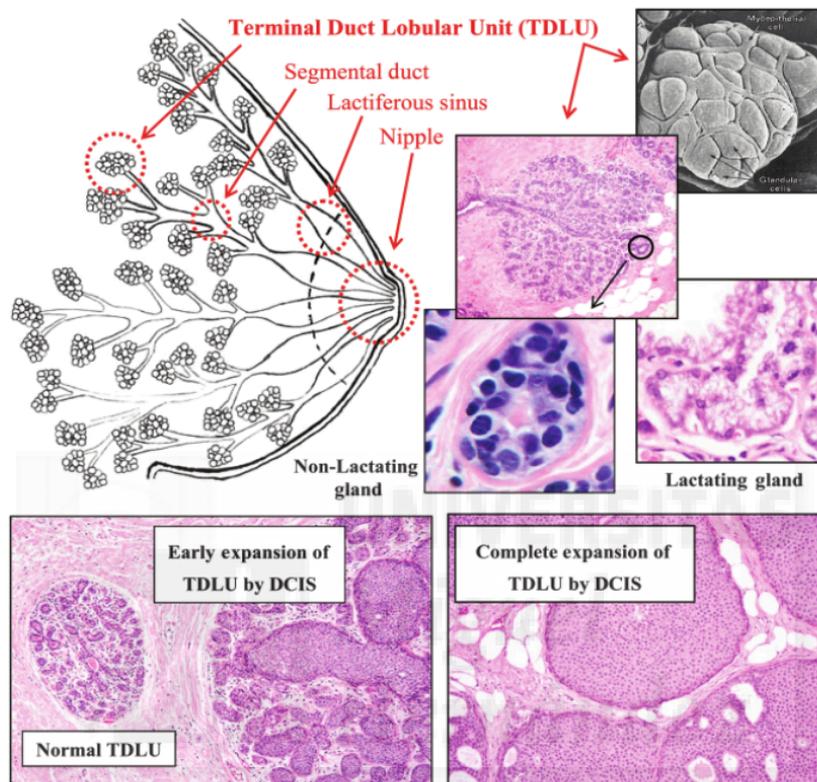


Figura 6: Anatomía de la mama. Tomado de (5)

Los carcinomas in situ mamarios pueden ser ductales o lobulillares: esta distinción está basada en el patrón de crecimiento y características citológicas más que en la localización anatómica dentro del sistema ducto-lobulillar de la mama (ya que los dos provienen de la UTDL).

Los contenidos del informe patológico se determinaron en primer lugar en la Conferencia de Consenso de Patólogos de 1997 (115) y posteriormente se completaron en 2009, siendo actualizados periódicamente. Incluirá la descripción de los subtipos arquitecturales, la determinación del grado nuclear, el hallazgo de necrosis, la extensión de la lesión, el estado de los márgenes y el margen más cercano en su caso (80,107–109), para ayudar a pacientes, cirujanos y radioterapeutas en la toma de decisión del tratamiento a seguir.

1.5.1 Macroscopía o examen general

En la actualidad la mayoría de casos de CDIS no demuestran ningún hallazgo en el examen macroscópico. Esto obliga a un intenso muestreo del espécimen para su óptimo estudio, para valorar su extensión, excluir la posibilidad de microinvasión y evaluar los márgenes.

El CDIS de alto grado y con extensa necrosis a veces forma una lesión palpable por la existencia de una fibrosis periductal importante. Esto recuerda al CDIS papilar intraquístico descrito en el pasado, ahora reclasificado a carcinoma papilar encapsulado (104). Incluso puede salir un contenido pastoso al corte del espécimen que recuerda a los comedones.

1.5.2 Tamaño

El tamaño del CDIS se correlaciona con la probabilidad de existencia de enfermedad residual tras la re-escisión, con márgenes positivos o cercanos, recurrencia local (110–113) y con la existencia de posibles áreas de invasión no detectadas: en una serie de 119 mastectomías publicada por Lagios et al. en 1989 (7) hubo microinvasión en un 50% de los CDIS mayores de 55mm.

Existen diferentes métodos para la medición de la extensión del CDIS (72) (**Figura 7**): cálculo del tamaño basado en las áreas de calcificación, medida directa de la máxima extensión del CDIS en una única preparación (cristal), recuento del número de bloques que contienen CDIS tras un muestreo secuencial o no secuencial seriado de todo el espécimen y su multiplicación por 0,3-0,4 cm (grosor del tejido en el corte), estimación del porcentaje de tejido mamario afecto por CDIS en relación con el total de la pieza, medición de la distancia entre márgenes de la pieza si ambos están afectados o cuando el CDIS forma una lesión tipo masa, se mide y confirma microscópicamente. Sin embargo, el método por el cual se establece el tamaño no se ha correlacionado con el pronóstico. Si se obtienen márgenes amplios, la extensión del CDIS como predictor de recurrencia local no es tan importante (83,113,114).

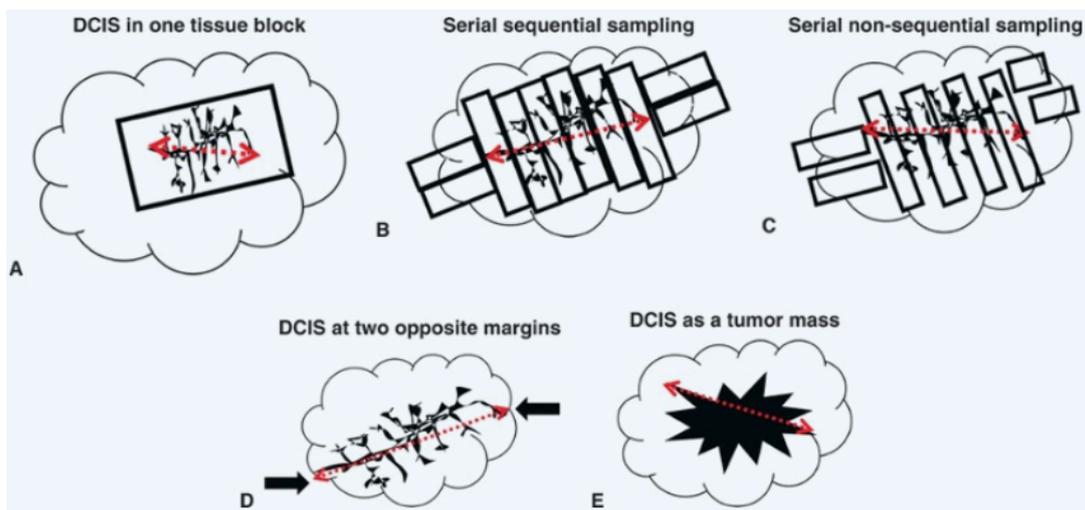


Figura 7: Métodos de determinación del tamaño del CDIS. Obtenida de (83)

Pero se puede infra o sobreestimar el tamaño con algunos de estos métodos. Se ha reconocido el muestreo secuencial seriado como el gold estándar (115): aunque las determinaciones de tamaño en el CDIS son estimaciones y un dato difícil de obtener para los patólogos (109), es importante que la información esté bien documentada en el informe de AP (116).

La media del tamaño del CDIS publicado por varios investigadores varía entre 1,4 a 2,7cm. Como la CC es la más practicada actualmente, puede ser que en la primera cirugía no se pueda escindir el CDIS en su totalidad y/o tengan que ser analizadas varias piezas del mismo acto quirúrgico. En estos casos, el tamaño del CDIS no puede ser el sumado de los diferentes especímenes, siendo el mayor de cualquiera de las piezas. Se recomienda una estrecha correlación con los estudios de imagen. Además, puede influir en esta dificultad la interpretación del árbol tridimensional que supone el sistema ductal mamario, la existencia de espacios o “gaps” entre focos de CDIS y la compresión de la pieza en la cirugía o en la radiografía post-escisión.

1.5.3 Patrón arquitectural

En la era pre-mamografía, el CDIS más frecuente estaba compuesto por células grandes de grado nuclear alto y velocidad alta de proliferación y crecimiento sólido que ocupan las luces ductales con abundante necrosis central (CDIS tipo “comedo”). Los otros tipos de CDIS se veían ocasionalmente, normalmente no eran palpables y se clasificaron en función de su patrón de crecimiento microscópico: cribiforme, sólido, papilar y micropapilar. En general, las células en estos tumores son más pequeñas y

con menos necrosis y mitosis que en el CDIS tipo comedo, por lo que habitualmente fueron denominados como CDIS tipo “no comedo” (4). A continuación, se describen los distintos tipos arquitecturales.

1.5.3.1 CDIS tipo comedo

Se caracteriza por presentar necrosis prominente en el centro del conducto (107), la cual calcifica frecuentemente. Las células tumorales son grandes y muestran pleomorfismo nuclear, pudiendo tener una gran actividad mitótica (3) **(Figura 8)**.

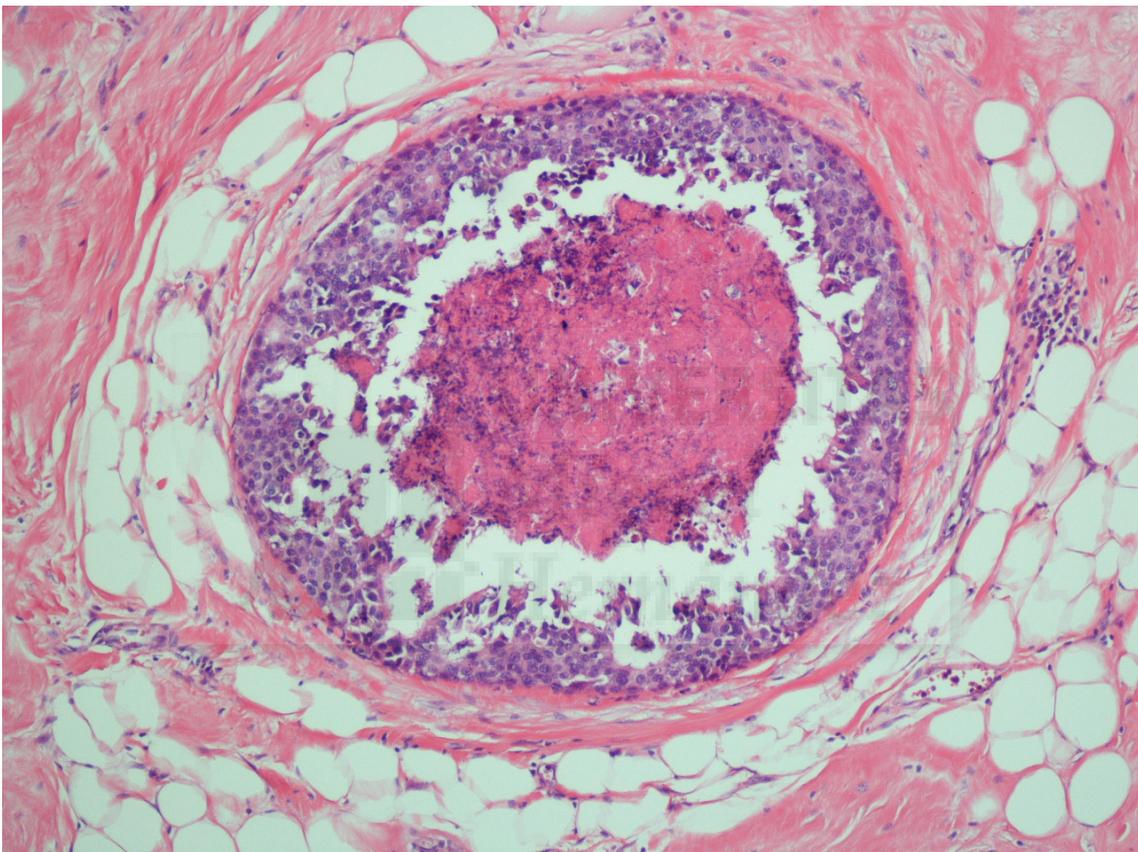


Figura 8: CDIS tipo comedo

1.5.3.2 CDIS cribiforme

Los conductos se llenan de células que forman múltiples luces (“back to back glands sin intervenir estroma”). Típicamente son de tamaño medio-pequeño, con núcleo hiper cromático uniforme. Las mitosis son raras y la necrosis escasa **(Figura 9)**.

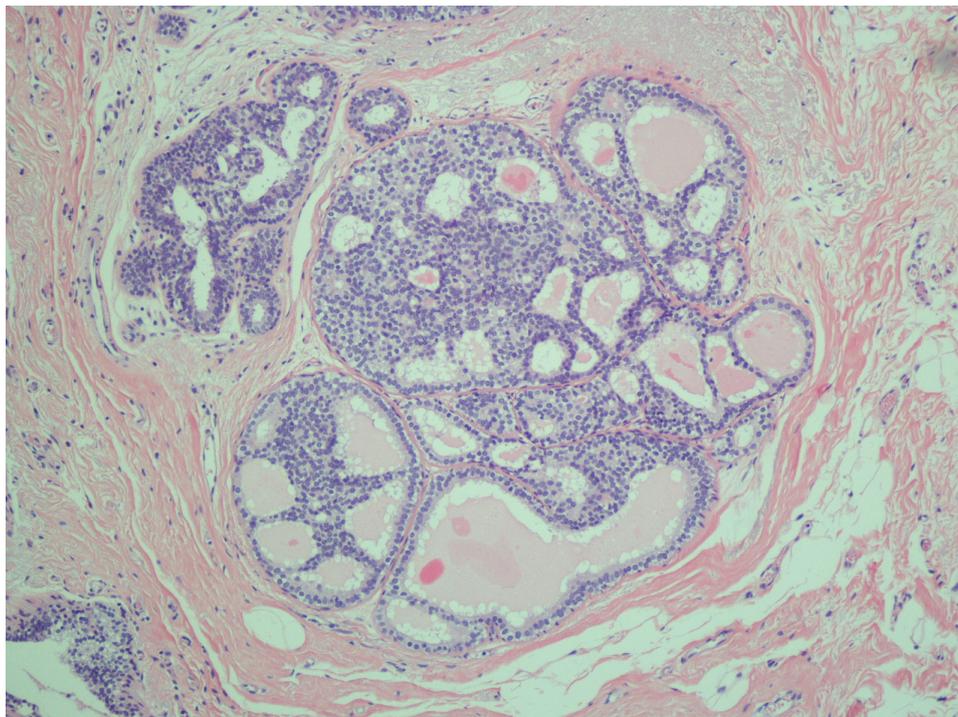


Figura 9: CDIS cribriforme

1.5.3.3 CDIS micropapilar

Consiste en células (pequeñas o medianas, con núcleo hiper cromático difuso) orientadas de manera perpendicular a la membrana basal del espacio afecto y que se proyectan hacia la luz. Carece de eje fibrovascular (Figura 10).

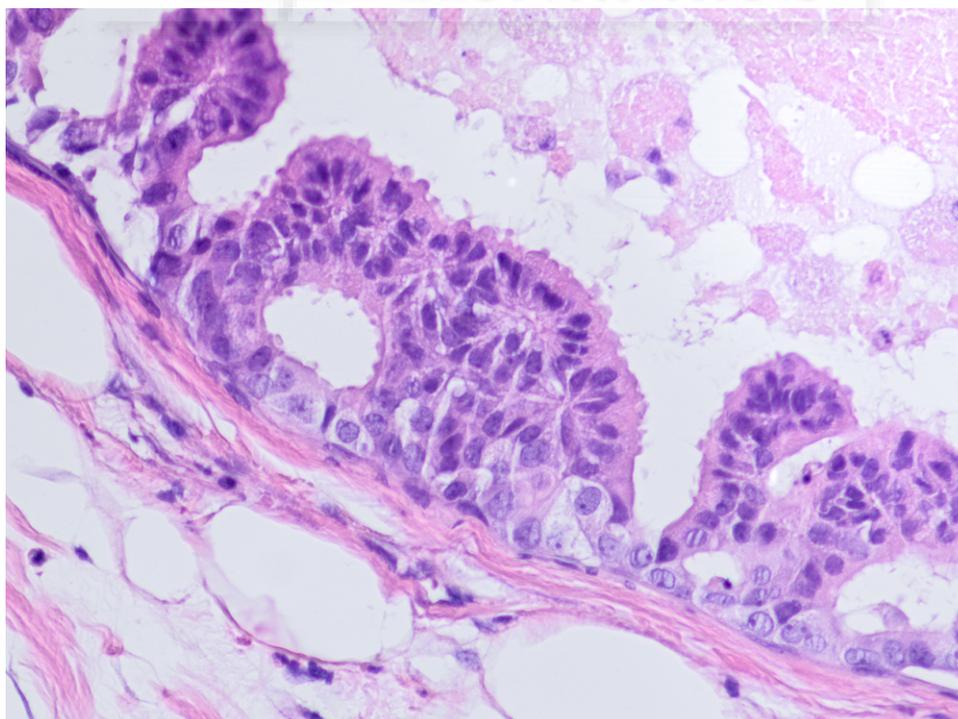


Figura 10: CDIS micropapilar

1.5.3.4 *CDIS papilar*

Presenta proyecciones de células hacia la luz con eje fibrovascular (**Figura 11**).

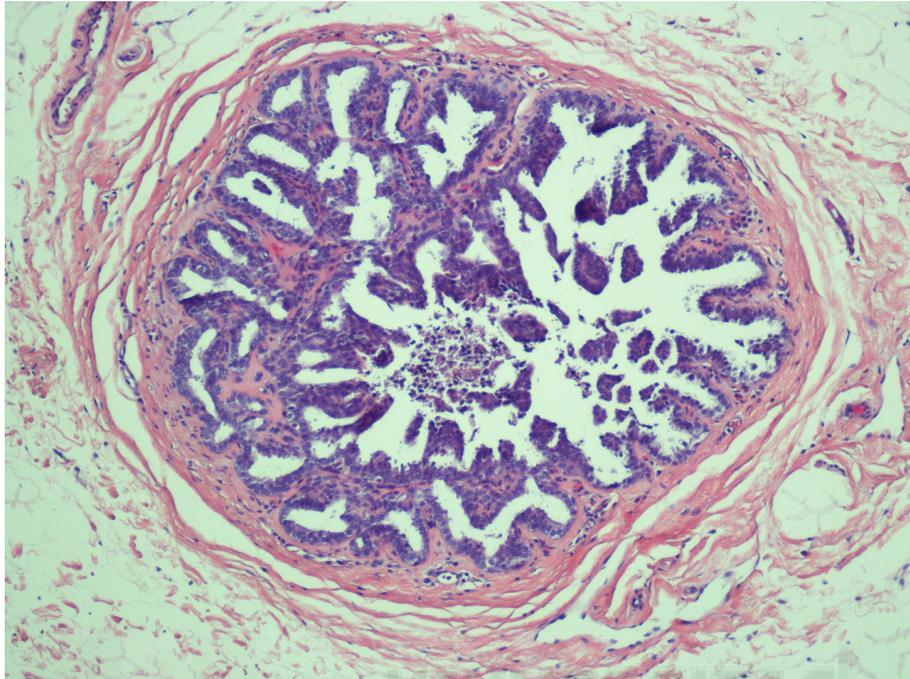


Figura 11: CDIS papilar

1.5.3.5 *CDIS sólido*

Contiene células que distienden y llenan los espacios sin necrosis asociada o papilas. Suelen ser células grandes, medianas o pequeñas (**Figura 12**).

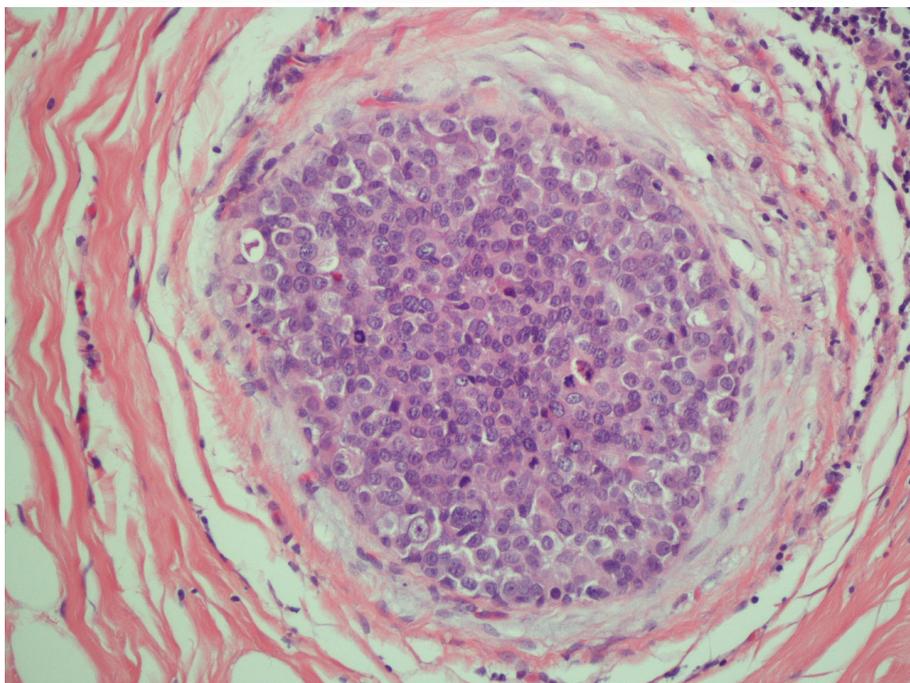


Figura 12: CDIS sólido

Sin embargo, muchos CDIS muestran patrones mixtos (3). El aumento en el diagnóstico del CDIS no ha sido uniforme en lo que a tipos histológicos se refiere. Un análisis del registro SEER realizado entre los años 1980-2001 demostró que la incidencia del subtipo comedo creció desde 1980 a 1995 y posteriormente se estabilizó o incluso decreció ligeramente, mientras que los patrones no comedo continuaron su incremento hasta el final del estudio (117).

Bellamy et al. describió que en el CDIS micropapilar, en el 71% de los casos hay involucrados más de un cuadrante, independientemente del grado nuclear o necrosis, mientras que en los CDIS comedo, sólido y cribiforme esto ocurre solo en un 8%, 17% y 25% de los casos respectivamente. Cuando relacionamos la escisión completa tumoral con el patrón arquitectural, en el CDIS sólido (incluido el sólido con necrosis) fue conseguida con éxito más a menudo (72%) que en otros patrones (30%) ($p < 0,01$) (39).

1.5.4 Necrosis

La necrosis se ha definido de distintas formas: existencia de células “fantasma” (107) o residuos eosinofílicos conteniendo ≥ 5 núcleos picnóticos presentes en $> 50\%$ del diámetro de la estructura del conducto (118). Puede afectar a una zona central del ducto (comedo necrosis, normalmente ocurre en el CDIS de alto grado y suele contener calcios) o ser puntiforme y no zonal. La necrosis puede ocurrir en cualquiera de los patrones arquitecturales del CDIS.

1.5.5 Márgenes

Es la distancia entre el límite del CDIS y el margen tintado más cercano. Siempre que sea posible hay que orientar la pieza para identificar los márgenes con suturas o clips y dejarlo referenciado en la hoja de petición al servicio de AP. No hay un método estándar para la evaluación de los márgenes en piezas con CDIS: puede valorarse mediante el margen radial (cortes perpendiculares) o la remisión de todos los márgenes de la tumorectomía por parte del cirujano de manera separada.

Hay acuerdo en lo que constituye un margen positivo (presencia del tumor en contacto con la tinta) pero no en la definición de margen negativo (ver factores pronósticos).

El margen posterior de la cirugía es la fascia del músculo pectoral así que la probabilidad de que exista tejido adicional más allá del mismo (y, por ende, posibilidad

de estar afecto por CDIS) es muy pequeña. El margen anterior debe estar inmediatamente por debajo de la piel, por lo que tampoco habría más tejido mamario.

El patólogo debe especificar si el CDIS ha sido seccionado y, si no, a qué distancia está del margen más cercano. Dado el patrón de crecimiento del CDIS en el sistema ductal, un margen negativo pero cercano no aseguraría la ausencia total de CDIS en el tejido adyacente.

1.5.6 Calcificaciones

Cuando un radiólogo califica unas MCCF como “sospechosas” o “pleomórficas” realiza una biopsia y una radiografía de los cilindros obtenidos. El patólogo examina también la radiografía para determinar si la cantidad, tamaño y tipo de calcificaciones coincide con lo que está visualizando en la preparación.

No todo el CDIS calcifica: en una revisión patológica, las calcificaciones se asociaron a un CDIS grado 1 en un 15%, a un CDIS grado 2 en un 11% y a un grado 3 en un 74% (119). Por ello es importante muestrear el tejido adyacente a las MCCF, ya que el CDIS que no calcifica puede estar representado más periféricamente.

El informe AP debe identificar la localización de las MCCF, es decir, si se asocian al CDIS o al tejido mamario benigno o a ambos (72). Si se visualizan calcios residuales en la mamografía postcirugía es muy sugestivo de la existencia de CDIS residual, lo cual constituye una indicación de re-escisión, incluso si el margen había sido previamente informado como negativo.

1.5.7 Grado

Existen tres sistemas de gradación del CDIS basado en seis características morfológicas (**Cuadro 5**) y que se describen a continuación (104):

Cuadro 5: Métodos de gradación del grado en el CDIS, tomado de (87)

FEATURE	GRADE I (LOW)	GRADE II (INTERMEDIATE)	GRADE III (HIGH)
Pleomorphism	Monotonous (monomorphic)	Intermediate	Markedly pleomorphic
Size	From 1.5 to 2 times the size of a normal RBC or a normal duct epithelial cell nucleus	Intermediate	Greater than 2 times the size of a normal RBC or a normal duct epithelial cell nucleus
Chromatin	Usually diffuse, finely dispersed chromatin	Intermediate	Usually vesicular with irregular chromatin distribution
Nucleoli	Only occasional		Prominent, often multiple
Mitoses	Only occasional	Intermediate	May be frequent
Orientation	Polarized toward luminal spaces	Intermediate	Usually not polarized toward the luminal space

RBC indicates red blood cell.

1.5.7.1 CDIS de bajo grado nuclear

Está compuesto por células pequeñas, monomórficas, que crecen con patrón micropapilar, cribiforme o sólido. Los núcleos son de tamaño uniforme (de 1,5 a 2 veces el tamaño de un glóbulo rojo) con patrón de cromatina regular y nucléolo apenas visible. Las figuras mitóticas son raras. Las MCCF son tipo psamoma frecuentemente. La presencia de necrosis es rara, pero pueden existir focos de necrosis punctata o tipo comedo, lo cual no eliminaría el diagnóstico de CDIS de bajo grado si las células tienen las características citológicas adecuadas (**Figura 13**).

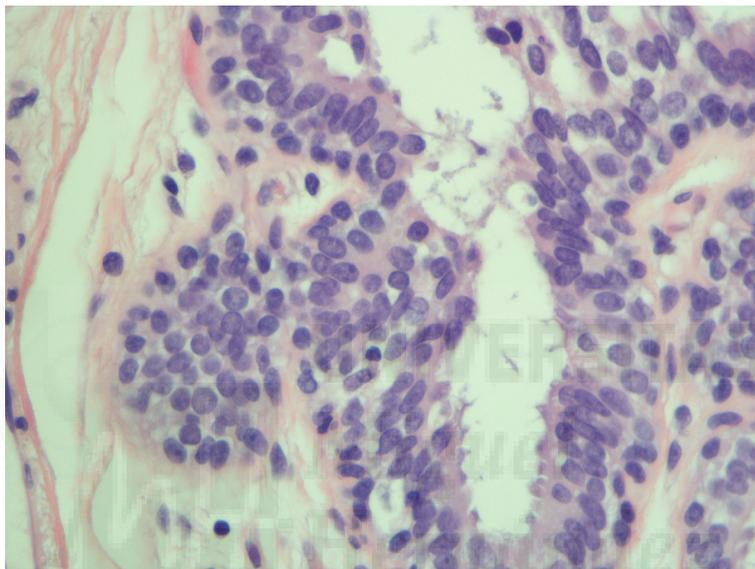


Figura 13: CDIS grado I

1.5.7.2 CDIS de alto grado nuclear

Está compuesto por células muy atípicas que forman frecuentemente patrones sólidos, cribiforme o micropapilar. El núcleo es pleomórfico, más grande (tamaño mayor de 2,5 veces el de un glóbulo rojo), pobremente polarizado, con contorno irregular, cromatina gruesa y nucléolo prominente. Las figuras mitóticas son frecuentes pero su presencia no es obligatoria. Suele estar presente la necrosis comedo en la luz del ducto rodeado de una proliferación sólida de células tumorales pleomórficas (tampoco es precisa la presencia de comedonecrosis). Incluso la existencia de una capa única de células altamente atípicas es suficiente para el diagnóstico de CDIS de alto grado. Las MCCF amorfas son comunes y normalmente asociadas con residuos-deshechos necróticos intraluminales. Suele tener un tamaño > 5 mm pero incluso un espacio

único con las características morfológicas típicas es suficiente para el diagnóstico (Figura 14).

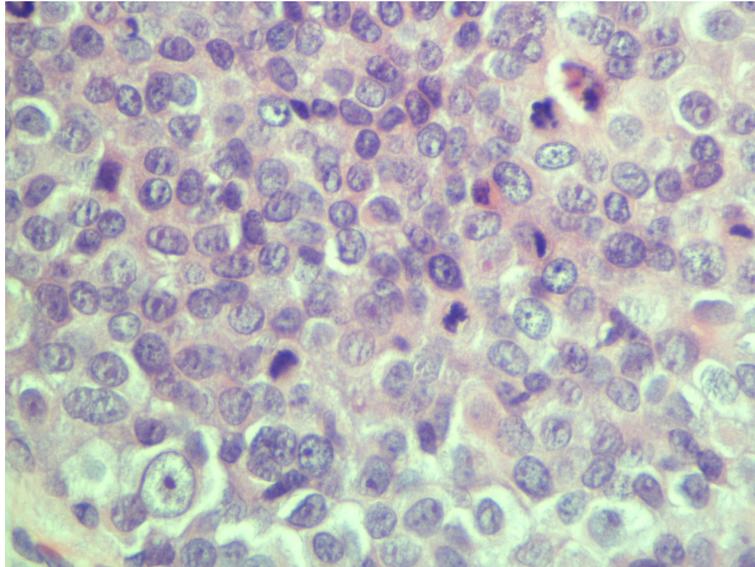


Figura 14: CDIS grado III

1.5.7.3 CDIS de grado nuclear intermedio

Está compuesto por células que muestran variabilidad, con características entre el bajo y alto grado (120) (Figura 15).

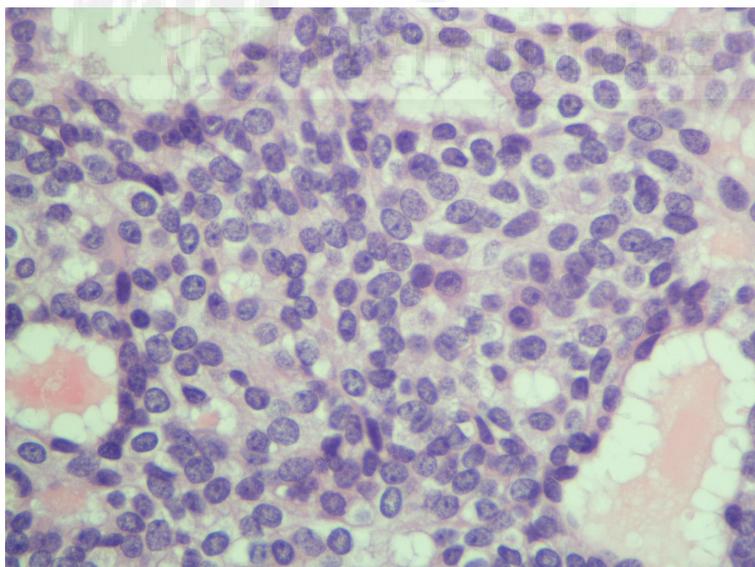


Figura 15: CDIS grado II

Está descrita la asociación de distintos grados dentro de una misma lesión. Allred et al. (121) muestra en una serie de 120 CDIS puros que el 45,8% de los casos tenían diversidad con respecto al grado nuclear. Sin embargo, en otras series, el 84% tiene un

patrón único a nivel de grado (44,122). En general se debe asignar el mayor grado, si es un componente significativo (10%) del caso.

1.5.8 Variantes infrecuentes

Una minoría de CDIS muestran una morfología poco común. Pueden ser apocrinos, en anillo de sello, neuroendocrinos, escamosos o de células claras. Estas variantes pueden tener MCCF en la mamografía, pero de apariencia distinta (semejante a las asociadas a procesos benignos). No hay un consenso para la gradación de éstas formas de CDIS. Algunos expertos creen que también se les puede aplicar las características nucleares y la presencia de necrosis (104).

1.5.8.1 CDIS apocrino

Es una de las variantes más frecuentes. Puede tener arquitectura sólida, micropapilar o cribiforme, pero lo que define a esta entidad es la célula con citoplasma eosinofílico, núcleo agrandado y nucléolo prominente. Puede extenderse en los lobulillos y en áreas de adenosis esclerosante simulando un carcinoma invasivo. El CDIS de alto grado apocrino se caracteriza por una marcada atipia citológica y necrosis comedo frecuente (123).

1.5.8.2 Enfermedad de Paget

Es una forma especial de neoplasia de mama que se caracteriza por la presencia de las células de Paget en la epidermis del CAP (**Figura 16**). Puede ir asociado a tumor subyacente (in situ o infiltrante) en el 85-88% de los casos, el cual puede localizarse en cualquier parte de la mama. Cuando no hay tumor palpable, se asocia más frecuentemente a CDIS. La incidencia de la multifocalidad o multicentricidad del carcinoma asociado en la enfermedad de Paget se ha descrito en un 32% a 41% de los pacientes (54). Tiene una prevalencia de 1-3% de todos los cánceres de mama, con una edad media de diagnóstico es 62 años (124). En un 25% de los casos la sintomatología es ulceración, prurito, eccema y dolor. Suele ser lesión unilateral (54). Un 50% se presenta con masa palpable.

En cuanto a la patogénesis, se han propuesto dos teorías:

- Teoría epidermotrópica: es la más aceptada. Las células de Paget surgen de un adenocarcinoma de mama y migran desde el parénquima mamario a través del

sistema ductal mamario a la epidermis del pezón. La apoyan los marcadores de CM presentes en las células de Paget: citoqueratina 7 (CK7) y en más del 80% de casos Her-2 y receptor de andrógenos (RA) positivos.

- Teoría de la transformación: los queratinocitos epidérmicos del pezón se transforman en células de Paget, representando de hecho un carcinoma in situ independiente de algún carcinoma subyacente.

La incidencia ha disminuido entre 1998 y 2002 posiblemente debido al gran número de CDIS encontrados por mamografía. Con frecuencia es un hallazgo tardío en el estudio de la pieza operatoria. Se debe realizar un estudio de imagen para descartar una neoplasia de mama subyacente. Es recomendable la resonancia magnética en los casos en los que la mamografía o la ecografía no detectan tumor subyacente, ya que puede mejorar el diagnóstico de la afectación del CAP, la extensión retroareolar, el componente intraductal y la multifocalidad/multicentricidad. El tratamiento de la enfermedad de Paget será el de la enfermedad subyacente: históricamente ha sido una mastectomía, pero, en caso de no encontrarse, se puede realizar una exéresis en cuña del CAP. Posteriormente se debe administrar RT para la consolidación del tratamiento local. Este abordaje permite un buen control local de una enfermedad con comportamiento indolente. Varios estudios ya han demostrado que la conservación de la mama con la RT es una opción oncológicamente segura (Evidencia 2C). Se recomienda la biopsia del ganglio centinela para evaluar la axila, aunque los exámenes clínicos y radiológicos sean negativos, ante la posible aparición de un carcinoma infiltrante subyacente.

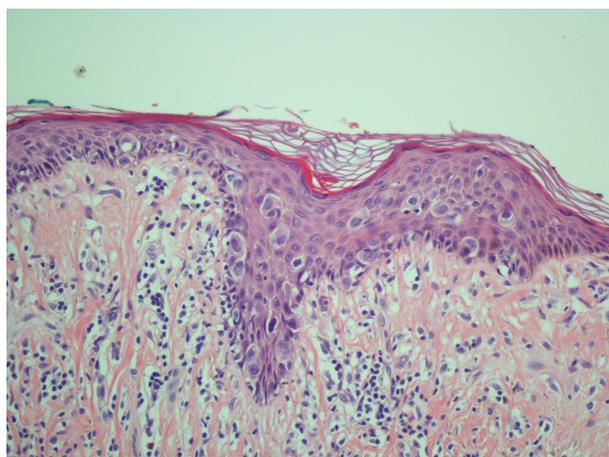


Figura 16: Enfermedad de Paget

1.5.8.3 Carcinoma papilar encapsulado

Esta lesión es una variante del carcinoma papilar (intraductal). Otro sinónimo recibido es carcinoma papilar intraquístico, y se caracteriza por un núcleo fibrovascular fino rodeado de células epiteliales neoplásicas de grado nuclear bajo o intermedio y una cápsula fibrosa. En la mayoría de casos no hay capa de células mioepiteliales en la papila o en la periferia de la lesión, pero sí una capa periférica de membrana basal (117). Su incidencia es difícil de saber: menos de un 2% de los cánceres de mama son carcinomas papilares y sólo una proporción de ellos corresponden a carcinomas papilares encapsulados. Suelen ocurrir en mujeres de avanzada edad, con una media de edad de 65 años (rango entre 34-92 años).

Generalmente se diagnostica como una masa redondeada, asociada o no a secreción a través del pezón (lo cual lo hace indistinguible de una lesión papilar benigna, aunque el carcinoma papilar encapsulado suele ser de mayor tamaño en su presentación) o como anomalía en la mamografía. Normalmente no hay evidencia de necrosis, el RE es positivo intenso y el Her-2 negativo.

La no existencia de capa celular mioepitelial va en contra de lo que conocemos como lesión in situ. El carcinoma papilar encapsulado podría representar una forma de carcinoma mínimamente invasivo de bajo grado (125,126) y de curso indolente o una forma “en transición” entre carcinoma in situ e infiltrante (127). El estudio de Esposito (127) demuestra que la tinción inmunohistoquímica (IHQ) del colágeno tipo IV es continua en la mayoría de estas lesiones (incluso en las que no tenían tinción de células mioepiteliales) lo cual sugiere que los carcinomas papilares encapsulados están confinados por una membrana basal intacta y que por lo tanto son carcinomas in situ. En una serie con 917 casos, Grabowski (128) clasificó el 47% de los casos de carcinoma papilar encapsulado como carcinoma in situ (n=427) y el 53% como infiltrante (n=490). El pronóstico fue excelente independientemente de la pertenencia a un grupo histológico u otro, siendo la supervivencia relativa acumulada a 10 años similar (p=0.18).

Por el momento, no hay acuerdo en cómo estadificar los carcinomas papilares encapsulados. En ausencia de carcinoma infiltrante, el consenso al que llegó el grupo

de trabajo de la OMS fue que estas lesiones se estadificaran y trataran como una enfermedad in situ (Tis) (104).

1.5.9 IHQ

Un marcador biológico (biomarcador) es un elemento que puede utilizarse para la detección de enfermedades, la estadificación de la enfermedad, la monitorización de la respuesta de la enfermedad a la terapia y la predicción del pronóstico del paciente (129). Puede estar basado en ácido desoxirribonucleico (ADN), ribonucleico (ARN) o una proteína, medido directamente en tejidos, suero u otros fluidos corporales.

Hay numerosas anomalías biológicas que en un principio son importantes en el CMI y que posteriormente se han aplicado en los estudios de sus precursores. Los más reconocidos son los biomarcadores estándar, entre los que se incluyen los RH, el oncogén c-erb-b2, los relacionados con la evaluación del crecimiento y el gen supresor de tumores TP53. Generalmente se detectan por IHQ como marcador subrogado de alteraciones genéticas subyacentes. Hasta la última década del siglo XX-inicios del siglo XXI no se habían hecho muchos estudios de este tipo debido a que el CDIS es muy heterogéneo y además las piezas para análisis patológico eran de tamaño pequeño, con gran cantidad de tejido estromal. Los estudios IHQ pueden ofrecer resultados no consistentes debido a diversos factores técnicos como la utilización de diferentes anticuerpos, falta de consenso en la puntuación asignada a la tinción o el almacenamiento prolongado de las preparaciones en parafina (puede alterar y perderse antígenos si esto ocurre) (130). Ello conlleva a la existencia de falsos positivos y falsos negativos y a cifras, por lo tanto, variables entre estudios.

En el **Cuadro 6** se describen los marcadores biológicos más destacados en el CDIS obtenidos tras una revisión de la literatura, descritos en el artículo publicado por Lari et al. (131). Casi todos los biomarcadores conocidos en el CMI se expresan también en el CDIS, aunque la prevalencia en ocasiones es diferente en los dos.

Cuadro 6: Esquema de los marcadores biológicos. Tomado de (131)

Steroid receptors	Estrogen receptor, progesterone receptor, and androgen receptor
Proliferation marker	Ki-67
Cell cycle regulation and apoptotic markers	cyclin D1, cyclin A, cyclin E, p16, p21, p27, p53, Bcl-2, Bax, Survivin, c-myc, and retinoblastoma
Angiogenesis related proteins	Vascular endothelial growth factor and heparanase-1
Epidermal growth factor receptor family	HER1, HER2, HER3, and HER4
Extracellular matrix related proteins	CD10
Other biological marker	Secreted protein acidic and rich in cysteine COX-2

1.5.9.1 RE y RP

La distribución de la expresión del RE es similar a la que se observa en el CMI: el 75-80% muestra positividad a la tinción nuclear del RE (131) (**Figura 17**). La expresión varía según la histología en el CDIS, siendo más alta en las lesiones no comedo comparado con las comedo (sólo un 30% en una minoría de las células), al igual que varía de forma gradual con la diferenciación histológica, alcanzando niveles muy altos en el CDIS de bajo grado y presentando niveles muy bajos en lesiones de alto grado (132–134).

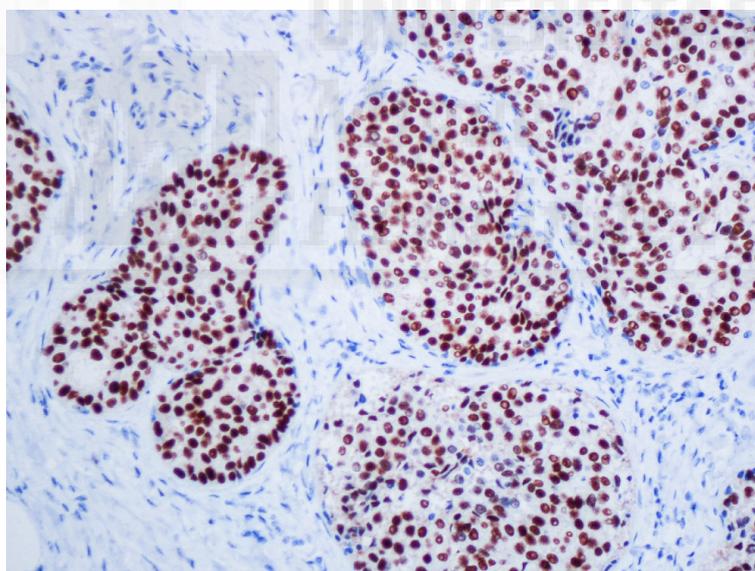


Figura 17: Tinción IHQ del RE

Actualmente el RE es el único biomarcador validado para la práctica clínica diaria en el CDIS (104,135–137), ya que ayudaría a la toma de decisión de la administración de TH: sin embargo, al contrario que en el CMI, se han realizado pocos ensayos clínicos aleatorizados de TH adyuvante en el CDIS, y sólo en el NSABP-B-24 se creó un banco de tumores para apoyar los estudios con biomarcadores (138,139): en este estudio el

beneficio del TMX en la prevención de recurrencias está restringido a pacientes con RE positivo (HR 0.49; $P < 0.001$) (138,140).

Los resultados del RP fueron similares, pero menos significativos por lo que hay más controversia en la realización de rutina del test del RP en el CDIS. Aproximadamente el 60% de los CDIS (rango entre el 40% al 83,3%) expresan RP y también tiene, al igual que el RE, correlación negativa con el grado nuclear alto (132,141,142).

En cuanto a su relación con otros marcadores, la positividad al RE también muestra correlación positiva significativa con la expresión del RP y de bcl-2 (18) y está inversamente relacionada con la expresión de Her-2 (18,132) y la elevada actividad proliferativa (143). A su vez, unos pocos estudios informan de una relación inversa de la expresión de RP y la de Her-2, p53 y Ki-67 (18).

Se ha sugerido en un estudio de Van den Bussche (144) publicado en 2016 que no debe realizarse el test de RE/RP ni en las muestras de biopsia por aguja (ya que los resultados no guiaría el siguiente paso en la terapia que es la extirpación quirúrgica) ni en la pieza quirúrgica con CDIS (porque puede ser que finalmente no se administre tratamiento adyuvante con TH), ahorrando considerablemente costes económicos.

1.5.9.2 Erb-b2 o Her-2

Es un oncogén que codifica una proteína transmembrana con dominio intracelular tirosina quinasa que pertenece a la familia del receptor del factor de crecimiento epidérmico (EGFR). Se encuentra amplificado o sobreexpresado en un 15%-25% de los casos de CMI y en un 40,1% de media en el CDIS (presentando niveles bajos los tipo no comedo y los de bajo grado y altos en los comedo y de alto grado) (43,121,131,132,141,145,146). Esta anomalía por lo general está relacionada con aumento de la tasa de proliferación, propensión a la motilidad celular (invasión, metastatización) y mayor carga tumoral, en definitiva, peor pronóstico, además de constituir un hecho importante en la transformación cancerosa inicial, ya que hay ausencia de sobreexpresión en las UTDL normales y en la HDA, en comparación con las tasas relativamente altas en el CDIS.

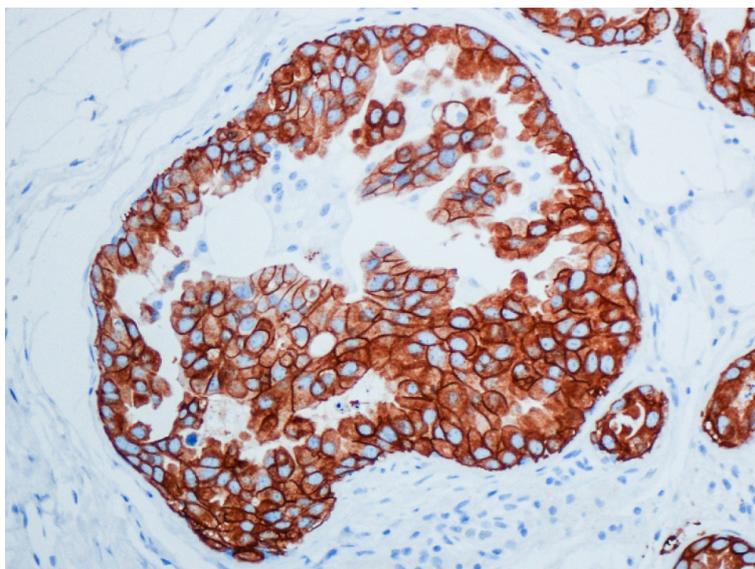


Figura 18: Tinción IHQ de Her-2

Pero su importancia en el CDIS estaría por demostrar (145) y, dado que los tratamientos anti-Her-2 no son el estándar en el CDIS, el test para conocer su estado no es parte de la evaluación rutinaria patológica (147).

La técnica descrita para realizar el test del Her-2 se basa en la identificación de la sobreexpresión de la proteína mediante inmunohistoquímica (148) (**Figura 18**), o por demostración de la amplificación del gen mediante FISH (83).

En los años 1990 ya se demuestra en el CDIS asociación estadística entre la tinción positiva de membrana de Her-2 y el subtipo comedo (132,146,149), siendo negativa en ausencia de necrosis (43). En el año 2000 además, Hui Ho et al. (130) asoció la tasa de amplificación de Her-2 a lesiones de alto grado (63% vs. 14% de bajo grado; $P = 0.01$), de forma similar a otros autores (131,145,150,151).

En cuanto a su relación con otros marcadores, Her-2 presenta correlación inversa con la expresión de RE y RP (145) y bcl-2 (18,150) y asociación positiva con la expresión de p53 (18,141,152).

1.5.9.3 Marcadores de proliferación

Las lesiones mamarias premalignas son tumores microscópicos que dilatan las UTDL y los canalículos proximales hasta aumentar en varias veces su tamaño normal. La tasa media de proliferación (medida con Ki-67) del CDIS es del 15% (131). Tiene un papel importante en la regulación del ciclo celular y se correlaciona con el grado nuclear y el

tipo comedo: cuando es de bajo grado y no comedo, suele ser bajo (sobre un 5 a 6%, similar a la HDA), siendo el de alto grado tipo comedo del 30-40%. También un índice elevado se asocia RE y RP negativos, sobreexpresión de Her-2 y baja bcl-2 (18,153). Aunque el Ki-67 se ha estudiado en el CDIS no se ha validado como factor pronóstico independiente del grado tumoral (154). En el Consenso Internacional de St. Gallen de 2013 (155) y posteriormente el de 2015 (156) se incluye el nivel de expresión de Ki-67 para diferenciar los distintos subtipos moleculares como se expondrá posteriormente (Figura 19).

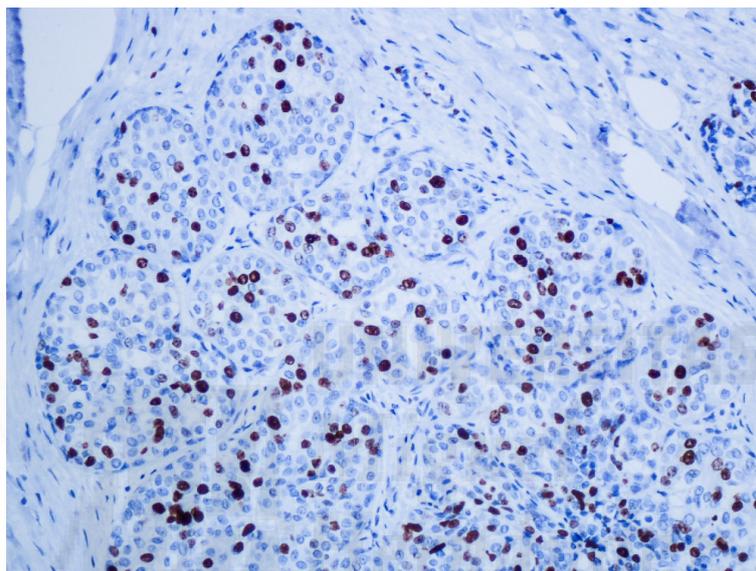


Figura 19: Tinción IHQ de Ki-67

1.5.9.4 Gen supresor de tumores TP53 o p53

Este gen se encuentra mutado o inactivado en el 20-30% de los CMI, lo que se asocia con características biológicas generalmente agresivas. Sus funciones son varias: suprimir la proliferación, reparación del ADN e inducción de la apoptosis y, cuando están alteradas, contribuyen al desarrollo y progresión de lesiones mamarias. La tasa media de expresión en el CDIS es del 41,4% (131). La expresión elevada de su proteína se mide por IHQ (p53) y se correlaciona con CDIS de alto grado (151,157,158). Ringberg (18) también encontró correlación con la expresión de RE, RP, Her-2 y bcl-2.

1.5.9.5 RA

Hay pocos estudios del RA en el CDIS, siendo la tasa de expresión media del 65.8% (131). Se correlaciona con diferenciación apocrina del CDIS (159) pero no con el grado nuclear, el RE, RP o el Her-2 (159–161). Sí hubo relación positiva entre el estado positivo del RE y RP y el RA en el trabajo de Provenzano et al. (150).

El grupo de Hanley et al. (133) halló diferencias significativas en la tasa del RA entre el CDIS de alto grado (93%) y el CMI de alto grado adyacente (55%) ($p < 0.0001$), lo cual sugiere un papel crítico en la transformación de uno a otro (**Figura 20**).

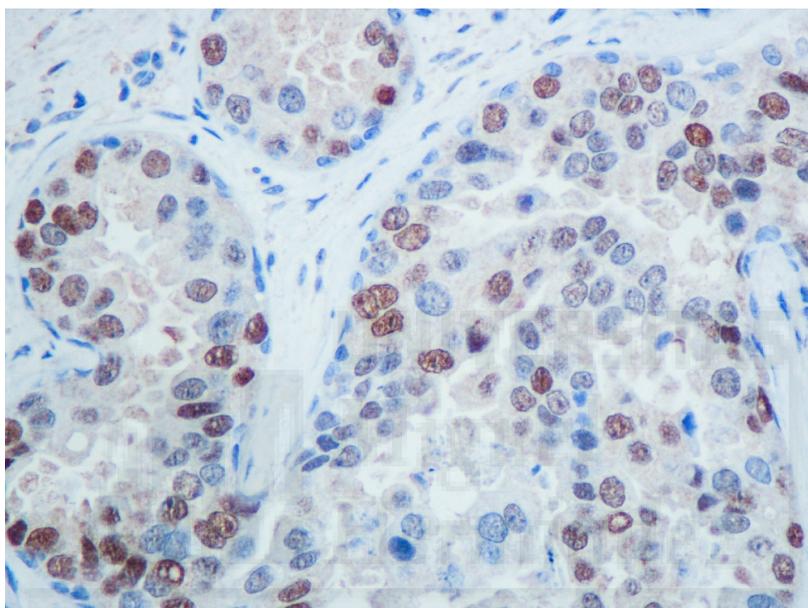


Figura 20: Tinción IHQ de RA

1.5.9.6 Bcl-2

El gen bcl-2 se sitúa en el cromosoma 18 y codifica una proteína que tiene un papel en el control del desarrollo tumoral, inhibiendo la apoptosis. La tasa media en el CDIS en la revisión de Lari et al. (131) fue de 55.4%. Se asoció fuertemente ($P < 0.0001$) a bajo grado histológico y RE+ (18,150,151,162) y tuvo correlación inversa con la expresión de p53 ($P = 0.0004$) y la expresión de Her-2 ($P < 0.0001$) en el estudio de Quinn (162) (**Figura 21**).

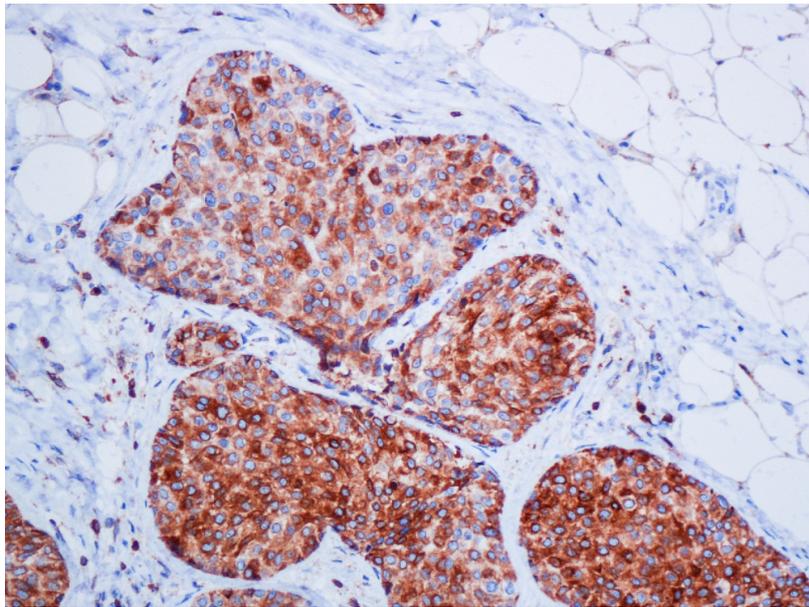


Figura 21: Tinción IHQ de Bcl-2

1.5.9.7 El gen de la E-cadherina

Localizado en el cromosoma 16q22, codifica una proteína de adhesión entre células epiteliales (163). Todos los tipos de CDIS tienen una positividad lineal continua de membrana para E-cadherina (**Figura 22**).

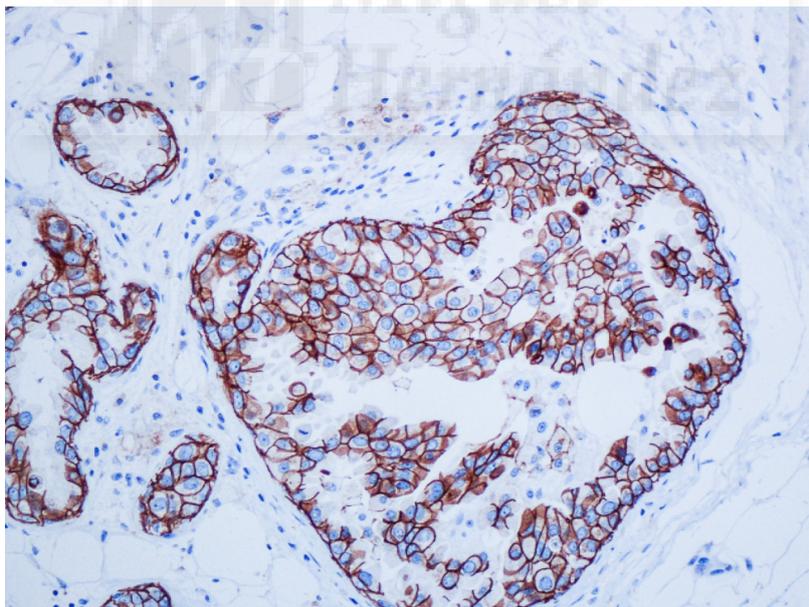


Figura 22: Tinción IHQ de E-cadherina

1.5.9.8 Cox-2

Suprime tumores mamarios en animales. Su papel se está evaluando en ensayos clínicos. Hay muy pocos estudios en CDIS, con resultados contradictorios.

El estudio del perfil molecular en el CMI ha ayudado a resolver parte de la heterogeneidad tumoral no discernible por la evaluación morfológica. Más aún, todos los principales subtipos moleculares existentes en el CMI (Luminal A, Luminal B, Her-2 y basal) (164) se observan también en el CDIS (121,165–167) (**Figura 23**). De nuevo, las frecuencias de los subtipos y sus subrogados por IHQ (basados en el RE, RP, Her-2 y marcadores basales) son diferentes entre ambos (121,165,168–170). Se expone brevemente los distintos subtipos moleculares descritos en el CMI (171):

- ❖ Subtipo luminal: los subtipos Luminal A y B expresan genes asociados con las células epiteliales luminales del tejido mamario normal. Típicamente expresan CK 7, 8, 18 y 19. Generalmente en el CM el Luminal A es el subtipo más frecuente, el de mejor pronóstico, el tumor está mejor diferenciado y se caracteriza por la expresión de genes RE+ y RP+ y otros asociados con la activación del RE. El grupo Luminal B presenta menor expresión de genes relacionados con el RE, una expresión variable del Her-2 y mayor de genes relacionados con la proliferación celular, normalmente implicando un peor pronóstico que el anterior.
- ❖ Subtipo Her-2: presenta alta expresión de genes de proliferación celular y Her-2 y baja de genes luminales y basales. Por ello suele ser RE-, RP- y Her-2 +.
- ❖ Subtipo basal: incluye a su vez distintas subclasificaciones, suelen ser pobremente diferenciados y se caracteriza por la negatividad a RE, RP y Her-2, expresando con frecuencia CK basales 5, 14 y 17.

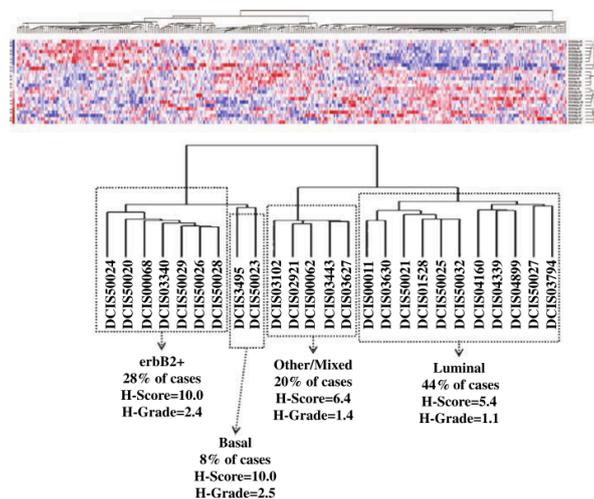


Figura 23: Perfil del CDIS evaluado con microarrays de ADN (121)

En el consenso de expertos de St. Gallen se recomienda una nueva clasificación con fines terapéuticos. Para ser útil en la práctica clínica diaria, estos subtipos pueden establecerse usando métodos IHQ (RE, RP y Her-2) y el índice de proliferación Ki-67 en lugar de análisis genético por microarrays (155,172) (**Cuadro 7**). En general, podríamos decir que cada grupo tiene diferentes factores de riesgo epidemiológicos, historia natural y respuestas al tratamiento sistémico en el CMI.

Cuadro 7: Clasificación de los subtipos intrínsecos de St. Gallen 2013 (155)

Intrinsic subtype	Clinico-pathologic surrogate definition
Luminal A	<p>'Luminal A-like'</p> <p><i>all of:</i></p> <p>ER and PgR positive</p> <p>HER2 negative</p> <p>Ki-67 'low'^a</p> <p>Recurrence risk 'low' based on multi-gene-expression assay (if available)^b</p>
Luminal B	<p>'Luminal B-like (HER2 negative)'</p> <p>ER positive</p> <p>HER2 negative</p> <p>and <i>at least one of:</i></p> <p>Ki-67 'high'</p> <p>PgR 'negative or low'</p> <p>Recurrence risk 'high' based on multi-gene-expression assay (if available)^b</p> <p>'Luminal B-like (HER2 positive)'</p> <p>ER positive</p> <p>HER2 over-expressed or amplified</p> <p>Any Ki-67</p> <p>Any PgR</p>
Erb-B2 overexpression	<p>'HER2 positive (non-luminal)'</p> <p>HER2 over-expressed or amplified</p> <p>ER and PgR absent</p>
'Basal-like'	<p>'Triple negative (ductal)'</p> <p>ER and PgR absent</p> <p>HER2 negative</p>

El panel de expertos no acepta como única distinción entre el subtipo Luminal A y B solamente el RE y el RP, al igual que tampoco parece correcto sustituir el Ki-67 por el grado 3. La distinción se realizaría mejor con un nivel de RP $\geq 20\%$. Deben emplearse los puntos de corte para el Ki-67 específicos de cada laboratorio ya que no hay uno establecido, estando de acuerdo que el límite de $>20\%$ indica un Ki-67 alto.

Por ello, Maisonneuve en el año 2014 valoró aplicar esta clasificación de St. Gallen 2013 a 9415 mujeres con CMI RE+ Her-2 negativo, analizando según el nivel de Ki-67 (bajo $< 14\%$, intermedio 14-19% y alto $> 20\%$) y estratificando por el nivel de RP (bajo $< 20\%$ y alto $\geq 20\%$). La falta de positividad del RP se asoció con peores resultados sólo

para pacientes con un nivel de Ki-67 intermedio (HR = 2.36, CI 95% 1.67 to 3.34, P < 0.0001) (P < 0.001) comparado con niveles bajos de expresión de Ki-67 y altos de RP.

Así propuso una nueva clasificación de los subtipos intrínsecos luminales que estratificaba mejor a las pacientes en términos de supervivencia libre de enfermedad (**Cuadro 8**) (173): el límite de Ki-67 para distinguir Luminal A de B fue el 20% y, además, se requiere un nivel de positividad del RP en la definición de Luminal A solo cuando el Ki-67 esté entre 14 y 20%. La mayor implicación de esta clasificación es el empleo de distintas terapias en los diferentes subtipos.

Cuadro 8: Propuesta de nueva clasificación de los subtipos luminales Her-2 negativos (173)

Table 2 New proposal for surrogate definitions of intrinsic subtypes of HER2-negative, endocrine-responsive breast cancer^a

Intrinsic subtypes	Clinicopathological surrogate definitions
Luminal A	"Luminal A-like" All of: ER-positive HER2-negative And at least one of: Ki-67 low expression (<14%) Ki-67 intermediate expression (14% to 19%) and PgR high expression (≥20%)
Luminal B (HER2-negative)	"Luminal B-like (HER2-negative)" All of: ER-positive HER2-negative And at least one of: Ki-67 intermediate expression (14% to 19%) and PgR negative or low expression (<20%) Ki-67 high expression (≥20%)

^aER, Estrogen receptor; HER2, Human epidermal growth factor receptor 2; PgR, Progesterone receptor.

Aun teniendo esta clasificación, se observa que tumores dentro de un mismo subtipo tienen diferente evolución clínica y algunos no se encuadran dentro de ninguno de estos grupos, concluyendo que dado que el CM es heterogéneo esta clasificación podría estar excesivamente "simplificada".

Se pueden apreciar en la **Tabla 4** comparativamente las frecuencias de los subtipos moleculares del CDIS puro y del CMI: se solaparían en el subtipo Luminal A y B (38-63%

en el CDIS puro versus 38-73% en CMI en Luminal A y 7-28% en CDIS puro versus 5-26% en CMI para Luminal B) en algunos estudios; el subtipo Her-2 positivo es más frecuente en el CDIS puro (15–32%) que en el CMI (6–14%); en cuanto al subtipo triple negativo tiene menor frecuencia en el CDIS (6-8%) que en el CMI (11-13%) (165,170,174).

Tabla 4: Comparación frecuencias perfiles IHQ en el CDIS puro y el CMI (165,170,174)

	CDIS puro	CMI
Luminal A	38-63%	38-73%
Luminal B	7-28%	5-26%
Her-2	15–32%	6–14%
Triple Negativo	6-8%	11-13%

También se ha descrito los subgrupos IHQ en los CDIS de las portadoras de mutación de los genes BRCA (86), siendo más frecuente en el BRCA-1 el subgrupo basal-like y en BRCA-2 el Luminal (ambos generalmente CDIS de alto grado).

1.5.10 Historia Natural

El conocimiento de la historia natural es la base para establecer el pronóstico y las recomendaciones terapéuticas (28), pero en el CDIS es limitado debido a varios factores:

- Es probable que los CDIS diagnosticados en la era pre-mamográfica (casi todos palpables) tengan una evolución diferente de los diagnosticados en el cribado.
- El tratamiento quirúrgico habitual era la mastectomía.
- Los hallazgos en autopsias (63,64) sugieren que algunos (no todos) los CDIS progresan a CMI.
- Muchos de los estudios publicados incluyen casos con microinvasión asociada.

Podríamos obtener información del seguimiento clínico de mujeres a las que se les había realizado una biopsia mamaria que en su día fue informada como benigna y muchos años después, en una revisión patológica, se comprobó que eran realmente CDIS (por lo tanto, no tratadas). Autores como Sanders, Page, Betsill y Rosen (33,34,35,38,62) informaron que un CDIS de bajo grado podría evolucionar a CMI en

un 35-50% de los casos sin tratamiento, incluso en un periodo de 40 años, pero estos estudios tienen sus limitaciones.

Hay muchos modelos evolutivos o teorías que intentan explicar el origen o historia natural del CM.

Wellings y Jensen hace más de 30 años propusieron que las células cancerígenas se originaban en la UTDL de la mama, existiendo una aparente progresión continua pero no obligatoria que pasa por diferentes estadios evolutivos a lo largo de largos periodos de tiempo, probablemente décadas en la mayoría de los casos (106,175) (Figura 24).

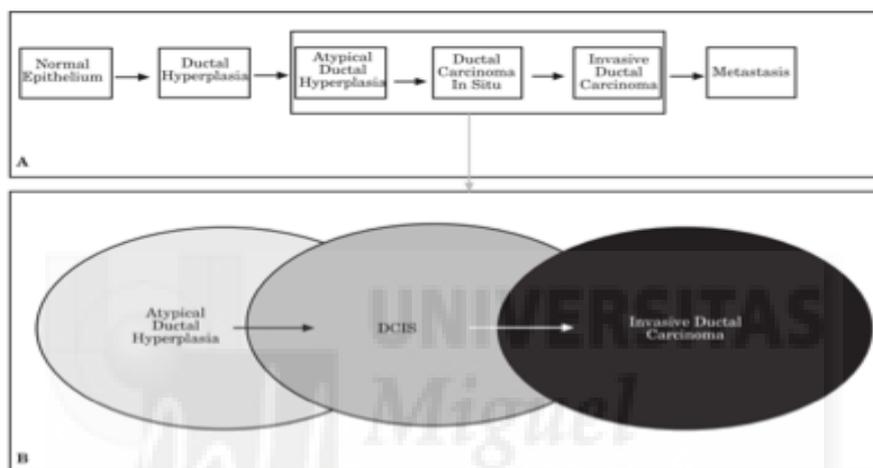


Figura 24: Evolución lineal del in situ al infiltrante (9)

El CDIS es el más frecuente de los casos de neoplasia in situ (80-90%) en la mama y representa el estadio premaligno más avanzado en la progresión tumoral, siendo el precursor de la mayoría de CMI, lo cual es refrendado por gran cantidad de una indirecta pero convincente evidencia (168): casi todos los CMI están acompañados por CDIS y se encuentran focos de continuidad entre ellos (121), hay un riesgo aumentado de CMI en presencia de lesiones precursoras asociadas (2), el CMI y las lesiones precursoras comparten alteraciones genéticas, especialmente cuando ocurren en la misma mama (176) y las coincidencias existentes, histológicas y genéticas, en ratones transgénicos (177).

Este modelo lineal nos proporciona una manera de aplicar los métodos de detección de una manera racional, como la mamografía, con la esperanza de diagnosticar el CM en estadio pre-invasor. Pero simplifica quizá demasiado un proceso que es de por sí complejo.

Hay otra teoría no lineal o “paralela”, la cual coincide con el modelo anterior en que el precursor del CMI es el CDIS, pero sugiere que los diferentes grados de CDIS progresan a sus correspondientes grados de CMI originándose en un progenitor común. Hay datos moleculares, morfológicos e IHQ que apoyan esta conclusión (129): las lesiones in situ e infiltrantes de bajo grado (y muchas de las precursoras) son RE+, Her-2-, tienen bajos niveles de Ki-67, el cariotipo es diploide y presentan delección en el 16q. Se corresponden con el subtipo Luminal A. Por el contrario, las de alto grado suelen ser RE-, Her-2+, presentan altos niveles de Ki-67, mutación de p53, son aneuploides y con numerosas alteraciones (ganancias y pérdidas) y amplificaciones cromosómicas, como la del 17q12 o la pérdida de heterocigosidad (LOH) del 11q13 (7,62,132,141,152,176,178). Se corresponden con el subtipo Luminal B, Her-2 y basal. La evolución del grado intermedio no está tan clara. De todas maneras, aunque el número de alteraciones genéticas aumente en el avance desde la HDA a CDIS y a CMI, no existe un cambio genético específico que pueda predecir con seguridad la progresión del CDIS al CMI (80).

Así, estas características moleculares, genéticas e IHQ se pueden combinar con las histológicas, originando una clasificación de lesiones “menos agresivas” o CDIS de bajo grado que evolucionarían a CMI de bajo grado en un largo periodo de tiempo (15-20 años) y otras “más agresivas” o CDIS de alto grado, que tendrían un menor periodo de latencia a CMI de alto grado (5-10 años) con una alta probabilidad de recaída local tras la tumorectomía (62) (Figura 25).

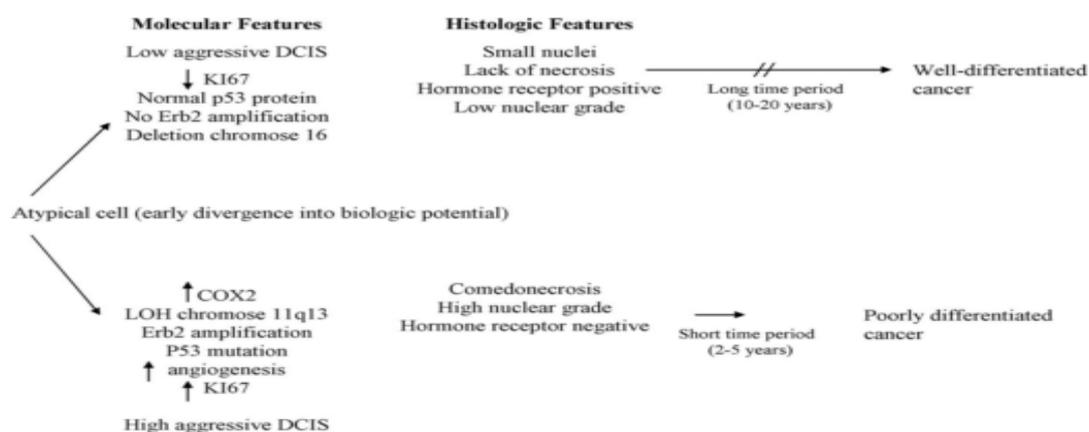


Figura 25: Clasificación del CDIS basado en su potencial de progresión a CMI (178)

Los datos moleculares muestran que los cambios ya están presentes en las lesiones precursoras (es decir, antes de ocurrir los cambios morfológicos) (179–181), y que además, cualitativamente, los componentes epiteliales de los CDIS que coexisten con CMI en la misma lesión son similares (95,142,166,178,182,183). Al compartir ambas características moleculares y morfológicas, validaría la hipótesis de que los dos tipos de lesiones difieren solo en su potencial de invasión y que su potencial clínico y biológico estaría ya pre-establecido previo a la invasión estromal (157,184–186).

Hernández et al. (183) realizó un análisis de las mutaciones genéticas conocidas en CDIS y CMI adyacentes. Confirmó que la mutación activada de fosfatidilinositol-4,5-bisfosfato 3-kinasa subunidad alfa catalítica (PIK3CA) era frecuente en el CDIS y más prevalente que en el CMI. Estos resultados sugieren que las mutaciones en PIK3CA juegan un papel importante en la iniciación del CDIS más que en la progresión a CMI.

También hay un gran interés en identificar promotores de la progresión tumoral en el microambiente del CDIS. En la organización de la glándula mamaria, las células mioepiteliales y la membrana basal rodean a las células luminales, enclavadas en el estroma mamario, existiendo señales entre ambos para mantener el funcionamiento del epitelio mamario (187). La mayoría de CM se originan en los conductos, sobre todo en la UTDL, sugiriendo que el microambiente que rodea la parte final de los conductos es menos supresiva o favorece la formación tumoral. Además, los datos epigenéticos y de expresión génica sugieren en gran manera que el microambiente estromal, vascular, inmune y mioepitelial del CM pre-invasivo participa activamente en la transición a enfermedad invasiva (188–191) (**Figura 26**).

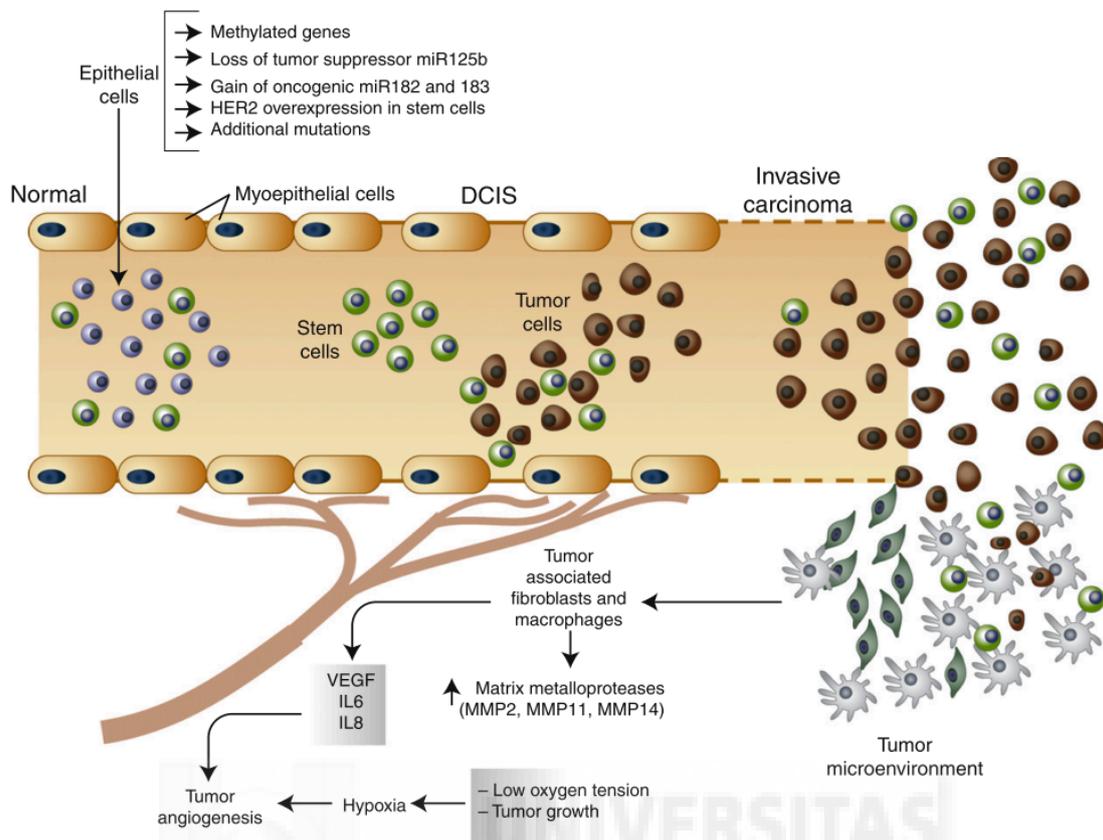


Figura 26: La progresión a CMI y la implicación del microambiente (191)

Espina et al. publica en tres artículos (192–194) que la supervivencia y adaptación de las células premalignas en el microambiente hipóxico y sin nutrientes intraductal (mediante la autofagia) podría promover la inestabilidad genética y la selección de células neoplásicas con potencial invasivo.

1.5.11 Clasificaciones

Una buena clasificación ha de cumplir dos criterios fundamentales (120,195): debe ser capaz de predecir el resultado clínico, sobre todo recurrencia local y progresión a carcinoma infiltrante y ser reproducible por la mayoría de patólogos.

Hasta el año 1980 el DCIS no fue subclassificado (3), considerándolo previamente una única entidad: el gran espectro de cambios histológicos y citológicos justifica finalmente su diferente comportamiento biológico (39).

Se requieren clasificaciones que creen subgrupos que predigan el diferente pronóstico de las pacientes: las clasificaciones existentes hasta el momento se basaban en el grado nuclear (196), diferenciación (195), arquitectura, la presencia de necrosis tipo

comedo (197) o la asociación de varios de estos factores (6) (Tabla 5 y Figura 27), lo cual presenta elevado grado de discordancia entre patólogos.

Tabla 5: Resumen de clasificaciones asignadas al CDIS (195)

Table 1. Summary of DCIS classification systems

Classification (feature(s) assessed)	Grade		
	High	Intermediate	Low
Lagios ^{5,16} (nuclear grade, mitoses, necrosis)	<i>High grade.</i> Large nuclei (two red blood cells in diameter) with vesicular chromatin, one or more nucleoli and a high mitotic index (2+ mitoses/10 hpf). Extensive linear coagulative necrosis of comedo type is present.	<i>Intermediate grade.</i> Intermediate nuclei (1–2 red blood cells in diameter) with coarse chromatin, infrequent nucleoli and an intermediate mitotic index (1–2 mitoses/10 hpf). Punctate necrosis may be present.	<i>Low grade.</i> Small nuclei (1–1.5 red blood cells in diameter) with diffuse chromatin, inapparent nucleoli and a low mitotic index (<1 mitoses/10 hpf). Necrosis absent.
Tavassoli ²¹ (cytological atypia, necrosis)	<i>High grade.</i> DCIS showing cytological atypia and necrosis. Includes all comedo carcinomas and signet ring cell variants of intraductal carcinoma and many intraductal apocrine carcinomas.	<i>Moderate grade.</i> This category contains three groups. (1) DCIS lacking cellular atypia and forming solid, cribriform or micropapillary patterns with central necrosis. (2) Cribriform, micropapillary or solid patterns with cytologic atypia but no necrosis. (3) DCIS variants showing an admixture of two uniform cell types ± necrosis.	<i>Low grade.</i> Cribriform and micropapillary patterns. Uniform population of cells lacking necrosis or atypia.
European Pathologists Working Group ²² (differentiation = nuclear grade & cell polarization)	<i>Poorly differentiated.</i> Nuclei very pleomorphic with irregular outlines and spacing. Chromatin coarse and clumped with prominent nucleoli. Mitoses often seen. Cell polarization absent or minimal. Central necrosis and individual cell necrosis usually present, often associated with amorphous calcification.	<i>Intermediately differentiated.</i> Nuclei mildly or moderately pleomorphic with some variation in size, outline and spacing. Chromatin fine to coarse and nucleoli evident. Occasional mitoses. Cell polarization seen. Central necrosis variable. Individual cell necrosis may be present. Calcifications amorphous or laminated.	<i>Well differentiated.</i> Evenly spaced monomorphic nuclei of uniform size and regular outline. Chromatin uniform and fine, nucleoli insignificant and mitoses rare. Polarization of cells marked. Necrosis absent or minimal. Calcifications usually laminated and rarely amorphous.
European Breast Screening Groups ^{1,23} (nuclear grade)	<i>High nuclear grade.</i> Pleomorphic cells with irregularly spaced and usually large nuclei exhibiting marked variation in size, irregular nuclear contour, coarse chromatin and prominent nucleoli. Mitoses frequent and abnormal forms may be seen. Growth patterns variable but often solid or comedo. Cell polarization rare.	<i>Intermediate nuclear grade.</i> Mild to moderate nuclear pleomorphism, less than that in high-grade DCIS but without the monotony of the low-grade type. Nucleo-cytoplasmic ratio often high. One or two nucleoli may be identified. Growth pattern usually solid, cribriform or micropapillary. Some degree of cell polarization.	<i>Low nuclear grade.</i> Monomorphic, evenly spaced cells with roughly spherical centrally placed nuclei and inconspicuous nucleoli. Mitoses few. Individual cell necrosis rare. Architecture often micropapillary and cribriform with polarized cells.
Nottingham ¹⁵ (necrosis and morphology)	<i>Pure comedo.</i> Central lumina containing necrotic debris surrounded by large pleomorphic viable cells in solid masses.	<i>DCIS with necrosis (non-pure comedo).</i> Necrotic neoplastic cells within duct lumina but lacking a pure comedo pattern and often showing a cribriform or micropapillary architecture.	<i>DCIS without necrosis.</i> No necrosis or necrosis limited to a few necrotic or desquamated cells within intraductal lumina. Includes majority of classical cribriform, papillary and micropapillary subtypes.
Van Nuys ²⁴ (nuclear grade, necrosis)	<i>High grade.</i> Nuclei greater than two red blood cells in diameter, with vesicular chromatin and one or more nucleoli. Comedo necrosis (DCIS with central lumina containing necrotic debris surrounded by large pleomorphic cells or necrotic neoplastic cells within ducts with other architectural patterns, e.g. cribriform or micropapillary) usually present but not essential.	<i>Non-high grade with necrosis.</i> Low grade nuclei (1–1.5 red blood cells in diameter with diffuse chromatin and inapparent nucleoli) or intermediate grade nuclei (1–2 red blood cells in diameter with coarse chromatin and infrequent nucleoli) and comedo type necrosis. No minimum requirement for comedo necrosis but individual necrotic cells not scored.	<i>Non-high grade without necrosis.</i> Low or intermediate grade nuclei and no comedo necrosis.
Ottesen et al. ¹⁷ (size, circumscription, stromal fibrosis)	<i>Tumour forming.</i> DCIS macroscopically larger than 5 mm with closely related in situ formations and the surrounding stroma showing confluent fibrosis.	<i>Diffuse.</i> DCIS macroscopically and microscopically ill delimited, larger than 5 mm and exhibiting segmental-like extensions. Stromal fibrosis varies from little to moderate.	<i>Microfocal.</i> DCIS measuring 5 mm or less in diameter. Localized to one or a few lobules or ducts.

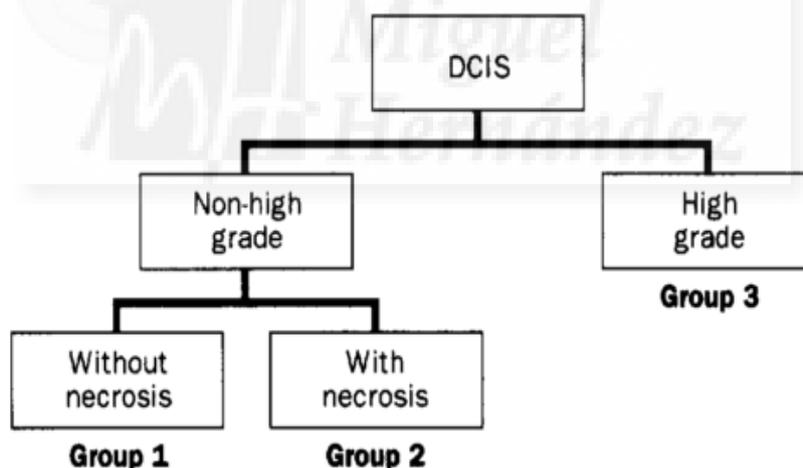


Figura 27: Clasificación de Van Nuys (6)

Con la finalidad de unificar criterios y establecer conductas terapéuticas, siguiendo el ejemplo utilizado en otros órganos, la clasificación del CDIS y de la hiperplasia ductal se ha intentado modificar a raíz de los estudios de la Dra. Tavassoli (198), refrendado por el Consenso de Sant Gallen 2005: aparece así el concepto de Ductal Intraepitelial Neoplasia (DIN). El nuevo acrónimo pretende establecer unos criterios morfológicos estrictos y fácilmente reproducibles para catalogar estas lesiones:

- DIN1a = hiperplasia intraductal no atípica convencional.
- DIN1b = hiperplasia intraductal atípica y la atipia en el epitelio plano monomorfo.
- DIN1c = hiperplasia intraductal no aplanada no monomorfa y el CDIS grado I.
- DIN II = CDIS grado II.
- DIN III = CDIS grado III.

No obstante, en la última clasificación de la OMS del CM (104), la clasificación DIN no aparece.

La creciente incidencia del CDIS y la variedad en la oferta terapéutica lleva a combinar factores de riesgo de recidiva conocidos y a la introducción en el año 1996 del Índice Pronóstico de Van Nuys (IPVN): con variables tales como tamaño del tumor, ancho de los márgenes, clasificación histológica (determinada por el grado nuclear y la necrosis) (112) y posteriormente en el año 2002 la introducción de la edad (**Tabla 6**), el trabajo de Silverstein et al. definió retrospectivamente tres grupos de riesgo de recaída local en función de la puntuación asignada a cada uno de estos cinco factores. En el año 2015 (199), tras reunir una cantidad de pacientes 5 veces mayor que en el estudio original, redefine los grupos ajustando con los anchos de margen y pone al día las recomendaciones de tratamiento en cada grupo teniendo como objetivo conseguir unas tasas de recurrencia de < 20% a 12 años (**Tabla 7**).

Tabla 6: Combinación de factores en el IPVN (200)

	1	2	3
Tumour size (mm)	≤15	16–40	≥41
Surgical margins (mm)	≥10	1–9	<1
Pathological classification	Non-high grade, without necrosis	Non-high grade, with necrosis	High grade, with or without necrosis
Age (years)	≥61	40–60	≤39

The scores for each predictor are added to give a total index score.

Table: Scores for calculation of the University of Southern California/Van Nuys Prognostic Index

Tabla 7: Recomendaciones de tratamiento usando el IPVN (136)

Table 2. Minimum Treatment Recommendations to Achieve a Local Recurrence Rate <20% at 12 years Using the USC/VNPI Scoring System

USC/VNPI	Treatment	12-year recur (%)
4, 5, or 6	Excision alone	<8
7, margins ≥ 3 mm	Excision alone	13
7, margins <3 mm	Radiation	19
8, margins ≥ 3 mm	Radiation	13
8, margins <3 mm	Mastectomy	0
9, margins ≥ 5 mm	Radiation	17
9, margins <5 mm	Mastectomy	0
10, 11, or 12	Mastectomy	8

En resumen, el IPVN tiene su utilidad clínica ya que nos proporciona un método de estratificación para mujeres con CDIS tratados con CC de la mama, que puede ayudar a los profesionales en la selección de pacientes que se beneficiarán de la RT después de la escisión frente a aquellas que no. Estos mismos datos pueden proporcionar una indicación de qué pacientes pueden tratarse mejor con mastectomía desde el principio, porque las tasas de recidiva con conservación de la mama son inaceptablemente altas con o sin RT. Sin embargo, no todos los grupos han sido capaces de validar esta capacidad de identificar un subgrupo de riesgo tan bajo como para no beneficiarse de la administración de RT (126,158,159,200).

1.6 DIAGNÓSTICO DIFERENCIAL

El diagnóstico diferencial incluye un rango de lesiones precursoras por una parte y el CMI por la otra. El uso de la IHQ puede ayudar a los patólogos en el a veces complejo proceso diferencial, pero no puede reemplazar la primera y principal evaluación que debe ser la morfológica.

1.6.1 Hiperplasia ductal usual (HDU)

Un CDIS de grado intermedio de patrón sólido puede confundirse con una HDU florida. Ésta última corresponde a un incremento de la celularidad ductal con un agrupamiento sincitial y formación de luces secundarias, generalmente de distribución periférica y trayecto irregular. Los núcleos son ovoides y de forma ocasional puede observarse necrosis. Suele mostrar positividad a la CK 5-6 mientras que el CDIS muestra atipia nuclear, pleomorfismo y suele ser CK 5-6 negativo. El riesgo de la HDU de desarrollar un CM está entre 1,5-2.

1.6.2 Hiperplasia atípica de epitelio plano (FEA)

La FEA o hiperplasia de células columnares con atipia consiste en UTDLs agrandadas en las que las células epiteliales nativas son reemplazadas por una o varias capas de células con atipia citológica de bajo grado (monomórfica) (104). Esta lesión era llamada previamente “carcinoma clinging de tipo monomórfico”. La proliferación es arquitecturalmente plana, sin ningún patrón complejo (micropapilas) visto en HDA o CDIS de bajo grado. Normalmente coexiste con éstos últimos, incluso con el carcinoma tubular, compartiendo con ellos características citológicas e IHQ (106,201). Basado en esto hallazgos, la FEA forma parte del espectro de lesiones epiteliales mamarias conocidas como de bajo grado, y ha sido propuesta como el primer precursor morfológicamente reconocible (201). El riesgo de desarrollar un cáncer posteriormente no ha sido determinado, pero se cree que sería menor que el de la HDA, no recomendándose actualmente ningún cribado especial o tratamiento adicional para estas lesiones (104).

1.6.3 Hiperplasia ductal con atipia

Las células de la HDA son morfológicamente similares a las de un CDIS de bajo grado pero no tan homogéneas (hay figuras mitóticas atípicas y morfología redonda de los núcleos). La extensión de la lesión es un criterio importante para diferenciar ambos,

aunque no hay un punto de corte universalmente aceptado. Un CDIS de bajo grado se extiende > 2 mm o involucra de manera completa ≥ 2 conductos separados, mientras que una HDA es una lesión de menor tamaño. El grupo de la OMS no recomienda un criterio sobre el otro, y muchos expertos usan combinaciones de ambos en su práctica clínica. La HDA tiene un riesgo de asociado de CM entre 4-5 y una incidencia acumulada de CM del 35% a 30 años.

1.6.4 Carcinoma invasivo

Cuando un CDIS de alto grado afecta a las unidades lobulillares hay a menudo una reacción inflamatoria y fibrótica que puede distorsionar el acino afecto simulando invasión. Los marcadores de células mioepiteliales pueden ayudar a diferenciarlos (por ejemplo, p63) pero el CDIS de alto grado puede mostrar un reducido número de células mioepiteliales y un inmunofenotipo mioepitelial alterado. Establece la invasión el hallazgo de pequeños grupos de células fuera del tejido conectivo de la unidad lobulillar. También hay que diferenciarlo del carcinoma microinvasivo, que es aquel cuyo diámetro mayor no supera 1mm. Suele hallarse en el contexto de un CDIS de alto grado y comedo (siendo muy rara la coexistencia con el de bajo grado) y en CDIS de gran tamaño y multicéntricos (202). Un 5-10% de las pacientes con CDIS tienen microinvasión asociada. Es muy frecuente la presencia de múltiples focos de microinvasión (203,204), así como inflamación periductal e infiltración linfocítica. La mayoría se presenta con MCCF en la mamografía pero, a diferencia del CDIS, el carcinoma microinvasivo lo hace con más frecuencia como masa palpable, lo cual representa un área de CDIS con desmoplasia estromal, ya que por sí mismo no es palpable (204). También puede manifestarse como una telorrea. Comparado con el CDIS, el microinvasivo presenta imágenes características más sospechosas en la RM: lesiones no tipo masa con realce en anillo, distribución segmentaria, realce heterogéneo y curva fuerte en el precoz con curva de lavado (205).

1.6.5 Carcinoma lobulillar in situ

También es importante diferenciar el CDIS de patrón sólido del CLIS, sobre todo cuando el CDIS está en el lobulillo (la llamada cancerización lobulillar) (**Figura 28**). Ambos se diferencian en características radiológicas, morfológicas, comportamiento biológico y distribución anatómica en la mama (206). Un crecimiento cohesivo,

ausencia de vacuolas intracitoplasmáticas, polarización celular y formación focal de microacinos habla a favor de CDIS. El CLIS en muchas ocasiones es multicéntrico, bilateral y se considera un factor de riesgo de desarrollo de CMI (tanto ductal como lobulillar) más que un precursor obligado (54). El CLIS pleomórfico puede ser difícil de distinguir de un CDIS de alto grado ya que presenta también necrosis central y calcios: la ausencia de E-cadherina puede ayudar, pero debe realizarse un análisis más exhaustivo morfológico e IHQ ya que, en ocasiones, el CLIS puede ser E-cadherina positivo, al igual que ambas lesiones pueden coexistir (104).

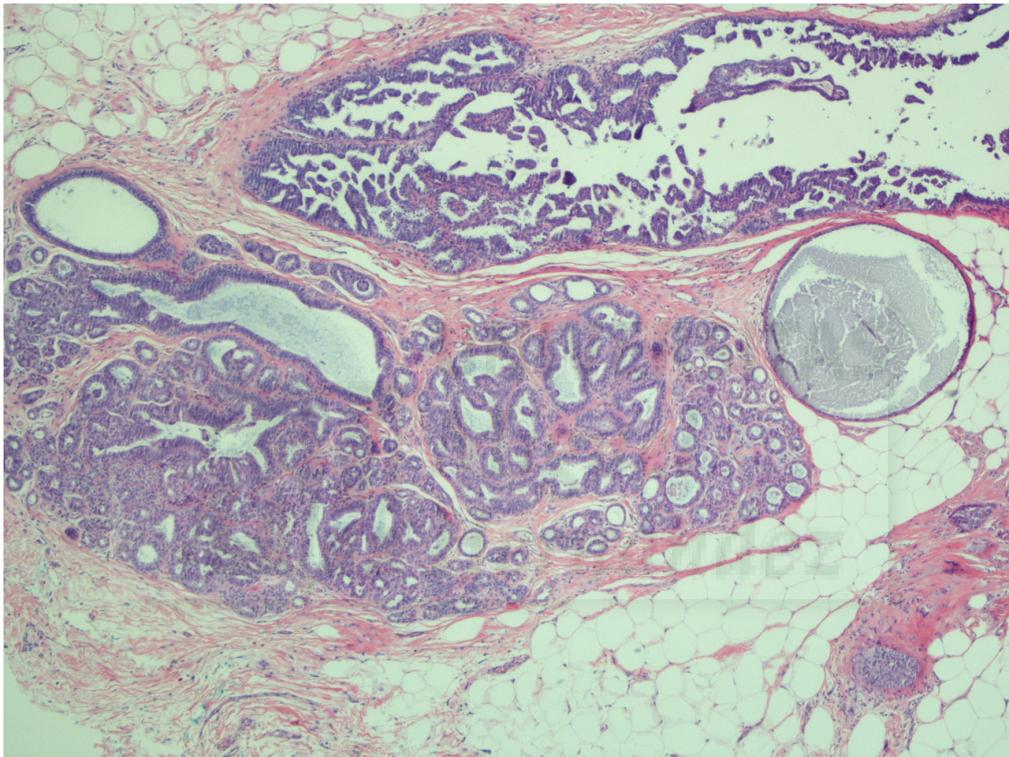


Figura 28: Cancerización lobulillar del CDIS

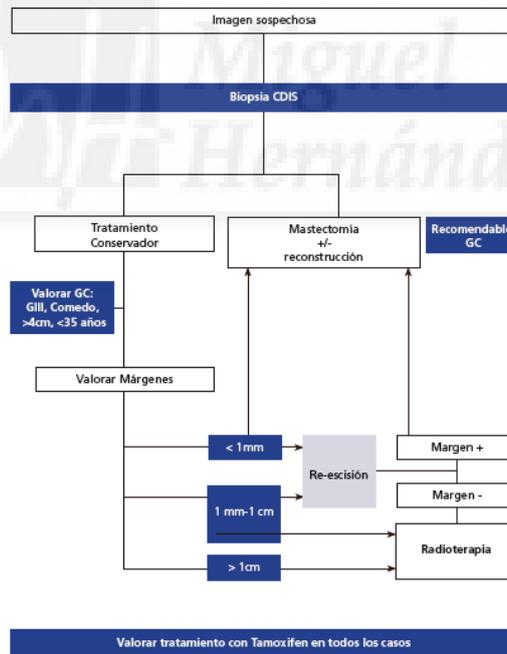
1.7 TRATAMIENTO

Históricamente el CDIS ha sido una lesión infrecuente que de rutina era tratada con mastectomía debido a la creencia de que así se evitaría la evolución a CMI o se eliminaría enfermedad de otros cuadrantes (7,16,17,19,38). En la actualidad, la mastectomía se realiza en aproximadamente un 30% de los CDIS, la CC sin RT en un 30% y la CC con RT en el 40% de las pacientes (207,208).

La tasa de re-escisión en general se encuentra entre el 20-50% de los casos: esto demuestra las dificultades en la estimación de la extensión total del CDIS a partir de los métodos de imagen (209). En el estudio de Langhans et al. (210) publicado en 2016 el riesgo de reintervención fue tres veces mayor en un CDIS que en un CMI (37% versus 13%).

En el **Cuadro 9** se puede ver el algoritmo de tratamiento del CDIS propuesto por la Sociedad Española de Obstetricia y Ginecología (SEGO).

Cuadro 9: Esquema de tratamiento propuesto por la SEGO (54)



A continuación, se detallan las diferentes opciones terapéuticas.

1.7.1 Tratamientos quirúrgicos

La **Figura 29** ilustra los patrones de tratamiento quirúrgico en las mujeres diagnosticadas de CDIS primario en los EEUU desde 2007 a 2011. La CC fue el

tratamiento más empleado en todas las edades (69%) y la edad al diagnóstico se asoció fuertemente al tratamiento quirúrgico recibido, siendo más probable en las mujeres jóvenes practicar una mastectomía bilateral.

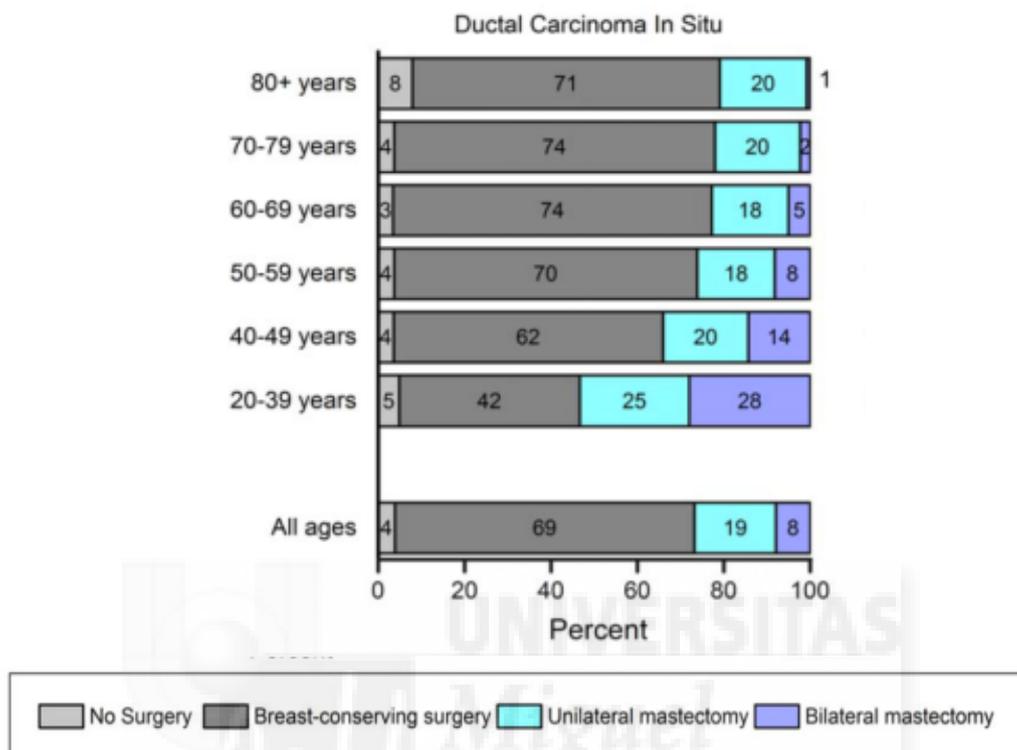


Figura 29: Tratamiento quirúrgico del CDIS según la edad (años 2007-2011) (87)

1.7.1.1 Mastectomía

En teoría, la mastectomía debería ser curativa prácticamente en el 100% de los CDIS puros, tanto si son diagnosticados por mamografía como si debutan clínicamente. Al no existir estudios prospectivos, series retrospectivas con al menos 5 años de seguimiento informan de una tasa de recurrencia anual que varía entre el 1 y el 2% (62,139,211,212), comparado con al menos un 10-15% tras la CC y RT, pero sin existir diferencias en la supervivencia CM específica entre ambos tratamientos, ya que en ambos grupos es $\geq 98\%$ (213,214). Sin embargo, el 75% de esas recurrencias son a CMI (9,178,215).

Las indicaciones de la realización de una mastectomía incluyen (54,62):

- Imposibilidad estética del tratamiento conservador por el tamaño de la lesión o por el tamaño de la mama (CDIS multicéntrico o difuso, MCCF sospechosas o de apariencia maligna que afectan una gran área).

- persistencia del tumor en los márgenes de resección tras varios intentos quirúrgicos (215).
- Contraindicación de la administración de RT posterior (siempre que esté indicada en el proceso).
- Deseo expreso de la paciente.

En el pasado la reconstrucción no era frecuente y, si se realizaba, normalmente se hacía de manera diferida. Un 97% de las pacientes a las que se diagnostica un CDIS hoy en día son sometidas a cirugía, y de ellas un tercio a mastectomía (22,46). Actualmente la reconstrucción se realiza de manera inmediata en el mismo procedimiento de la mastectomía: esto proporciona beneficios psicológicos, similares resultados a nivel oncológico y ahorro económico con respecto a la diferida (319). Factores sociodemográficos, anatómicos y otras consideraciones oncológicas pueden influir a la hora de ofrecer un tratamiento de reconstrucción. En el estudio de Naoura et al. (216) los factores que influyeron de manera estadísticamente significativa en la decisión de no asociar reconstrucción inmediata a la mastectomía fueron la edad > 50 años y el sobrepeso/obesidad (la diabetes mellitus quedó en el límite de la significación con una $p=0,06$).

Tras el tratamiento de un CDIS, el riesgo de tener un CMC es de un 4.5/1000 personas-año (217). A pesar de ello, previamente pocas mujeres se sometían a una cirugía profiláctica contralateral para el CDIS. Sin embargo, hay una reciente tendencia (sobre todo en EEUU) al aumento de la prevalencia de la mastectomía contralateral profiláctica (MCP) (entre 1998 y 2005 la tasa de MCP en mujeres con CDIS se incrementó de 2,1% a 5,2%) (218). Los factores que pueden contribuir a este dato pueden ser la inadecuada percepción para muchas mujeres del riesgo futuro de tener CMI (12,219,220), aunque las mejoras en los resultados-técnicas de la cirugía reconstructiva y el mayor uso de la resonancia magnética también se han propuesto como factores adyuvantes.

La mastectomía ahorradora de piel permite la preservación del recubrimiento de piel original resultando en una mejora estética con reconstrucción inmediata y con una tasa de recurrencias similares (221). Hay pocos datos publicados tras el uso de mastectomía subcutánea en CDIS, estando relacionada la afectación del CAP a la forma

de debut del CDIS (mayor probabilidad si lo hace como masa palpable, galactorrea o enfermedad de Paget). En algunos casos puede realizarse conservación del CAP siempre y cuando se realice biopsia del tejido retroareolar (resultado negativo) y/o radioterapia intraoperatoria (RIO) del CAP (54). En 158 pacientes que fueron sometidas a mastectomía de este tipo con RIO del CAP, Petit (222) publicó una tasa de recurrencia local del 5%, con recaída a nivel del CAP del 2,9%. Una serie prospectiva de la clínica MD Anderson (223) tuvo una tasa de complicaciones en el CAP del 30%, un 11% en los colgajos de piel y la necesidad de exéresis del CAP por estar afecto de CDIS en un 12%. Price (224) en 1990 compara distintos tratamientos (tumorectomía local, mastectomía subcutánea y mastectomía simple) observando una tasa a 7 años libre de recurrencia de 45%, 44% y 94% respectivamente.

Los fallos en el tratamiento tras mastectomía por CDIS pueden ser debidos a un CMI no muestreado o no reconocido durante su análisis patológico, el cual origina una recidiva local o metástasis a distancia, o a que no se haya realizado una exéresis completa del tejido mamario, afecto por CDIS o con posibilidad de desarrollar un nuevo carcinoma que se manifieste como una “recurrencia local”.

Sólo un estudio prospectivo aleatorizado ha comparado la mastectomía vs. CC en el CDIS: en el NSABP B-06 (38) hubo tres brazos de tratamiento: mastectomía, tumorectomía más RT y tumorectomía sola. Se realizó vaciamiento axilar independientemente del tratamiento asignado. Se encontraron en la revisión patológica 76 pacientes con CDIS puro y tras 83 meses de seguimiento se obtuvieron 0 recurrencias locales para el grupo de mastectomía, 7% para la tumorectomía más RT y 43% para la tumorectomía sola. Pero no hubo diferencias en supervivencia CM específica a pesar de estos resultados.

En una comparación retrospectiva entre mastectomía vs. tumorectomía más RT en el CDIS, vemos diferencias en los resultados estadísticamente significativas en la supervivencia libre de enfermedad a 10 años (98% versus 81%, $p=0,0004$). Sin embargo, no hubo diferencias en supervivencia específica por CM o en la supervivencia global (SG) entre los dos grupos, lo cual indica que la cirugía de rescate de la recurrencia local tras tratamiento conservador es exitosa (214).

1.7.1.2 Cirugía conservadora y tratamiento con RT

La CC del CDIS es el tratamiento de elección y más frecuentemente utilizado hoy en día en el CDIS, llegando a ser hasta el 75% de las cirugías (46), estando además asociado a un alto porcentaje de control local en la mayoría de las pacientes (20,225,226).

Se indicará tratamiento conservador en los casos de lesiones limitadas a un cuadrante (a pesar de la posible multifocalidad) con una buena relación entre el tamaño de la mama y el de la pieza quirúrgica a extirpar, y con presunción de un buen resultado estético posterior. Dada su extensión intraductal es aconsejable la extirpación de la lesión de manera piramidal, con el vértice hacia el pezón, siguiendo el trayecto galactofórico. La introducción de los procedimientos oncoplásticos han conseguido incrementar el número de tratamientos conservadores con buen resultado cosmético. La localización con aguja-arpón debería utilizarse para guiar la cirugía de las lesiones no palpables; si las calcificaciones son extensas, incluso se pueden insertar varios para ayudar a la exéresis completa.

Cuatro ensayos clínicos aleatorizados han demostrado que la RT reduce el riesgo de recurrencia tras CC (225–228), siendo la supervivencia cáncer específica por CM excelente, con o sin radiación. Aunque la mastectomía reduce el riesgo de recaída local al 1% a los 5 años, la menor morbilidad del tratamiento quirúrgico conservador justificaría una tasa de recurrencia de aproximadamente 5 al 10% a 5 años con irradiación o del 8% en pacientes RH positivos y toma de TMX asociado a RT de la mama.

Un metaanálisis realizado por el Early Breast Cancer Trialists' Collaborative Group (EBCTCG) proporciona una buena visión del efecto de la RT tras el tratamiento quirúrgico conservador del CDIS (229). Fueron seleccionadas de los ensayos NSABP B-17, European Organization for Research and Treatment of Cancer 10953 (EORTC), SweDCIS y UK/ANZ un total de 3729 mujeres con un seguimiento medio de 8,9 años. La RT aproximadamente redujo a la mitad la tasa de eventos mamarios ipsilaterales (HR 0,49; IC 95% 0,41-0,58, $p < 0,00001$), recurrencia a CMI (HR 0,50; IC 95% 0,32-0,76, $p = 0,001$) y recurrencia a CDIS (HR 0,61; IC 95% 0,39-0,95, $p = 0,03$), sin evidencia de heterogeneidad entre los estudios en dicha reducción. Tras 5 años, la reducción de riesgo absoluto fue del 10,5% (7,6 vs. 18,1%) y tras 10 años de 15,2% (12,9 vs. 28,1%).

La RT fue efectiva en mujeres independientemente de la edad (mayores o menores de 50 años), del tipo de CC, la toma o no de TMX (sólo administrado en el estudio UK/ANZ), el método diagnóstico empleado, el estado del margen quirúrgico, la focalidad, el grado nuclear, la presencia de comedonecrosis o la arquitectura tipo comedo o sólida. La RT redujo en mayor medida la tasa de recurrencia local en mujeres mayores de 50 años que en menores (RR = 0,69 en < 50 años y 0,38 en > 50 años; $2p=0,0004$). En este meta-análisis no hubo diferencias significativas en la mortalidad global o CM específica entre los diferentes brazos de tratamiento. La mortalidad a 10 años fue 4,1% para el grupo de RT y 3,7% para el control (grupo de observación post-tratamiento). Destacar que no hubo diferencias significativas en muertes por enfermedad cardíaca postRT entre ambos grupos. Con el análisis del EBCTCG se trató de identificar un grupo de “bajo riesgo” en el que el riesgo absoluto de eventos ipsilaterales mamarios fuera tan bajo que el tratamiento con RT proporcionara un beneficio muy pequeño. Hubo 297 CDIS de bajo grado, de tamaño menor a 20 mm y márgenes quirúrgicos negativos. Entre ellos, el riesgo de un evento ipsilateral en el grupo de observación tras cirugía fue importante (un 30,1%) e, incluso con este número relativamente pequeño de mujeres, el efecto de la RT fue altamente significativo (RR 0,48; $2p=0,002$) con una ganancia absoluta a 10 años de un 18% (229). Recientemente, el Radiation Therapy Oncology Group (RTOG) publicó los resultados de su ensayo clínico RTOG 9804 para el CDIS de “bajo riesgo”, aleatorizando pacientes a solo observación versus RT mamaria postcirugía conservadora (230). Incluyó mujeres con lesiones de pequeño tamaño < 2,5 cm y márgenes > 3 mm, CDIS todos de grado bajo o intermedio. Tras un seguimiento de 7,2 años hubo 19 recaídas locales en el brazo de observación (6,7%) y 2 en el grupo de RT (0,9%) con una HR de 0,11 (IC 95%, 0,03-0,47; $p=0,0003$) (230).

Existen muchos datos de ensayos no aleatorizados, la mayoría mono-institucionales, con CC y RT que demuestran resultados similares de recidiva local, toxicidades aceptables, buenos resultados estéticos y una supervivencia CM específica excelente (111,199,231). Cuando se obtienen márgenes de resección libres en la cirugía y se asocia la administración de RT en toda la mama se obtiene una tasa de control local

aceptable (tasa anual de recurrencia loco regional < 2%), comparable a la alcanzada en el tratamiento conservador del CMI en estadio temprano.

Solin et al. (232) combinó datos de nueve instituciones de EEUU y Europa en un análisis retrospectivo de 270 lesiones CDIS tratadas con escisión más irradiación de la mama. La tasa actuarial de recidivas locales a los 15 años fue del 19% y las recidivas se dividieron por igual entre CDIS y CMI. La tasa de supervivencia específica de CM a los 15 años fue del 96% (233).

1.7.1.3 Tumorectomía simple

Debido a que la RT no mejora la supervivencia y dado que podría haber riesgos potenciales importantes tras su administración siempre ha habido interés por tratar el CDIS con cirugía sola.

La tumorectomía simple se asoció a una elevada tasa de recurrencia (19%, rango entre 6-63%) en una serie de estudios (**Tabla 8**) con diferentes criterios de inclusión y tiempos de seguimiento (9).

Tabla 8: Comparativa de estudios de tumorectomía simple (9)

Author (Ref)	Year	Patients (N)	Follow-up (yr)	Patients with recurrence. N (%)	Patients with invasive recurrence. N (%)
Carpenter et al. (156)	1989	28	3.1	5 (18 %)	1 (20%)
Arnesson et al. (114)	1989	38	5	5 (13 %)	2 (40 %)
Lajos et al. (63)	1989	79	3.7	8 (10 %)	4 (50 %)
Graham et al. (157)	1991	37	8	14 (38 %)	7 (50 %)
Gallagher et al. (158)	1989	13	8.3	5 (38 %)	3 (60 %)
Price et al. (159)	1990	35	9	22 (63 %)	12 (55 %)
Fisher et al. (144)	1989	21	6.9	9 (43 %)	5 (56 %)
Fisher et al. (120)	1993	391	3.6	64 (16 %)	32 (50 %)
Schwartz et al. (62)	1992	72	4	11 (15 %)	3 (27 %)
Silverstein et al. (143)	1992	26	1.5	2 (8%)	1 (50 %)
Ottesen et al. (160)	1992	112	4.4	25 (22 %)	5 (20 %)
Cataliotti et al. (82)	1992	46	7.8	5 (11 %)	5 (100 %)
Page et al. (40)	1982	25	16	7 (28 %)	7 (100 %)
Temple et al. (161)	1989	17	6	2 (12 %)	2 (100 %)
Baird et al. (65)	1990	30	3.2	4 (13 %)	1 (25%)
Eusebi et al. (44)	1994	80	17.5	16 (20 %)	11 (69 %)
Salvadori et al. (162)	1997	74	2.6	10 (14 %)	6 (60 %)
Schreer et al. (163)	1996	102	4.7	24 (24 %)	10 (42 %)
Sibbering and Blamey (164)	1997	48	4.8	3 (6 %)	1 (33 %)
Total		1274		241 (19%)	118 (49%)

Algunos de estos estudios retrospectivos apoyan la selección de pacientes de bajo riesgo (tumores detectados mamográficamente, pequeños y de bajo grado) a las que se les podría obviar la administración de la RT ya que consiguen una alta tasa de control local (224,234–236).

Se realizaron dos estudios prospectivos multi-institucionales no aleatorizados de tumorectomía simple en el CDIS. El primero lo realizó Wong et al. (237) e incluyó CDIS de grados predominantemente 1 y 2 cuya extensión mamográfica no superaba los 2,5 cm y los márgenes finales fueron al menos de 1 cm. La tasa de recaída a los 5 años fue

del 12%. Una actualización reciente del estudio descrito publicada en 2014 (238) con una media de seguimiento de 11 años informa de una recurrencia local anual de 1,9% por paciente-año y a 10 años del 15,6%.

El otro estudio prospectivo lo publicó el Eastern Cooperative Oncology Group (ECOG) (239). Los criterios para la elección de pacientes fueron un grupo de CDIS de grado bajo o intermedio, de al menos 3 mm hasta 2,5 cm de tamaño y otro grupo de CDIS de grado alto de hasta 1 cm de tamaño, ambas cohortes con márgenes de ≥ 3 mm. Se permitió el uso de TMX. A 6 años el riesgo de recaída local fue de 6,1% (IC 95% 4,1%-8,2%) en pacientes de grado bajo-intermedio y 15,3% (95% CI, 8,2% to 22,5%) en el grupo de alto grado. A los 7 años de seguimiento, la tasa de recurrencia local fue 10,5% (IC 95%, 7,5-13,6%) para los CDIS de grado bajo e intermedio (53% a CMI) y del 18% (IC 95%, 10,2-25,9%) para pacientes de CDIS de alto grado (35% fueron CMI). La comparación de resultados en el seguimiento a 5 y 7 años sugiere un “plateau” en las recurrencias de los CDIS de alto grado pero no en los de bajo grado, corroborado también por la actualización de un subgrupo de dicho trabajo (240). Los resultados a 12 años fueron una tasa de recurrencia ipsilateral del 14% para el grupo de bajo grado y del 24% para el alto grado (P=0.003). Por lo tanto los riesgos continuaron incrementándose. No hubo diferencias entre cohortes en cuanto a SG ni CMC (240). Estos datos pueden ayudar a la toma de decisiones, tanto para el médico como para la paciente.

Los resultados entre el grupo de bajo grado del ECOG y el estudio RTOG 9804 (descrito previamente, brazo sin RT adyuvante) fueron a 7 años una tasa de recaída local de 10,5% y 6,4% respectivamente, diferencias que podrían ser explicadas por la distinta proporción de pacientes que tomaron TMX en uno y otro estudio (31% en ECOG y 62% en RTOG) (241).

En 2008 las guías NCCN incluyeron el empleo de la escisión única como opción terapéutica en el tratamiento del CDIS, validando una forma de tratamiento que, por ejemplo, en EEUU emplean el 50% de los profesionales. Sin embargo, no definen en qué subgrupo de pacientes es apropiado evitar la RT.

1.7.1.4 Manejo de la axila

Antes de la biopsia del ganglio linfático centinela (BGC), la disección axilar era una parte del tratamiento quirúrgico estándar para estas pacientes. Por ejemplo, más del 30% de las mastectomías por CDIS incluían una disección axilar (46). Dado que la incidencia de afectación axilar en pacientes diagnosticadas de CDIS está entre 0-4% (1,232,242), el uso del vaciado axilar termina abandonándose (214,233,243). Si existe afectación axilar normalmente se trata de micrometástasis o células tumorales aisladas, siendo el ganglio centinela (GC) el único afecto, incluso cuando es una macrometástasis.

De acuerdo a la teoría del GC, las células tumorales migran desde el tumor primario a uno o varios ganglios linfáticos antes de afectar a otros ganglios. El uso de la BGC en el CMI y la observación de que las técnicas de IHQ permiten la detección de células tumorales en ganglios linfáticos que habían sido informados como negativos por el estudio con hematoxilina y eosina (H&E) (244), ha reabierto el debate sobre el valor del estudio de muestras ganglionares en pacientes con CDIS.

Es difícil llegar a la unanimidad en las indicaciones del GC en el CDIS. Si no se realiza estadificación axilar mediante BGC en la intervención quirúrgica inicial y el examen histopatológico definitivo demuestra un carcinoma invasivo, será necesaria una segunda intervención o, en caso de que se haya realizado mastectomía, no será posible el estudio del GC posteriormente. Es por ello que se necesitan documentos de consenso. En el CDIS, empleamos la BGC según la SESPM (Sociedad Española de Senología y Patología mamaria) y la SEGO cuando se cumplen los siguientes supuestos (54,245,246):

- a. Indicación de mastectomía (evidencia 2A)
- b. Alto riesgo para microinfiltración o infiltración en base a alguno de los siguientes criterios:
 - Diámetro \geq 3 cm.
 - Palpable.
 - Alto grado histológico.
 - Comedonecrosis.

En la guía NCCN se señala que la BGC se debe considerar en caso de mastectomía o si la localización de la escisión compromete la futura realización del procedimiento (137).

En general los diferentes autores recomiendan el estudio del GC cuando haya mayor riesgo de microinvasión asociada al CDIS: mayor tamaño tumoral (31,69,247), con comedonecrosis y alto grado (248), los que se realiza mastectomía, técnica diagnóstica empleada (BAG vs. BAV) (66) y factores biológicos (como Her-2 positivo o Ki-67 alto) (249). Park (65) propone realizar la BGC cuando existan 2 o más factores predictores que hagan sospechar la presencia de un foco infiltrante.

Se recomienda estudiar el ganglio en su totalidad a fin de evitar sesgos de localización. La única técnica que, actualmente, permite el estudio del GC en su totalidad es una técnica molecular (One Step Nucleic acid Amplification (OSNA), Sysmex®), por lo que se considera el procedimiento de elección para el estudio patológico del GC (246).

Pero muchos otros autores no ven justificado el estudio del GC, dado su bajo porcentaje de afectación, el hecho de que no afecta a la supervivencia o recurrencias, lo que puede llevar a un sobre-tratamiento y además es una técnica que no está exenta de morbilidad (46,250).

1.7.2 Tratamientos complementarios

1.7.2.1 RT

La RT se debe administrar tras el completo análisis anatomopatológico, así como una mamografía sin calcios residuales postcirugía.

Las contraindicaciones del tratamiento radioterápico son las mismas que en el CMI: administración de RT previamente en la mama ipsilateral, diagnóstico en fases iniciales del embarazo y un lupus eritematoso/esclerodermia en fase activa.

La RT administrada en los 5 ensayos clínicos fue bastante similar y en todos los casos fue irradiada toda la mama (sin inclusión de ganglios regionales). El oncólogo radioterapeuta simula el campo de tratamiento y lo planifica mediante un TC para homogeneizar dosis y asegurar la protección de los órganos importantes adyacentes (251). El régimen más común consiste en tratar con 50 Gy a toda la mama en 25 sesiones o fracciones de 2 Gy diarias en un periodo de tratamiento de 5 semanas. No se recomendó dosis adicionales al lecho de la cirugía o Boost.

Según Goodwin en la revisión sistemática de la Cochrane de 2009 (252), la RT está indicada en todos los casos de tratamiento conservador del CDIS (nivel de evidencia 2A). Podría valorarse no administrar RT tras CC en mujeres > 60 años con márgenes > 1 cm y tamaño tumoral de < 1,5 cm e histología de buen pronóstico (nivel de evidencia 2B) (54,111,137,172,239).

Se podría acortar la irradiación total de la mama mediante el hipofraccionamiento: consiste en la administración de una dosis de radiación de 2,67 Gy hasta un total de 40 o 42,67 Gy con 15 o 16 sesiones en unas 3 semanas. La Sociedad Americana de Oncología Radioterápica (ASTRO) concluye que los datos en pacientes con CDIS son insuficientes para recomendar a favor o en contra del hipofraccionamiento postcirugía. En un estudio retrospectivo, el hipofraccionamiento obtuvo resultados en recaída y estéticos similares a la RT convencional, por lo que se plantea como alternativa a esta última (253).

La administración de un boost (irradiación adicional con 10 Gy en el lecho de la cirugía tras la RT completa mamaria convencional) todavía genera controversia en el manejo del CDIS: no formó parte de ninguno de los 5 ensayos clínicos aleatorizados. El uso del boost en el CDIS se sustenta en el análisis retrospectivo multicéntrico de Omlin (254) en el que 373 mujeres jóvenes (edad < 45 años) se sometieron a tumorectomía y después se siguieron mediante observación o con tratamiento radioterápico, con o sin boost. Tras un seguimiento de 6 años la tasa de recurrencia para el grupo de no RT fue del 34%, para la RT del 28% y del 14% para la RT con boost ($p < 0,0001$), siendo la dosis total de RT factor independiente para el riesgo de recidiva local en el análisis multivariante. Meattini (255), Wong y Monteau (151, 152) obtuvieron resultados similares incluso los dos últimos sugieren que el boost podría compensar unos márgenes cercanos o mínimamente afectos.

Sin embargo, otros estudios no encontraron beneficio en añadir el boost (139,253,256–258).

En el contexto de un CDIS debemos valorar el beneficio del control local empleando el boost contra los potenciales efectos adversos y peores resultados estéticos tras su administración.

Las guías NCCN recomiendan la adición del boost tras RT convencional en el CDIS para maximizar el control local, especialmente en pacientes de 50 años o menores. Habrá que esperar los resultados de dos ensayos clínicos en fase III: Bombis Trial y el TROG-0701.

La irradiación parcial de la mama se puede administrar mediante múltiples técnicas, que incluye braquiterapia con multicatéteres, braquiterapia intracavitaria, con haz externo o de manera intraoperatoria (251). Consiste en una tanda corta (5-10 tratamientos en 5-8 días) de RT post cirugía sólo al lecho de la cavidad de la tumorectomía. No hay evidencia consolidada para el uso de la irradiación parcial acelerada en el CDIS. Muchos resultados de estudios aplicando la irradiación acelerada parcial de la mama (siglas APBI en inglés) han sido favorables en CDIS (259,260) pero estamos a la espera de los resultados de ensayos clínicos RAPID Y NSABP B-39/RTOG 0413.

1.7.2.2 TMX

El TMX es un SERM con actividad agonista-antagonista dependiendo del tejido diana donde realice la acción. Requiere el citocromo P450 CYP2D6 para la conversión a sus metabolitos activos (endoxifeno y 4-OH-TMX), bloqueando los estrógenos endógenos en la mama.

Dos ensayos clínicos han evaluado el impacto del TMX tras CC en el CDIS con o sin RT adicional: el NSABP B-24 (139,261) y el UK/ANZ (226,262). Tomados en conjunto, estos estudios sugieren que el TMX añadido a la RT es efectivo en reducir la tasa de recaídas locales, en especial las recaídas invasivas, y también las contralaterales, aunque este efecto se limita a las pacientes RE positivo.

Los efectos secundarios descritos con TMX incluyen cáncer de endometrio, sintomatología de origen ginecológico (sofocos, infección por cándida, sequedad, hemorragia y secreción vaginal), accidentes cerebro-vasculares y tromboembolismo pulmonar. Cuzick et al. (100) comunicaron que la reducción del riesgo de CM en la quimioprevención persistía al menos 10 años, pero la mayoría de los efectos secundarios no continuaban más allá de los 5 años.

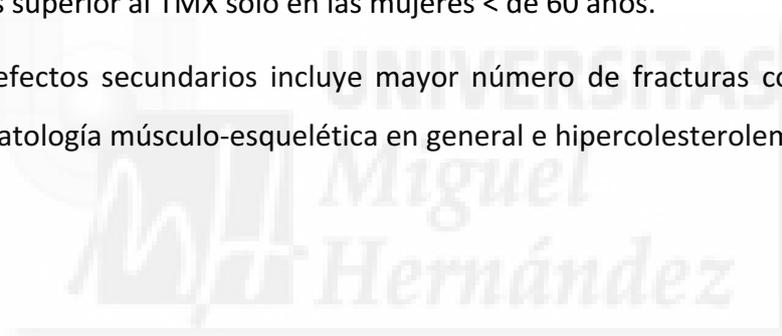
1.7.2.3 Inhibidores de Aromatasa (IA)

El éxito del TMX en la disminución de la tasa de recurrencias animó a buscar otra molécula que fuera más efectiva y/o menos tóxica como tratamiento adyuvante tras la cirugía del CDIS.

En mujeres postmenopáusicas, los IA disminuyen la producción de estrógenos inhibiendo la enzima aromatasa, la cual convierte a los andrógenos en estrógenos.

Dos ensayos clínicos de similar diseño compararon el beneficio de asignar aleatoriamente un IA, el ATZ 1 mg/día frente a TMX 20 mg/día durante 5 años en mujeres con CDIS postmenopáusicas con RE o RP positivos: en el primero, estudio Internacional Breast Cancer Intervention Study-II (IBIS II) DCIS (263), no hubo diferencias estadísticamente significativas entre ambos en cuestión de recurrencias, por lo que se estableció la no inferioridad de ATZ. El segundo, el NSABP B-35, mostró que el ATZ es superior al TMX sólo en las mujeres < de 60 años.

El perfil de efectos secundarios incluye mayor número de fracturas comparado con TMX, sintomatología músculo-esquelética en general e hipercolesterolemia.



1.8 PRONÓSTICO Y SEGUIMIENTO

La mortalidad por CM a 10 años tras el diagnóstico de un CDIS es del 1-2%. Este riesgo aumenta tras una recaída invasiva ipsilateral o contralateral, pero no tras una recurrencia a CDIS (264). No hay diferencias en supervivencia a largo plazo entre los diferentes tipos de tratamiento local (mastectomía o CC) (102,261,265). En general, la SG de una mujer con 67 o más años diagnosticada de CDIS es similar a la de una mujer no diagnosticada de CM.

Los objetivos del seguimiento tras el tratamiento del CDIS son: detección temprana de la recidiva y CM segundos primarios, evaluación de las posibles complicaciones de los tratamientos administrados y diagnóstico de los síntomas de la enfermedad metastásica (72).

Según la SEGO, en su oncogúa publicada en 2011 (54) recomienda el seguimiento de pacientes tratadas con CDIS mediante:

- Exploración clínica cada 6/12 meses los dos primeros años y después anual.
- Primera mamografía de control entre 6/12 meses de la RT (si se ha realizado) y después anual.
- Tanto en el tratamiento conservador como en la mastectomía exploración física y mamografía anual. La ecografía u otras pruebas diagnósticas se realizarán si son necesarias como complemento de la mamografía.

Las recurrencias en una paciente asintomática se suelen manifestar mamográficamente (7,257,266). La mayoría ocurren en la misma mama tras la CC, normalmente cercanas al lugar del primer CDIS. En general, aproximadamente la mitad de las recidivas locales son de nuevo a CDIS, y las otras a CMI (5,267,268). El tratamiento dependerá de la extensión de la enfermedad, localización y el tipo de cirugía empleada previamente: si la recurrencia ocurre en una mujer a la que se le realizó una tumorectomía simple como tratamiento inicial del CDIS, el tratamiento de la recaída es similar a un primario (si es a CMI, se aplicarán las guías de tratamiento correspondientes). Si fue tratada previamente con CC y RT asociada, lo normal es la realización de una mastectomía y, si ya se hizo una mastectomía, se realizará una

escisión amplia y se asociará RT. Tras una cirugía de rescate la supervivencia cáncer-específica a 10 años es de un 95%.

En cuanto al uso de TMX, las guías NCCN y el Colegio Americano de Obstetras y Ginecólogos (ACOG) no recomiendan en el seguimiento de mujeres asintomáticas ni la realización de biopsia endometrial ni la ecografía ginecológica (269) .

1.8.1 Factores pronósticos y predictivos

Por definición, un factor pronóstico es capaz de proporcionar información de la evolución clínica en el momento del diagnóstico, independientemente del tratamiento. Son marcadores que habitualmente indican crecimiento, invasión y potencial metastásico. Por el contrario, un factor predictivo informa de la probabilidad de respuesta a un tratamiento determinado. Aunque se clasifiquen de manera separada, algunos pueden ser pronósticos y predictivos a la vez.

El CDIS es un precursor (no obligatorio) de CMI: los estudios retrospectivos nos muestran que, sin tratamiento, aproximadamente un 30% de los casos evolucionarán en un periodo de 30 años. Predecir de alguna manera qué pacientes están destinadas a desarrollar recurrencias invasivas nos ayudaría a la toma de decisiones en el algoritmo del tratamiento (17,19,212), lo cual es un tema debatido hoy en día.

Los factores de riesgo que predicen la recurrencia local tras tratamiento del CDIS son:

1.8.1.1 Edad

La edad joven en el CDIS se ha asociado por lo general con tasas elevadas de recurrencia ipsilateral tras tumorectomía con o sin RT asociada en los ensayos clínicos así como en lo publicado en estudios mono-institucionales o multicéntricos, lo cual se justificaría por la mayor prevalencia de características de peor pronóstico (133,138,143,145,179,187,188,189,191). Pero los resultados no son homogéneos: en los estudios SweDCIS y el UK/ANZ la edad joven no estuvo asociada con una peor tasa de recaída local tras escisión única; sin embargo, las mujeres mayores en estos ensayos clínicos tuvieron un mayor beneficio proporcionalmente al asociar RT adyuvante comparado con las mujeres jóvenes (262,270). También refleja este dato el meta-análisis del EBCTCG (229) y el estudio de Holmberg et al. (270), donde la RT redujo más las recurrencias en mujeres mayores que en menores de 50 años.

Kong et al (271) en el 2014 estudió de manera retrospectiva 1607 pacientes con CDIS sometidas a CC. El efecto de la edad en el riesgo de recaída local y de recurrencia a CMI fue continuo: por cada año de aumento de edad disminuyó el riesgo un 4%.

1.8.1.2 Método de detección

El CDIS que se diagnostica mediante síntomas clínicos en lugar de a través del cribado mamográfico tiene mayor riesgo de recurrencia ipsilateral con o sin administración de RT (138,142,146,184,187,190).

1.8.1.3 Características patológicas

La presencia de necrosis tipo comedo (7,33,39,43,233), asociada o no a alto grado nuclear (7,233,273,274) y el mayor tamaño están frecuentemente asociados a elevadas tasas de recurrencia tras tumorectomía con o sin RT, pero no se trata de una asociación consistente. Esto puede deberse a la variabilidad inter-patólogo en la descripción del CDIS, la existencia de diferentes sistemas de gradación, la definición de necrosis y los sesgos basados en datos retrospectivos en la examinación del tejido. Por lo tanto, los estudios que aportan resultados prospectivos y con revisión de un servicio central de AP son los que nos brindan la mejor oportunidad de examinar la influencia de las características patológicas.

En el ensayo clínico EORTC 10853 el riesgo a 10 años de cualquier evento mamario se asoció tanto al grado histológico intermedio-alto como al tipo arquitectural comedo-sólido de manera estadísticamente significativa (227). En contraste, en una revisión de un estudio multicéntrico de 287 casos de CDIS con una media de seguimiento de 10,3 años, la combinación del tipo comedo y el grado nuclear 3 no predijo mayor tasa de recurrencia, pero sí un intervalo más corto a la misma (3,1 años vs. 6,5 años para las pacientes que no tenían CDIS de alto grado y comedo a la vez) (232). El número absoluto de recurrencias locales no dependió del grado del CDIS en el trabajo de Wallis et al. (275) ni en el estudio ECOG (240), lo cual contradice lo publicado por Kerlikowske et al. (2003) y Pinder et al. (2010).

El tamaño del CDIS se ha asociado en algunos estudios a un aumento de riesgo de recidiva mamaria en algunas series (268) pero no en otras (225), quizá por la dificultad que entraña la medición del tamaño del CDIS. Sí es un parámetro importante para estimar la probabilidad de enfermedad residual en la mama tras la cirugía ya que se

correlaciona con el estado final del margen, influyendo así en el riesgo de recaída local (117).

1.8.1.4 Estado de los márgenes

El ancho del margen, es decir, la distancia entre el límite del CDIS y el margen teñido más cercano, refleja una escisión completa y es uno de los factores más importantes a la hora de determinar la probabilidad de recurrencia. La orientación de la pieza por parte del cirujano es esencial para identificar los márgenes y guiar una re-escisión si fuera necesaria (102). En la determinación de lo que constituye un margen suficiente influyen la extensión del CDIS, su distribución en la pieza quirúrgica, el volumen de la escisión y el volumen estimado de CDIS cercano al margen.

Su descripción en los estudios es variable: algunos lo refieren como márgenes cercanos y positivos de manera combinada, o como márgenes positivos sólo (“tumor on ink”). No ha habido un consenso claro acerca de lo que constituye un margen libre, porque los diferentes grupos de investigadores usaban distintos criterios (1, 2 o hasta 10mm), el procesamiento de las piezas ha tenido gran variabilidad y el agrupamiento de las diferentes medidas ha dificultado las comparaciones. Casi todos muestran mayores tasas de recaída en pacientes con márgenes cercanos o positivos comparado con márgenes negativos (Tabla 9).

Tabla 9: Riesgo relativo de recurrencia tras CC del CDIS en función del margen (83)

Study (Reference)	N	Median Follow-up (Years)	Hazard Ratios by Margin Status			p
			Negative	Uncertain/Close/Positive	Positive (Tumor at Ink)	
Boland et al. (101) ^{b,c}	237	3.9	1 ^f	9.8	—	<.001
Pinder et al.(UK/ANZ) (90) ^{b,c}	1,224	4.4	1 ^f	1.64	—	.03
MacDonald et al. (137) ^b	445	4.8	1 ⁱ	—	14.3	<.001
Rudloff et al. (76) ^{a,c}	294	5.6	1 ^h	1.73	—	.002
Vargas et al. (134) ^{a,c}	367	6.1	1 ^h	3.65	—	.007
Cutuli et al. (No radiation) (71) ^g	190	7.0	1 ^j	1.64	—	<.05
Cutuli et al. (Radiation) (71) ^{g,d}	515	7.0	1 ^j	1.39	—	.016
Wai et al (138) ^g	460	9.4	1 ^j	4.1	—	<.001
Bijker et al. (EORTC) (3) ^{a,e}	1,010	10.0	1 ^g	1.84	—	.0005
Rudloff et al. (85) ^{a,c}	1,681	11.0	1 ⁱ	2.63 ^h	—	.06
Wapnir et al. (NSABP B-24) (2) ^d	900	13.6	1 ⁱ	—	2.61 (invasive) 1.65 (DCIS)	<.001 .05

^aMultivariate analysis
^bUnivariate analysis
^cSome patients received RT and/or tamoxifen
^dAll patients received RT
^eSome patients received RT
^fNegative margin defined as ≥1 mm
^gNegative margin defined as >1 mm
^hNegative margin defined as >2 mm
ⁱNegative margin defined as ≥10 mm
^jNegative margin definition not stated
^kClose margin defined as ≥2 ducts with DCIS <10 mm from ink
^lNegative margin defined as ink not on DCIS

Silverstein et al. (276) encontró una asociación fuerte entre el estado del margen y la recurrencia local en revisiones de estudios retrospectivos con CC más RT. En 469 pacientes a 81 meses de seguimiento, la recurrencia local a 8 años con escisión única fue del 58%, 20% y 3% con márgenes < 1 mm, de 1 a 9 mm y de al menos 10 mm

respectivamente comparado con 30%, 12% y 4% respectivamente con escisión más RT. Los autores concluyeron que la RT no estaría justificada si los márgenes son amplios. En un estudio más reciente, las tasas de recurrencia local a 12 años para márgenes de al menos 10 mm fueron un 14% para el grupo de escisión sola y de 2,5% para escisión más RT (114) lo cual corrobora la idea de que la RT reduce la recaída local en todos los escenarios. En otros estudios no hubo asociación entre los márgenes y la recurrencia local (141,183). Rudloff et al. (235) encontró asociación entre un mayor volumen de enfermedad cercana al margen y mayor riesgo de recaída en el grupo que no recibió RT (HR 3,37 p=0.002) y mayor reducción del riesgo de recaída local cuando sí la recibió (HR 0,14 p=0.004).

En el meta-análisis de 22 estudios de CDIS que realizó Dunne et al. (277), se evaluó el impacto del ancho del margen en el fallo local. Incluyó 4660 pacientes tratadas con tumorectomía más RT y concluyó que un margen quirúrgico de < 2 mm estuvo asociado con tasas elevadas de recurrencia local comparado con márgenes mayores. Sin embargo, no se observó un mayor descenso en la recurrencia local cuando márgenes de 2 mm o mayores se compararon con los de 5 mm o mayores.

En el meta-análisis de Wang et al. (278), los márgenes negativos se asociaron a reducción de recaída local tanto en pacientes que recibieron RT como en las que no, reduciéndose en mayor medida a mayor incremento de ancho de margen. Resultados similares obtuvo el trabajo retrospectivo de Van Zee et al. (279) publicado en 2015 con una n=2996 pacientes, lo único que solamente para mujeres que no recibieron RT.

Los márgenes de 1 mm o menores (exceptuando piel o fascia del pectoral, que no supondrían la necesidad de una re-escisión, pero podría indicar administración de boost según las guías NCCN) hacen necesaria una nueva cirugía, aunque si fuera necesario realizar la mastectomía o sacrificar el CAP la decisión se hará estudiando cada caso de forma individual. Márgenes > 1 cm se consideran correctos y se relacionan con un riesgo bajo de recaída, del 3-4% a 8 años tras cirugía con/sin RT, aunque puede ser excesivo y llevar a un resultado pobre estético (276). Según la oncoguía de la SEGO (54), en los casos con márgenes comprendidos entre 1mm-1cm debe individualizarse el tratamiento, completándolo con re-escisión o sobreimpresión con RT.

En conjunto, estos estudios demostraron que la tasa de recaída local es más baja si el margen es negativo comparado con márgenes cercanos, positivos o desconocidos. Hasta la fecha no hay evidencia de que un margen mayor de 2 mm disminuya la recurrencia en mujeres que van a recibir RT, pero como no hay consenso, aproximadamente una de cada tres mujeres en las que se intenta una CC ha de realizarse una re-escisión (280). Nosotros en el HGUA consideramos adecuado un margen de 2 mm actualmente.

1.8.1.5 Marcadores biológicos

Típicamente estos marcadores biológicos reflejan alteraciones en los genes que regulan el crecimiento celular, desarrollo y proliferación (153).

A continuación, se describirán asociaciones entre los diferentes marcadores y el riesgo de recidiva:

- Asociación entre la negatividad en el RE y también del RP con aumento de riesgo de recaída (18,80,89,150).
- En un estudio el RA no fue predictor de la recurrencia local en el CDIS (150).
- En una revisión sistemática (131), de un total de 9 estudios 3 no asociaron el Ki-67 con la recaída local y los restantes sí, tanto de manera independiente como en combinación con otros factores.
- Muy pocos estudios encontraron una asociación independiente de p53 con la recurrencia (131), ya que normalmente se asocia la combinación de la positividad de p53 con la sobre-expresión de Her-2 y Ki-67 y negatividad para los RH y bcl-2.
- Tampoco la negatividad de bcl-2 se asoció de manera independiente a recaída en varios estudios (18,150,153).
- En 15 estudios (en total 2365 pacientes) se evaluó la relación entre la expresión del Her-2 y la recurrencia local del CDIS: en 11 de ellos no se encontró asociación significativa. La positividad del Her-2 se asoció a alto riesgo de recurrencia en el estudio de Bane (80) y Provenzano (150) y en concreto a recurrencia a CDIS en el de Curigliano (281), Rakovitch (282), Kerlikowske (89) y Zhou (283).

También hay un estudio publicado por Roses (284) en el que su hipótesis de trabajo es que el CDIS que sobreexpresa Her-2 predice una progresión más rápida a enfermedad invasiva. Estudian 106 CDIS diagnosticados por biopsia y comparan diversos parámetros con la posibilidad de encontrar focos de invasión en la pieza definitiva. En el análisis multivariante de todos los factores estudiados (RE, RP, Her-2, edad, grado nuclear, comedonecrosis, tamaño de la lesión) el único factor que se relacionó con la asociación de focos de invasión fue el marcador Her-2 (odds ratio (OR), 6.4; P = 0.01).

En un pequeño estudio de la Universidad de Toronto (282) las pacientes con positividad para Her-2 y Ki-67 tuvieron mayor probabilidad de desarrollar una recaída local a 10 años: 39% versus 18,5% para casos sin ese perfil (p=0,0024). De manera similar, en el estudio de Kerlikowske (89), en un grupo de 1162 pacientes con CDIS tratadas con tumorectomía se realizó IHQ con determinación de RE, RP, Ki-67, Her-2, p53, p16 y ciclooxigenasa-2 (COX-2). En el modelo multivariante, las lesiones positivas a p16/COX-2/Ki-67 o las diagnosticadas por palpación fueron las que de una manera estadísticamente significativa se asociaron al desarrollo de una recurrencia invasiva ipsilateral.

Pocos estudios han evaluado si la clasificación molecular basada en el perfil IHQ es capaz de predecir la recurrencia local en el CDIS (285). En el trabajo de Han et al. (286) se incluyeron 180 casos de CDIS (Luminal A, n=113; Luminal B, n=25; Her-2, n=29; triple negativo, n=13) con una media de seguimiento de 8,7 años, y se observaron altas tasas de recurrencia en los luminales B Her-2 + y los Her-2 + (40% y 38% respectivamente), comparado con la del grupo Luminal A (21%) y triple negativo (15%). En el análisis multivariante, tras ajustar el efecto de la edad y la RT, la sobreexpresión de Her-2 se asoció con aumento de riesgo de recaída local tras CC (HR 1.98; IC 95% 1.11-3.53, P=0.02).

En una serie retrospectiva de 1172 CDIS publicada por Lazzeroni (287) propone el Ki-67 como factor independiente predictivo y pronóstico. Propuso el límite del 14%, ya que sólo obtuvieron beneficio del tratamiento con RT los casos de $Ki-67 \geq 14\%$ (fue mayor a mayor índice de Ki-67), sin obtener ningún beneficio adicional las pacientes Luminal A.

Los investigadores del ECOG presentaron un "CDIS Score" desarrollado a partir de la plataforma de 21 genes Oncotype DX para CMI con RH positivos, con la intención de

predecir el riesgo de recaída local de manera independiente a los factores clásicos. En este caso, el CDIS Score consiste en 12 genes que estratifican a las pacientes CDIS RE + en tres grupos con resultados estadísticamente significativos en el riesgo de recurrencia local general (in situ o invasiva) (HR=2.31, IC 95% 1.15-4.49; P=0,02) o en recaída a un CMI (HR=3.68, IC 95% 1.34-9.62; P=0,01) en un total de 327 casos para los grupos de mayor puntuación comparado con los de menor (240). Así se podría seleccionar tratamientos más “agresivos” para los grupos de mayor riesgo solamente. Alvarado confirma estos resultados en su serie (288). No obstante, un porcentaje de recaídas de un 12% a 10 años tanto en el estudio de Solin (162) como en el de Rakovitch (289) que también aplican el CDIS Score, no justificaría la omisión de rutina de la RT post-escisión y debería ser valorado junto a los otros factores predictivos y pronósticos contrastados en los diferentes ensayos clínicos. Por ello no se utiliza en la práctica clínica habitual (191), además de no ser costo-efectivo (290).

En un intento de estimar mejor el riesgo individualizado para mujeres con CDIS, Rudloff et al. (235) y posteriormente Yi et al. (291) combinaron 10 factores (clínicos, patológicos y de tratamiento) para establecer un nomograma que prediga el riesgo de recurrencia local a 5 y 10 años tras CC. Los resultados no fueron exactos, sugiriendo los autores que el añadir los datos del perfil molecular probablemente mejoraría el nivel de estratificación de riesgo de las mujeres con CDIS.

Cuando el CDIS coexiste con un CMI, muchas veces no se informan los marcadores del componente “premaligno”; sin embargo su conocimiento podría ser beneficioso en el caso de un CMI triple negativo, ya que si el CDIS fuera RH + podría ser candidato a quimioprevención (292).



2. Justificación

2. JUSTIFICACIÓN

Hace 20 años el CDIS suponía un diagnóstico infrecuente, lo cual cambió con la introducción del cribado mamográfico, suponiendo en la actualidad un 20-25% de los CM. La mastectomía, único tratamiento aceptado previamente, dejó paso a cirugías más conservadoras gracias al uso del IPVN y a los resultados de los ensayos clínicos con RT asociada a la tumorectomía (111,214). Sin embargo, como la CC solo es curativa en un 75-85% de las ocasiones (111,212,226) y el 50% de las recurrencias son a CMI (212,225–227,229) (lo que conlleva una mortalidad del 12–15% si ocurre) (17,211,261), surge una importante necesidad de identificación de factores de riesgo que predigan recurrencias.

Se estima que un 20-50% de los CDIS sin tratamiento progresarán a CMI (293); sin embargo, se desconocen tanto la historia natural (cuál permanecerá indolente y cuál evolucionará a CMI) como las causas exactas de la progresión, por lo que es un reto identificar a las pacientes que puedan omitir tratamientos de manera segura (129,194). Por eso, casi todos los CDIS son tratados con cirugía, normalmente seguida de RT y TH (140,294).

Previamente se han descrito una serie de factores pronósticos asociados a un mayor riesgo de recaída tras el tratamiento de un CDIS (111,112,276). Sin embargo, debido a diferencias entre estudios en cuanto a poblaciones, tamaños muestrales, métodos de análisis y el buen pronóstico de esta patología con un índice bajo de recurrencias “a priori”, no hay consenso en la literatura en el verdadero riesgo asociado a cada una de estas variables. En consecuencia, la estimación del riesgo individual de recaída basado en los datos publicados en la literatura es difícil, aunque su conocimiento sería la mejor forma de medir la efectividad del tratamiento y ayudaría a discriminar mejor qué pacientes deben recibir tratamientos adyuvantes y cuáles no, para así evitar tanto el sobre como el infra-tratamiento que existe actualmente.

La identificación de marcadores moleculares y biológicos que proporcionen información pronóstica y predictiva añadida a la información ya disponible (tanto clínica como de factores patológicos) es un área importante en la investigación actual del CDIS. Dichos marcadores podrían ser útiles en identificar un subgrupo de mujeres

para las que la RT y sus riesgos asociados puedan ser evitados, y desarrollar nuevos tratamientos diana para reducir el riesgo de recurrencia y la progresión o desarrollo de CMI.

La heterogeneidad celular y molecular del CM y el gran número de genes involucrados en el crecimiento, diferenciación y muerte celular muestra la importancia del estudio de la alteración de múltiples genes de manera simultánea, lo cual se puede realizar con los perfiles de expresión génica (164). Estos genes intrínsecos han permitido identificar distintos subtipos de CM que difieren en su pronóstico y en las dianas terapéuticas que expresan.

El uso de datos IHQ como subrogados del perfil de expresión génica en el CDIS ha demostrado ser posible, pero a diferencia del CMI, su habilidad para predecir el pronóstico en el CDIS ha sido valorada en pocos estudios (80,121,165,166,170,295,296).

En estos momentos, el tamaño, grado, la presencia de necrosis comedo y el estado de los márgenes del CDIS son los elementos críticos que deben ser evaluados en un informe de AP y, añadiendo la edad, los factores que van a ser más importantes en la toma de decisión terapéutica. Hay insuficientes datos acerca del aporte de información adicional de los biomarcadores o las firmas moleculares en la clasificación del CDIS sobre estos otros factores “clásicos”, por lo que se necesita más investigación en este campo (134). Una explicación al lento progreso en la identificación de cambios moleculares en las células del CDIS que estén asociados al riesgo de posterior invasión es que la fisiopatología de la invasión incluye la interacción entre las células del CDIS y las células mioepiteliales adyacentes. La función de estas células contráctiles es la eyección de leche de la mama lactante, pero la evidencia a nivel experimental sugiere un importante papel en la supresión de la carcinogénesis mamaria y la progresión e indica que los cambios moleculares en la comunicación paracrina entre las células mioepiteliales y de otros componentes del estroma mamario (como la matriz extracelular, células del sistema inflamatorio/inmune y fibroblastos) y las células epiteliales de los CDIS pueden representar marcadores pronósticos y nuevas dianas terapéuticas (190). Los cambios biológicos en los diferentes componentes del CDIS

(células epiteliales, mioepiteliales y estromales) pueden ser la clave del porqué algunas lesiones progresan y otras no a CMI.

Los tratamientos disponibles en el CDIS incluyen su escisión amplia, escisión seguida de RT, mastectomía y TMX tras cirugía. Entre las mujeres a las que se realiza CC hay un amplio abanico de frecuencias de recurrencia local (**Figura 30**). El 50% de las recaídas serán a CMI y el otro 50% de nuevo se tratará de un CDIS (225,229).

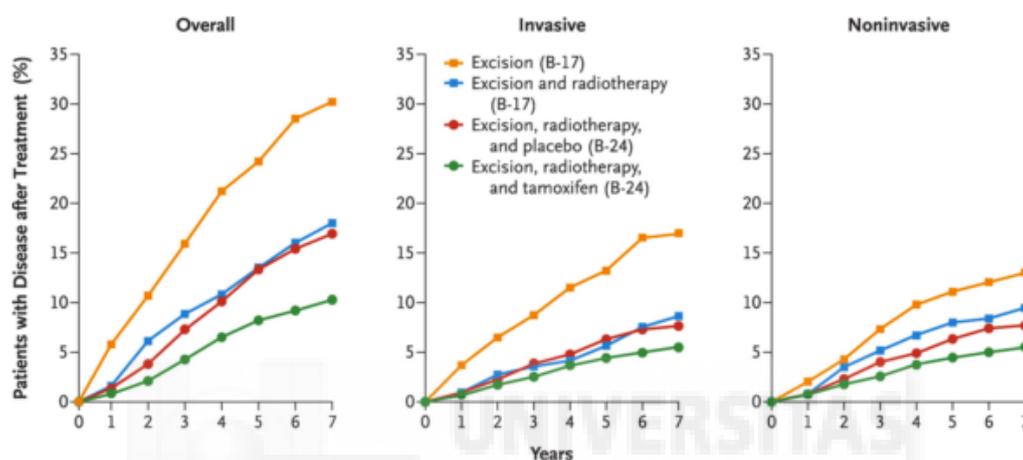


Figura 30: Riesgo de recurrencia tras distintos tratamientos del CDIS (12)

En el protocolo B17 la incidencia acumulada de eventos relacionados con CM ipsilaterales y contralaterales es del 30% a 7 años en el grupo de tumorectomía sola, del 18% en tumorectomía + RT (16% en B-24) y cuando se añade TMX en el ensayo clínico B-24 la incidencia es del 10%. El beneficio no solo es debido a la reducción de recaída ipsilateral, si no también a la reducción contralateral y la invasiva regional y a distancia en el grupo de TMX.

La tasa de recurrencia de la tumorectomía con RT a 10 años varía según los estudios (6%-23%) debido a diferentes criterios de selección de pacientes, extensión de la cirugía y grados de correlación entre la mamografía y patología (72).

El CDIS es el conjunto o suma de un grupo heterogéneo de lesiones más que una única entidad (4,28). Tal diversidad biológica (33,121) nos indica que no todos los CDIS son iguales y, por lo tanto, no deben ser tratados de la misma manera: el añadir a cualquier clasificación de las descritas previamente la caracterización molecular y/o

IHQ puede ser útil a la hora de dar una mejor información pronóstica y un tratamiento más individualizado de estas lesiones (191).

Por todo ello existen hoy en día una serie de controversias en el manejo de esta entidad que generan inquietudes, tanto a las pacientes como a los profesionales que se dedican a la patología mamaria y en concreto, al tratamiento del CDIS:

- Actualmente no hay un acuerdo universal en un sistema de clasificación para el CDIS (55), ya que ninguno ha sido capaz de determinar la probabilidad de recaída a CMI.
- Paradójicamente, muchas veces se realiza en el CDIS un tratamiento más agresivo que en un CMI tratándose de una lesión que es pre-invasiva. Y si se realiza una CC, la tasa de re-escisiones puede ser del 20-50%.
- Los cuatro ensayos clínicos que evalúan el tratamiento quirúrgico conservador del CDIS asociado a RT adyuvante demuestran que la RT reduce las recurrencias locales en un 50-60%, sin poder identificar subgrupos de pacientes que no se beneficien de su administración. A pesar de estos datos, ha existido siempre una tendencia a la omisión de la RT en estas lesiones y estudios retrospectivos o incluso multicéntricos prospectivos (con sus limitaciones) han conseguido tasas similares de recaída en lesiones pequeñas con grados histológicos bajo o intermedios con escisión sola sin RT adyuvante (239,276).
- A pesar de existir algunos marcadores candidatos en el CDIS, ninguno hasta el momento ha mostrado ser específico en la predicción del riesgo de recidiva a CMI (129,131,297,298). La principal utilidad de los marcadores en el CDIS se ha demostrado con el RE y el RP. En el estudio NSABP B-24, sólo los CDIS con RH positivos obtuvieron un beneficio en la reducción de los eventos por CM derivados del uso de TMX (140). Pero la aceptación global del tratamiento con este fármaco es baja en la comunidad científica.
- Los distintos tipos de tratamiento no han demostrado diferencias en supervivencia específica por CM, por lo que el objetivo en los estudios suele ser la recurrencia local.

El hecho de prevenir en una paciente con CDIS una recurrencia debe ser balanceado con los posibles efectos potenciales nocivos de los tratamientos.

En la Unidad de Patología Mamaria del HGUA (Servicio de Obstetricia y Ginecología) abordamos cada año más de 20 CDIS. A lo largo de los últimos 15 años nos hemos visto inmersos en estas controversias. Como el CDIS tiene una baja tasa de recurrencia y, además, ésta puede ser tardía, muchos estudios no han podido identificar marcadores independientes pronósticos y predictivos. Pero, sin embargo, la capacidad de estos marcadores para ayudar a personalizar el tratamiento puede ser muy alta.

En mujeres que han sido sometidas a tumorectomía en el CDIS todavía no se conoce o no se ha estratificado a las pacientes según las características clínicas e histológicas en un grupo cuyo riesgo de recurrencia garantice o justifique la no administración de tratamientos adyuvantes.

Una manera de mejorar el sistema de clasificación del CDIS y la relación con la evolución a CMI podría ser la incorporación de los marcadores moleculares a medida que demuestren su importancia en la predicción de recaída local. Sería muy interesante que la clasificación del perfil molecular mediante IHQ en el CDIS fuese capaz de predecir la recurrencia local, ya sea a CDIS o a CMI, ya que se podría mejorar la planificación terapéutica de las pacientes y de esta manera evitar tanto el sobre como el infra-tratamiento que existe actualmente. Por eso surge y se plantea el presente estudio.



3. Hipótesis y Objetivos

3. HIPÓTESIS Y OBJETIVOS

Dada la justificación que se ha expresado previamente, podemos establecer la siguiente hipótesis:

3.1 HIPÓTESIS DE TRABAJO

Los distintos perfiles IHQ encontrados en el CDIS de mama (Luminal A, Luminal B Her-2 negativo, Luminal B Her-2 positivo, Her-2 y triple negativo) determinan un pronóstico diferente en las pacientes afectas por esta entidad.

Para verificar nuestra hipótesis se ha planteado y diseñado un estudio cuyos objetivos son:

3.2 OBJETIVO PRIMARIO (O PRINCIPAL)

Identificar en el CDIS de mama un perfil IHQ que tenga significado pronóstico de buena evolución, permitiendo la catalogación de pacientes con bajo riesgo de recaída.

3.3 OBJETIVOS SECUNDARIOS:

3.3.1 Definir el papel que tiene cada marcador inmunohistoquímico de manera independiente en el riesgo de recaída.

3.3.2 Definir el papel de las variable clínicas y anatomopatológicas en el riesgo de recaída.

3.3.3 Establecer la relación existente entre las diferentes variables entre sí para valorar la predicción de la evolución del CDIS.

3.3.4 Realizar una valoración del beneficio de la RT y el TMX en el pronóstico del CDIS.



4. Material y Métodos

4. MATERIAL Y MÉTODOS

4.1 ENTORNO

El estudio se ha realizado en el HGUA (**Figura 31**), en el Servicio de Obstetricia y Ginecología con la colaboración del Servicio de Anatomía Patológica. El HGUA pertenece al Departamento de salud Alicante-Hospital General, el cual forma parte de la red sanitaria de la Comunidad Valenciana, adscrito a la Consellería de Sanidad Universal y Salud Pública. Es un hospital de tercer nivel, se encuentra ubicado entre las calles Pintor Baeza y Maestro Alonso en Alicante, ocupa una superficie hospitalaria de 107.000 m² y está dotado de 825 camas. Atiende a una población total de 274.052 habitantes, de las cuales 139.000 son mujeres, 95.532 comprendidas entre los 15-65 años. Incluye a la mitad de la población de Alicante capital y los municipios de Agost, Moralet, Verdegás, Monforte del Cid, San Vicente del Raspeig, La Alcoraya y La Canyada.



Figura 31: Hospital General Universitario de Alicante

En la Unidad de Patología Mamaria se diagnostican actualmente una media de unos 200 casos de CM en general (CMI y CDIS juntos) al año. Se trata de una Unidad Multidisciplinar, donde contamos con la presencia en la reunión semanal del Comité

de radiólogos, ginecólogos, patólogos, oncólogos y cirujanos plásticos. En particular, en los años que ocupan el presente trabajo, se observa en la **Figura 32** un incremento paulatino en los diagnósticos de CM, manteniéndose relativamente estables los casos nuevos de CDIS, los cuales suponen de media un 12,6 % del total. Destaca el año 2010 donde aumentaron los CDIS hasta una n de 46, dato que podría estar justificado por el aumento de casos de origen extraclínico ese año en concreto.

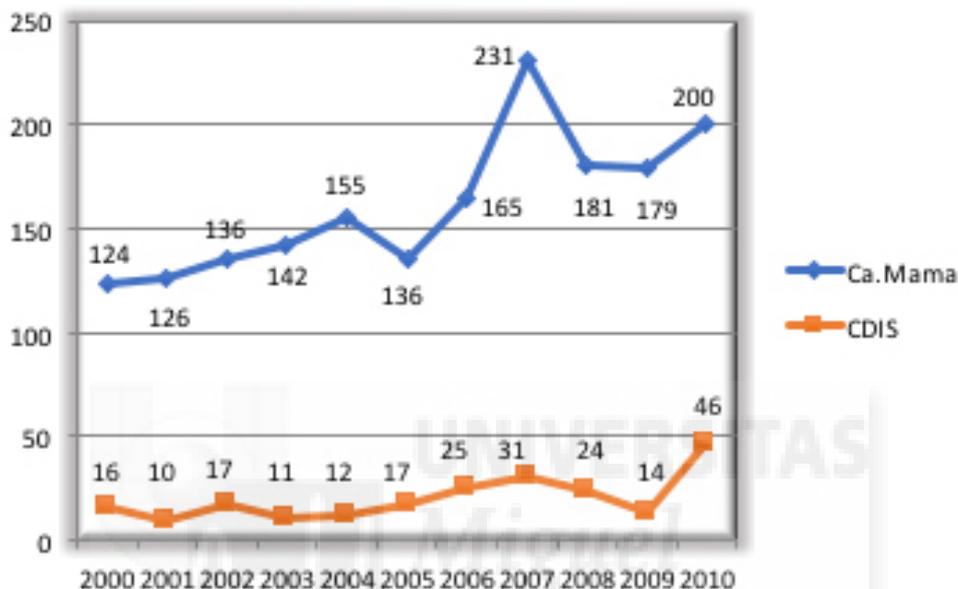


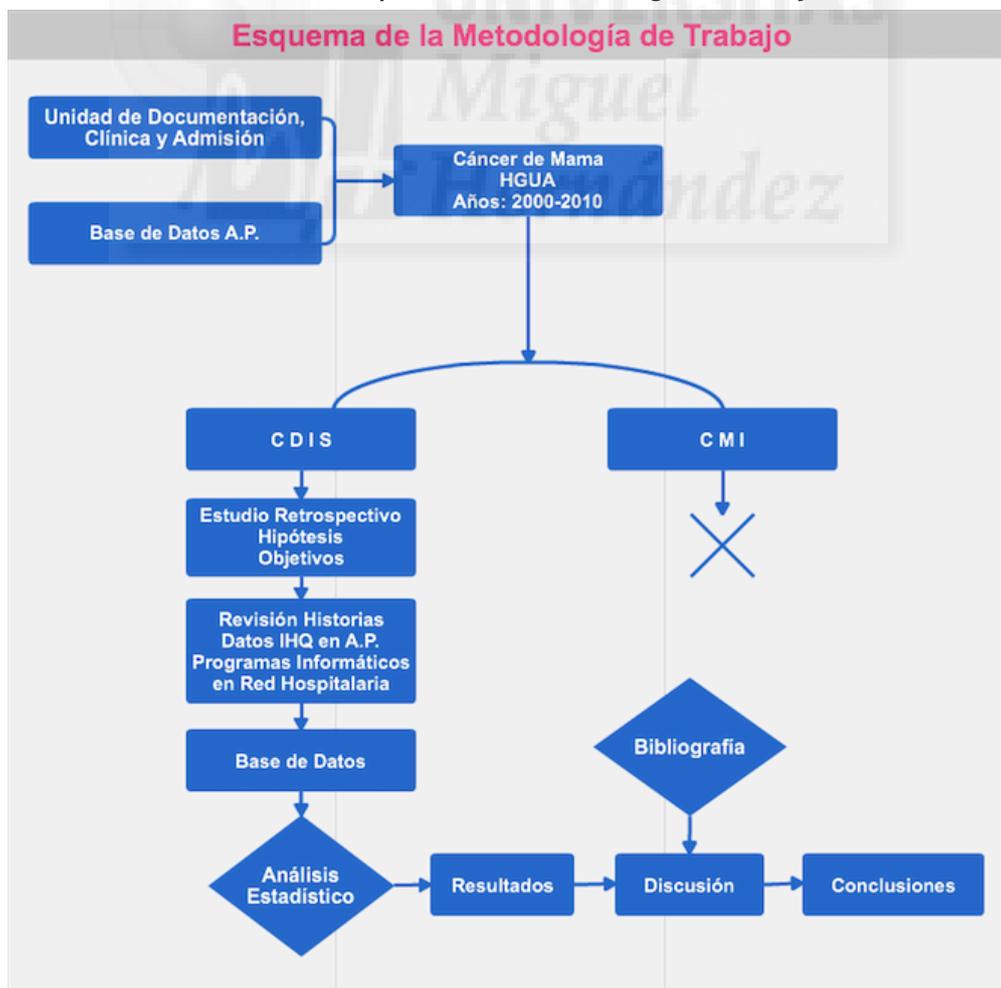
Figura 32: Incidencia general de CM y de CDIS en el HGUA en los años 2000-2010

4.2 METODOLOGÍA DEL ESTUDIO. POBLACIÓN A ESTUDIO

Se trata de un estudio observacional, descriptivo y retrospectivo en pacientes con CDIS de mama en el Departamento de Alicante-Hospital General, que tras su diagnóstico han sido tratadas en dicho hospital en el periodo de tiempo comprendido entre los años 2000 y 2010, ambos incluidos.

La fuente de información principal del estudio provino fundamentalmente de la revisión de las historias clínicas de las mujeres diagnosticadas y tratadas de CDIS de mama (**Cuadro 10**). Se solicitó a la Unidad de Documentación Clínica y Admisión del HGUA dichas historias (ya que en los años del estudio el registro estaba en papel), no tratando con las pacientes en ningún caso directamente. Posteriormente se ha comprobado el seguimiento en los programas informáticos disponibles en red (Mizar y Abucassis). Además, en el Servicio de Anatomía Patológica se han revisado en su base de datos PatWin los datos que faltaban referentes a los biomarcadores de la lesión.

Cuadro 10: Esquema de la metodología de trabajo



En la búsqueda inicial de CDIS existentes en el HGUA durante el periodo de tiempo comprendido entre el 1 de enero del año 2000 y el 31 de diciembre del 2010, tanto en el Servicio de Admisión como en las bases de datos del Servicio de Anatomía Patológica se obtuvo un conjunto de 307 pacientes. Como puede verse en el **Cuadro 11**, 59 pacientes (un 19%) no cumplieron los criterios de inclusión inicialmente por presentar invasión o microinvación asociada (n=53) o ser un CLIS (n=6) en la revisión de los informes AP. De las 248 pacientes que finalmente fueron CDIS puros, se comprueba que 25 pacientes pertenecen a otras áreas y se remitieron al Servicio de Radiología del HGUA para ser biopsiadas por esteroataxia. Al no ser intervenidas quirúrgicamente en nuestro hospital se excluyeron del estudio. Finalmente se incluyen 223 pacientes que cumplen los criterios de inclusión y no los de exclusión que se explican a continuación.

Cuadro 11: Algoritmo de selección de pacientes



4.2.1 Criterios de inclusión

Mujeres diagnosticadas y tratadas en el HGUA en el periodo comprendido entre los años 2000 y 2010, ambos incluidos, con el diagnóstico de CDIS puro de mama.

4.2.2 Criterios de exclusión

- Antecedente de carcinoma infiltrante o in situ ipsilateral.
- Presencia de microinvasión-invasión asociada al CDIS ipsilateral.
- Ganglios metastásicos en el momento del diagnóstico.
- Varones.
- Menores de 18 años.

Finalmente, los datos se han recogido y guardado en archivos anonimizados con un código alfanumérico, en una base de datos diseñada en formato Excel realizada expresamente para este estudio (Anexo 9.2).



4.3 ANÁLISIS DE LAS PIEZAS QUIRÚRGICAS

El procedimiento habitual en el Servicio de Anatomía Patológica con las piezas quirúrgicas de mastectomía o tumorectomía es fijarlas en formalina neutra tamponada al 10%, y posteriormente incluir bloques representativos en parafina. Para el estudio histológico microscópico, se realizan secciones de 4 micrómetros y se tiñen con H&E.

El estado de la expresión de RE, de RP, del Her-2 y el índice de proliferación medido con Ki-67 se evaluaron con métodos IHQ de acuerdo con las instrucciones del fabricante, de forma automatizada (Dako Autostainer Link48), con sistema de visualización de alta sensibilidad Envision FLEX® (Dako). Los anticuerpos son: RE (Dako, clon 1D5), RP (Dako, clon RP 636), Ki-67 (Dako, clon MIB-1) y Herceptest® (Dako). La evaluación de Ki-67 se realizó cuantificando los núcleos positivos en relación con el total (al menos 400), expresado en porcentaje. El estudio de los niveles de expresión para RE y RP se determinó evaluando el porcentaje de núcleos de células neoplásicas teñidas y la intensidad de tinción: se consideró positivo si ese resultado fue >1% en el RE o RP. Se determinó el estado del Her-2 con el HercepTest®: el resultado se puede informar como negativo si la tinción es de intensidad 0 ó 1+, débilmente positivo si es 2+ y positivo si es 3+. Aquellos tumores con expresión de Her-2 de 2+ o "equivocos" (expresión de membrana leve/moderada incompleta o completa en >10% de las células o 3+ en <10%), fueron clasificados en este estudio como un resultado positivo. Todo bajo las directrices de las guías de la Sociedad Americana de Oncología Clínica del 2010 y del Colegio Americano de Patólogos (136).

4.4 DEFINICIÓN DE VARIABLES

4.4.1 Variables de identificación

- Número de registro: autonumérico.

4.4.2 Variables clínicas

- Año de intervención quirúrgica.
- Edad en años al diagnóstico del CDIS. Estratificación en < 45, 45-55 y > 55 años.
- IMC: peso/talla².
- Realización previa de histerectomía con/sin doble anexectomía.
- Hábitos tóxicos (tabaquismo): si ha fumado en los 10 años anteriores al diagnóstico de la patología mamaria.
- Antecedentes personales de patología mamaria (previa al CDIS): mastitis, enfermedad fibroquística/fibroadenoma, otros (patología proliferativa con/sin atipia) o haber padecido previamente un CM.
- Ser portadora de una mutación genética: BRCA-1, BRCA-2, PTEN.
- Antecedentes familiares de CM.
- Exploración física: palpable, secreción o lesión en piel asociada.
- Motivo de la consulta (procedencia de la paciente):
 - Cribado mamográfico
 - Seguimiento de patología mamaria previa
 - Nódulo
 - Dolor
 - Si el origen es otro centro diferente al HGUA (extraclínica)
- Seguimiento: se recogen variables como el diagnóstico de metástasis o éxitus (debido al cáncer o por otras causas) y las fechas correspondientes.

4.4.3 Variables gineco-obstétricas

- Menarquia: edad a la que tuvo la primera menstruación.
- Menopausia: sí/no y edad a la que tuvo su última menstruación.
- Paridad: sí/no y estratificación en 1, 2 o ≥ 3 .
- Edad a la que tuvo el primer hijo.
- Lactancia materna: sí/no y medido como el número total de meses que una mujer ha dado lactancia al total de sus hijos.

- Ingesta de TH a lo largo de su vida: anticoncepción hormonal (ACH) o en la menopausia (THM) y duración en años.

4.4.4 Variables relacionadas con el método diagnóstico

- Mamografía y asociación a microcalcificaciones.
- Ecografía.
- RM.

Estimaciones del tamaño del CDIS por cada método radiológico anterior (en mm).

4.4.5 Variables relacionadas con la cirugía

- Cirugía practicada: conservadora o tumorectomía (simple, con arpón, con GC o con linfadenectomía axilar) y mastectomía (simple, con GC o con linfadenectomía axilar).
- Valoración del estado axilar: no valorado, GC o linfadenectomía axilar.
- Reconstrucción mamaria asociada en caso de mastectomía y tipo: inmediata o diferida.
- Cirugía de ampliación (en la misma intervención).
- Cirugía de rescate (segunda intervención): tipo conservadora o mastectomía. Generalmente se realiza si el margen de la pieza no es adecuado. Se registra el tipo de tumor, si se evidencia, en esta nueva cirugía: CDIS o CMI.

4.4.6 Variables morfológicas

- Tipo de tumor: apocrino, sólido, papilar, micropapilar, comedo, cribiforme.
- Tamaño tumoral: medido en milímetros en la pieza quirúrgica o categorizado en ≤ 20 mm y > 20 mm.
- Grado tumoral: I, II o III.
- Presencia de MCCF asociadas al CDIS.
- Presencia de necrosis.
- Presencia de cancerización lobulillar.
- Lateralidad: si se encuentra en la mama derecha, izquierda o es bilateral.
- Presencia de carcinoma papilar intraquístico o enfermedad de Paget asociada al CDIS.

- Presencia de otras lesiones asociadas benignas o de riesgo: CLIS, hiperplasia ductal con/sin atipia, adenosis esclerosante, lesión de células columnares con/sin atipia, papiloma (y su tamaño en mm) y fibrosis.
- Estado de los márgenes de la pieza: distancia más cercana del tumor al margen de la pieza medido en mm. También categorizado en < 2 mm y ≥ 2 mm.

4.4.7 Variables IHQ

- RE, RP y RA: media y porcentaje de positividad ($\geq 1\%$ y $< 1\%$).
- Ki-67: media y categorización en tres grupos (bajo si $< 14\%$, intermedio entre 14-19% y alto $\geq 20\%$).
- Her-2 (descrito previamente en análisis de las piezas quirúrgicas).
- p53: positivo/negativo (punto de corte en el 20%).
- Bcl-2: positivo/negativo (punto de corte en el 50%).
- CK 5-6: positivo/negativo (punto de corte en el 5%).
- CK19: positivo/negativo (punto de corte en el 95%).
- Fenotipo inmunohistoquímico (Luminal A, Luminal B Her-2+, Luminal B Her-2 -, Her-2 puro, triple negativo (TN)). Tal y como se ha explicado en el capítulo de IHQ en la introducción, en el HGUA se maneja actualmente la clasificación basada en los criterios de St. Gallen modificada por Maisonneuve (173) (Tabla 10).

Tabla 10: Clasificación IHQ empleada en el HGUA

Luminal A	Luminal B Her-2 -	Luminal B Her-2 +	Her-2 puro	TN
RE+ Her-2 - Ki-67 $< 14\%$	RE+ Her-2 - Ki-67 $\geq 20\%$	RE+ Her-2 + Cualquier Ki-67 Cualquier RP	RE- RP- Her-2 +	RE- RP- Her-2 -
ó	ó			
RE+ Her-2 - RP $\geq 20\%$ y Ki-67 14-19%	RE+ Her-2 - RP $< 20\%$ y Ki-67 14-19%			

4.4.8 Tratamientos adyuvantes

- Radioterapia.
- Tratamiento hormonal con tamoxifeno o inhibidores de aromatasa.

4.4.9 Variable resultado (recaída)

Si aparece una recaída, fecha en la que ocurre, tipo de tumor en la recaída (CMI o CDIS) y cirugía practicada en la misma (conservadora o mastectomía). Se define recaída local como la reaparición del cáncer en la mama tratada.

Para minimizar el número de datos “perdidos”, la información referente al estado del margen, tamaño y grado nuclear se obtuvo de los informes originales de AP. Se ha considerado margen adecuado el ≥ 2 mm, incluyendo a los márgenes cercanos o en contacto en el grupo < 2 mm. Cuando una información no se pudo recuperar se grabó como desconocido (así en todos).

A todas las pacientes se les realizó una mamografía en dos proyecciones (cráneo-caudal y oblicua medio-lateral), con magnificaciones en caso de MCCF sospechosas. También se indicó una mamografía en todos los casos en los que se pautaba tratamiento con RT posterior, previa al comienzo de la misma.

Se indicó mastectomía en aquellas pacientes con lesiones extensas en que la CC con márgenes libres no garantizaba un resultado estético adecuado. Tras la cirugía inicial, si la pieza quirúrgica dejaba un margen afecto (exceptuando el margen anterior o posterior), se indicaba ampliación o cirugía de rescate en un segundo tiempo, aunque cada caso era valorado individualmente.

Por lo general la valoración del estado de la axila en el CDIS en el HGUA no se ha realizado de rutina. En nuestro centro se validó la técnica GC a lo largo del año 2005, por lo que previamente las pacientes con criterios de riesgo para tener finalmente un CMI subyacente (lesiones palpables, nódulos mamográficos, CDIS de alto grado, lesiones extensas y en los casos en que se realizó mastectomía) fueron sometidas a una linfadenectomía axilar. A partir del año 2006 a estas pacientes se les comenzó a realizar la BGC.

Para indicar el tratamiento con RT, el Comité de Patología Mamaria tuvo en cuenta el riesgo teórico de recidiva utilizando los criterios de Van Nuys (márgenes de resección, tamaño tumoral, histopatología y edad).

Respecto a la TH, desde el 1992 en nuestro centro se ha recomendado en la mayor parte de los casos de CDIS el TH preventivo con TMX.

Tras completar el tratamiento quirúrgico y/o RT, las pacientes fueron evaluadas cada 3-6 meses los dos primeros años, tras lo cual pasaban a visitas anuales. Las mamografías de seguimiento se realizaron a los 6 meses del tratamiento quirúrgico o radioterápico si lo hubo, siendo semestrales los dos primeros años y posteriormente anuales.

Para los análisis de supervivencia se han tenido en cuenta los casos de cirugía conservadora únicamente, excluyendo las pacientes mastectomizadas (n=79) y, además los casos con CM previo o sincrónico infiltrante en la mama contralateral (n=19), la paciente no intervenida (n=1) y las pérdidas de control en casos de recaídas (n=7).



4.5 ANÁLISIS ESTADÍSTICO

Tras la revisión de las historias se introducirán los datos en un formulario y base de datos Excel anonimizada realizados expresamente para este estudio. Se ha realizado un análisis univariante de todas las variables calculando número y porcentaje para las variables cualitativas.

Para evaluar asociaciones entre variables cualitativas, se ha calculado tablas de doble entrada aplicando el test Chi-Cuadrado. Para evaluar diferencias para variables cuantitativas se ha calculado valores mínimo, máximo, medio y desviación estándar, aplicando el test T de Student.

Para estimar la magnitud de las asociaciones entre las variables explicativas y la respuesta, se han ajustado modelos de regresión de Cox, realizando un ajuste simple y un modelo multivariante. Se ha considerado un resultado significativo cuando el valor de p era $<0,05$.

Se ha realizado un análisis de supervivencia estimando curvas de Kaplan-Meier para cada variable explicativa significativa en los ajustes de Cox simples, aplicando el test Log-Rank para evaluar las diferencias entre curvas de supervivencia. Se han estimado tiempos medios de supervivencia, junto con IC 95% en cada categoría de las variables explicativas.

Se ha utilizado para los análisis el programa estadístico SPSS v18 y el programa R v.3.2.3.

4.6 ASPECTOS ÉTICOS Y FINANCIACIÓN

Este estudio se ha desarrollado de acuerdo con el protocolo, con las normas de buena práctica clínica en la normativa vigente y aplicable a este tipo de estudios, tal como se describe en:

- Declaración de Helsinki y su última revisión referente a la investigación médica en seres humanos.
- Normas Tripartitas Armonizadas de la ICH E6 para la Buena Práctica Clínica de 1996.

Se ha obtenido por escrito el dictamen favorable del CEIC del HGUA (Anexo 9.1). Se solicitó exención de la obtención del consentimiento informado y memoria económica ya que se trata de un proyecto con coste cero y no ha recibido ningún tipo de financiación.





5. Resultados

5. RESULTADOS

5.1 BLOQUE 0: ANÁLISIS DESCRIPTIVO DE LA MUESTRA

En la población estudiada hay un total de 223 mujeres con CDIS de mama.

La edad media de las pacientes fue de 55,4 años y el IMC medio fue de 27,1. La edad media de la menarquia fue los 12,4 años y de la menopausia los 48,3 años. Las mujeres que parieron tuvieron una media de 2,1 hijos cada una, a los 25 años el parto del primer hijo y dieron una media de 9 meses de lactancia materna. Las mujeres que tomaron ACH lo hicieron durante una media de 3 años y THM también una media de 3 años (**Tabla 11**).

Tabla 11: Descriptivo de variables cuantitativas (antecedentes personales y ginecológicos)

	n	Mín	Máx	Media	Desv. típ.
Edad	223	31	86	55,4	11,8
IMC	184	18,1	49,3	27,1	5,5
Menarquia	210	9,0	17,0	12,4	1,6
Paridad	214	0	8,0	2,1	1,4
Edad primer hijo	173	16,0	41,0	25,3	4,7
Lactancia (meses)	139	0	46,0	8,7	7,7
ACH (años)	55	1,0	11,0	3,2	2,7
Menopausia	131	29,0	58,0	48,3	4,8
THM (años)	24	0	10,0	2,9	2,6

Como se puede ver en la **Tabla 12**, la mayoría de las mujeres (n=104) eran > de 55 años (46,6%), 82 tenían edades comprendidas entre 45 y 55 años (36,8%) y 37 mujeres eran < de 45 años (16,6%). Un total de 65 mujeres (29,3%) eran hipertensas y 64 (29,9%) fumadoras. 30 pacientes (13,5%) habían sido sometidas a una histerectomía con doble anexectomía (HTA + 2A). Sólo una paciente (0,4%) fue portadora de una mutación genética BRCA-1, una mujer también de la mutación PTEN y tres lo fueron de BRCA-2 (1,3%). Parieron 181 mujeres (84,6%), dieron lactancia materna 143 (68,1%), 57 tomaron ACH (29,4%) y 24 THM (11,7%). La proporción de mujeres con CDIS y antecedentes familiares de CM fue del 25% (no se muestra en la tabla).

Tabla 12: Descriptivo de variables cualitativas (antecedentes personales y ginecológicos)

		Frecuencia	Porcentaje
Edad	< 45 años	37	16,6%
	45-55 años	82	36,8%
	> 55 años	104	46,6%
HTA + 2A	No	193	86,5%
	Sí	30	13,5%
Tabaco	No	150	70,1%
	Sí	64	29,9%
BRCA-1	No	222	99,6%
	Sí	1	0,4%
BRCA-2	No	220	98,7%
	Sí	3	1,3%
PTEN	No	222	99,6%
	Sí	1	0,4%
Hipertensión arterial	No	157	70,7%
	Sí	65	29,3%
Paridad	No	33	15,4%
	Sí	181	84,6%
Nº hijos	1 o 2	111	61,3%
	≥ 3	70	38,7%
Lactancia materna	No	67	31,9%
	Sí	143	68,1%
ACH	No	137	70,6%
	Sí	57	29,4%
Menopausia	No	76	35,5%
	Sí	138	64,5%
THM	No	182	88,3%
	Sí	24	11,7%

En la **Tabla 13** se puede observar que 74 mujeres tuvieron patología mamaria previa (33,8%): 38 en forma de fibroadenoma/enfermedad fibroquística (EFQ) (51,4%), 14 mastitis (18,9%), 13 otras (17,6%) y 13 habían padecido un CM previo (CMI en la mama contralateral) (17,6%) (**Figura 33**).

Tabla 13: Patología mamaria previa

		Frecuencia	Porcentaje
Patología mamaria	No	145	66,2%
	Sí	74	33,8%
Fibroadenoma	No	36	48,6%
	Sí	38	51,4%
Mastitis	No	60	81,1%
	Sí	14	18,9%
Otras	No	61	82,4%
	Sí	13	17,6%
CM	No	61	82,4%
	Sí	13	17,6%

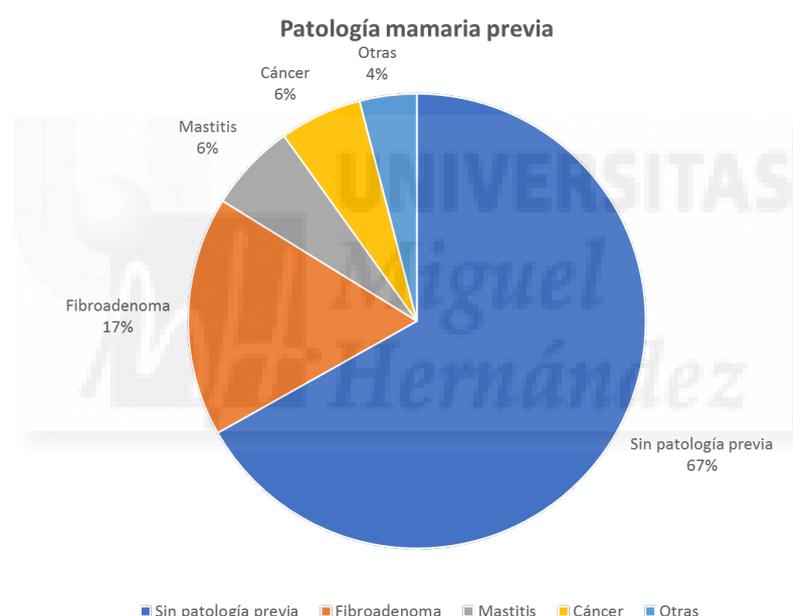


Figura 33: Patología mamaria previa

La mayoría, es decir, el 65,1% fueron a la consulta de UPM (Unidad de Patología Mamaria) derivadas del cribado de CM, el 21,6% se hacía las mamografías intrahospitalariamente por seguimiento de patología mamaria previa, el 17,4% consultó por sensación de nódulo mamario y el 2,3% por dolor (**Figura 34**). La procedencia del 13,2% (n=29) de las pacientes fue extraclínica (**Tabla 14**).

Tabla 14: Motivo de consulta. Procedencia las pacientes

		Frecuencia	Porcentaje
Cribado	No	76	34,9%
	Sí	142	65,1%
Seguimiento	No	171	78,4%
	Sí	47	21,6%
Nódulo	No	180	82,6%
	Sí	38	17,4%
Dolor	No	213	97,7%
	Sí	5	2,3%
Procedencia extraclínica	No	191	86,8%
	Sí	29	13,2%

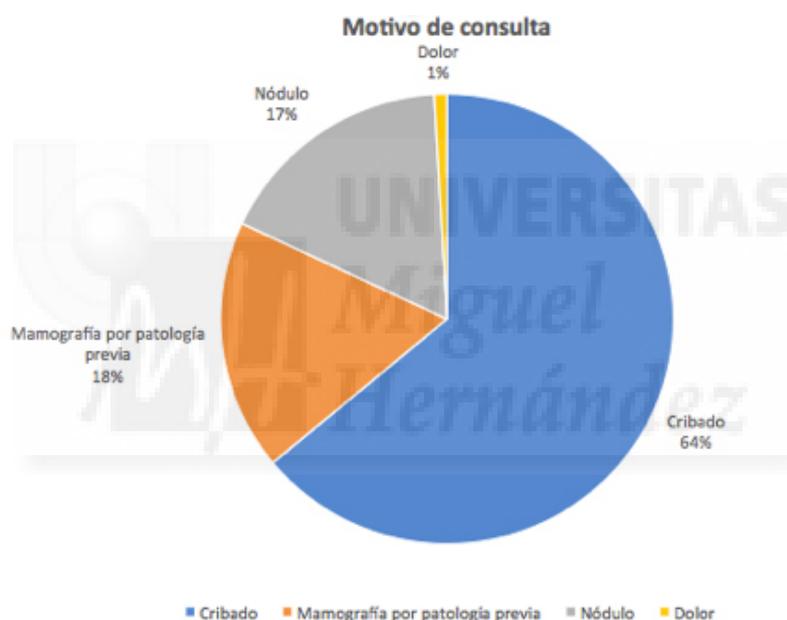


Figura 34: Motivo de consulta

Todas las pacientes se realizaron una mamografía, mostrando la presencia de MCCF en 174 pacientes (79,8%). La ecografía se realizó en 157 pacientes (86,7%) y la RM en 104 pacientes (63,8%). En los informes radiológicos se describió una afectación multifocal/multicéntrica en 51 casos (26,2%) (Tabla 15).

Tabla 15: Pruebas de imagen realizadas

		Frecuencia	Porcentaje
Mamografía	No	0	0%
	Sí	223	100,0%
MCCF mamografía	No	44	20,2%
	Sí	174	79,8%
Ecografía	No	24	13,3%
	Sí	157	86,7%
RM	No	59	36,2%
	Sí	104	63,8%
Localización multifocal	No	144	73,8%
	Sí	51	26,2%

En la **Tabla 16** se observa que la media del tamaño estimado por mamografía fue de 35 mm, por ecografía de 15 mm y por RM 26 mm.

Tabla 16: Estimación del tamaño en mm del CDIS por las diferentes pruebas radiológicas

	n	Mín	Máx	Media	Desv. típ.
Mamografía	158	0	110	35	24
Ecografía	107	0	75	15	18
RM	62	0	110	26	27

A la exploración física, CDIS fue asintomático en 156 pacientes (70,5%) y si se identificó algún signo a la exploración lo hizo en forma de nódulo palpable en 43 mujeres (19,4%), secreción por pezón en 16 (7,2%) o lesión en piel en 7 (3,1%) (**Tabla 17**).

Tabla 17: Exploración física

		Frecuencia	Porcentaje
Asintomático		156	70,3%
Sintomático:		66	29,7%
○ palpable	No	179	80,6%
	Sí	43	19,4%
○ secreción	No	207	92,8%
	Sí	16	7,2%
○ Lesión en piel (CAP)	No	216	96,9%
	Sí	7	3,1%

A 79 mujeres (35,5%) se le practicó mastectomía y a 143 (64,4%) tumorectomía como cirugía inicial (**Figura 35**).

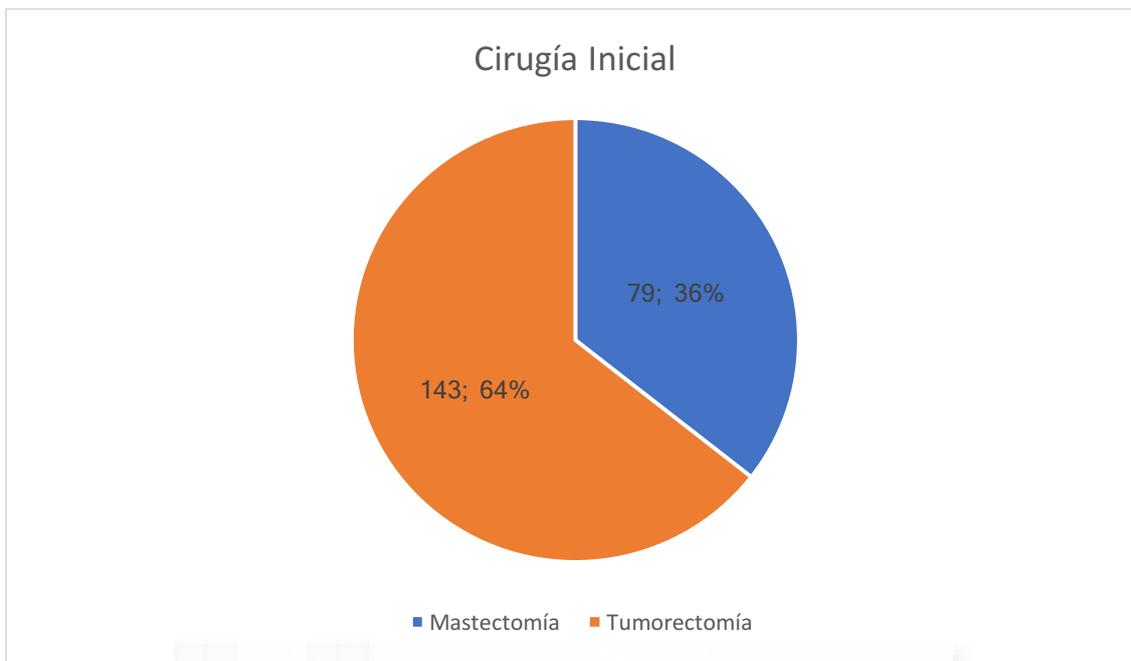


Figura 35: Cirugía inicial realizada

Se visualizan en la **Tabla 18** los distintos tipos de cirugía: la tumorectomía simple se realizó en 19 mujeres (8,5%), predominó la tumorectomía con arpón en 111 pacientes (49,8%), tumorectomía más GC en 11 (4,9%), tumorectomía con linfadenectomía axilar en 2 (0,9%), mastectomía simple en 40 mujeres (17,9%), mastectomía con GC en 22 (9,9%) y mastectomía más linfadenectomía en 17 (7,6%) (**Figura 36**). En un caso no hubo intervención quirúrgica por deseo expreso de la paciente.

Tabla 18: Tipos de cirugía inicial realizada

	Frecuencia	Porcentaje
Ninguna	1	0,4%
Tumorectomía	19	8,5%
Tumorectomía con arpón	111	49,8%
Tumorectomía con GC	11	4,9%
Tumorectomía con linfadenectomía	2	0,9%
Mastectomía con GC	22	9,9%
Mastectomía con linfadenectomía	17	7,6%
Mastectomía	40	17,9%

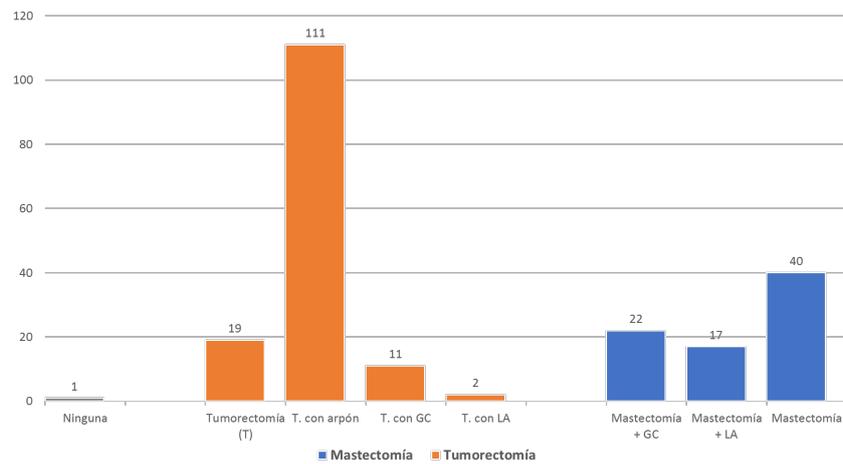


Figura 36: Descriptivo de los tipos de cirugías realizadas inicialmente

A 53 (67%) de las 79 pacientes a las que se les practicó mastectomía como cirugía inicial se les hizo reconstrucción mamaria por parte del Servicio de Cirugía Plástica. La gran mayoría (48, un 90,5%) fueron reconstrucciones en el mismo acto quirúrgico o inmediatas (**Figura 37**).

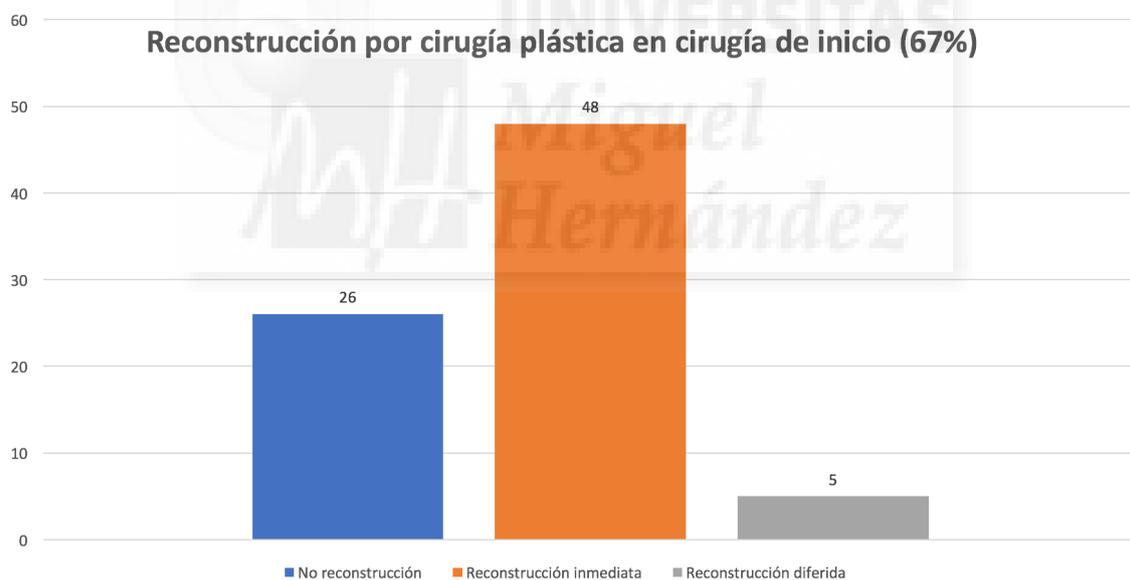


Figura 37: Reconstrucción en cirugía inicial (mastectomía)

El estado axilar solo se valoró en 51 pacientes en la cirugía de inicio (23%). En total se realizaron 32 biopsias de GC (con una media de 2 GC por paciente) y 19 vaciamientos axilares (con una media de 10,52 ganglios en cada LA). Tanto en un tipo como en el otro de valoración axilar, todos los ganglios analizados fueron negativos (**Figura 38**). En 171 pacientes no se realizó ninguna valoración de la axila (77%).

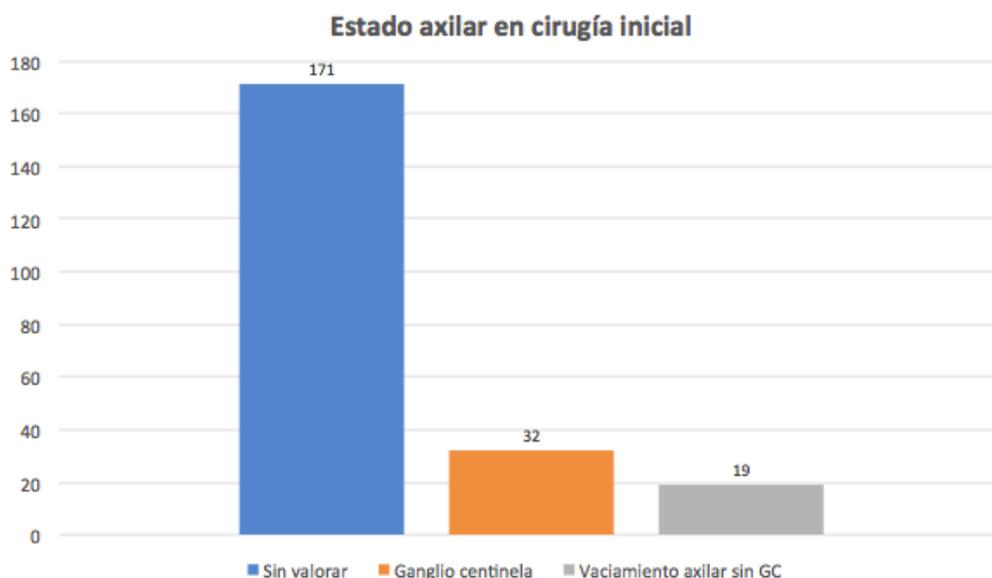


Figura 38: Valoración del estado axilar en la cirugía de inicio

La cirugía de rescate se realizó en 39 pacientes (17,5%) como se puede ver en la **Tabla 19**, en la mayoría de ocasiones debido a un margen positivo o afecto como se describe más adelante. No se evidenció tumor en un 41% de las ocasiones y quedó CDIS en el 59% restante. La cirugía más frecuentemente realizada en el rescate fue la mastectomía simple en 25 ocasiones (64,1%), en 6 (15,4%) se hizo tumorectomía, en 4 tumorectomía con arpón (10,3%), en 2 una mastectomía con GC y en otras 2 mastectomía con linfadenectomía axilar (5,1% cada una).

Tabla 19: Cirugía de rescate

Cirugía de rescate	Frecuencia	Porcentaje
Rescate	No	183
	Sí	39
Tumor en rescate	No	16
	Sí	23
	Infiltrante	0
Tipo de rescate	Ninguna	0
	Tumorectomía (T)	6
	T. con arpón	4
	T. con GC	0
	T. con LA	0
	Mastectomía con GC	2
	Mastectomía con LA	2
	Mastectomía	25

Se procedió a una reconstrucción mamaria en 23 (79,31%) del total de 29 casos en los que se hizo mastectomía de rescate, siendo ésta inmediata en 22 (95,6%) (Figura 39). En cuanto a la valoración de la axila en la cirugía de rescate, se hizo en 4 ocasiones (2 mediante vaciado axilar y 2 con la técnica del GC), siendo de nuevo todos los ganglios negativos tras su análisis (Figura 40).



Figura 39: Reconstrucción en cirugía de rescate (mastectomía)



Figura 40: Valoración del estado axilar en la cirugía de rescate

El estado axilar uniendo ambos (cirugía inicial y de rescate) se refleja en la **Tabla 20**.

Tabla 20: Número de GC y linfadenectomías axilares en cirugía inicial y de rescate

	Nº GC	Frecuencia	Porcentaje
GC N=34	0	1	2,9%
	1	12	35,2%
	2	14	41,1%
	3	5	14,7%
	5	1	2,9%
	7	1	2,9%
	Nº Ganglios totales	Frecuencia	Porcentaje
Vaciamiento Axilar N=21	3	3	14,2%
	5	2	9,5%
	6	2	9,5%
	7	1	4,7%
	8	2	9,5%
	10	1	4,7%
	11	1	4,7%
	12	2	9,5%
	15	3	14,2%
	18	1	4,7%
	24	2	9,5%
	29	1	4,7%

Valorando la cirugía realizada en función del año del estudio, vemos en la **Tabla 21** y la **Figura 41** como a partir del año 2006 comienza el uso de la BGC en el CDIS, una vez había finalizado el periodo de validación que empezó en el año 2005. En el año 2007 aún se realiza una linfadenectomía axilar (paciente con carcinoma papilar intraquístico retroareolar) y a partir de 2008 no se emplea el vaciamiento en ninguna otra ocasión.

Tabla 21: Evolución de la cirugía axilar en los años incluidos en el estudio

Año IQ	Valoración axilar					
	Sin valorar		Ganglio centinela		Vaciamiento axilar sin GC	
	n	%	n	%	n	%
2000	14	8,3%	0	,0%	2	10,5%
2001	6	3,6%	0	,0%	4	21,1%
2002	13	7,7%	0	,0%	4	21,1%
2003	8	4,7%	0	,0%	3	15,8%
2004	10	5,9%	0	,0%	2	10,5%
2005	16	9,5%	0	,0%	1	5,3%
2006	22	13,0%	1	2,9%	2	10,5%
2007	27	16,0%	3	8,6%	1	5,3%
2008	22	13,0%	2	5,7%	0	,0%
2009	14	8,3%	0	,0%	0	,0%
2010	17	10,1%	29	82,9%	0	,0%

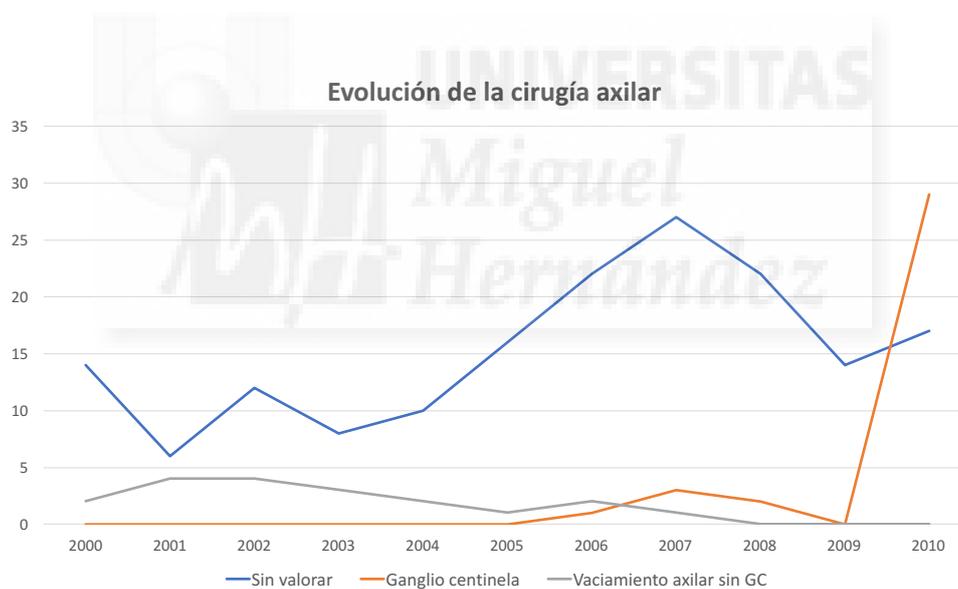


Figura 41: Evolución de la cirugía axilar a lo largo de los años del estudio

La mama afectada de CDIS fue la izquierda la mayoría de las veces (61,7%), la derecha en el 37,3% y ambas mamas, es decir, un CDIS bilateral sincrónico, en 2 pacientes (0,9%). Pero en el estudio se ha contabilizado como CDIS único a pesar de ser bilateral dado que no se disponían de datos de la IHQ de una de las dos mamas (Tabla 22).

Tabla 22: Lateralidad mamaria del CDIS

Mama	Izquierda	137	61,7%
	Derecha	83	37,3%
	Ambas	2	0,9%

En cuanto a las características a nivel de la arquitectura, se pudo diferenciar un patrón de crecimiento único apocrino en 1 paciente, sólido en 2, papilar en 8, micropapilar en 5, comedo en 51 y cribiforme en 10 (Tabla 23 y Figura 42). En 68 de estos 152 casos donde se conoció algún dato del tipo de CDIS el patrón fue mixto, es decir, que en un 44,7% de estos casos hubo varios patrones simultáneos descritos en el informe AP.

Tabla 23: Subtipo citoarquitectural del CDIS

	n	%
Apocrino	1	0,6%
Sólido	2	1,3%
Papilar	8	5,2%
Micropapilar	5	3,2%
Comedo	51	33,5%
Cribiforme	10	6,5%
Mixto	68	44,7%
Total	152	100%

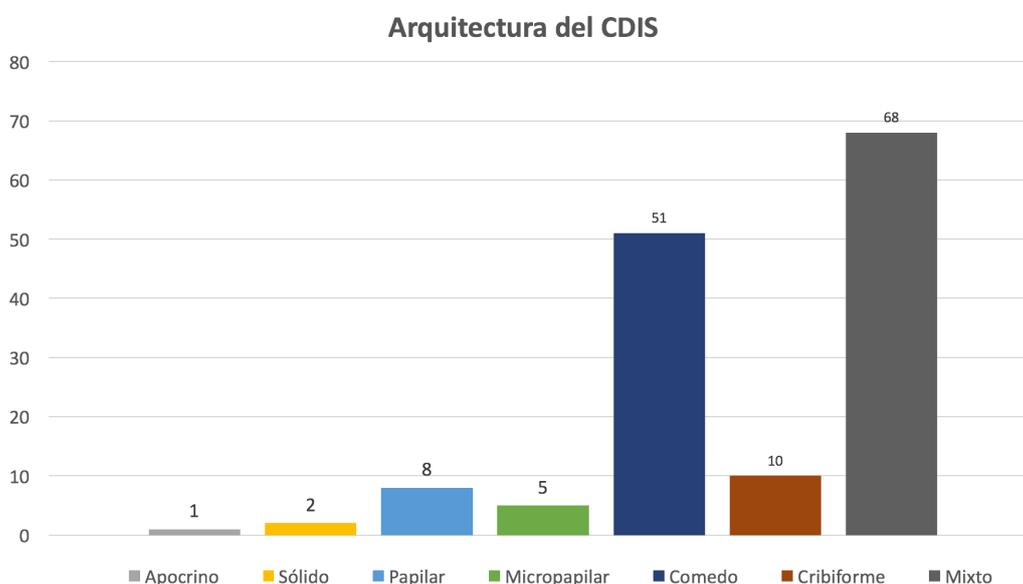


Figura 42: Arquitectura del CDIS

El grado nuclear del CDIS (**Figura 43**) fue mayoritariamente un grado III en 123 pacientes (55,4%), grado II en 52 (23,4%) y grado I en 47 mujeres (21,2%).

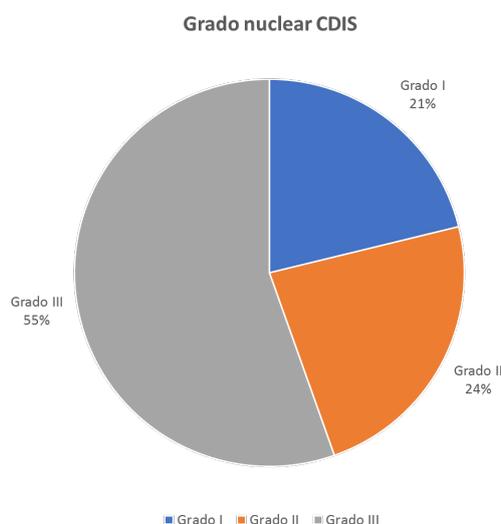


Figura 43: Grado nuclear del CDIS

En los casos en los que se pudo realizar estudio IHQ del material obtenido en la biopsia (**Tabla 24**), los valores medios de RE fueron 65, de RP 42, de RA 8 y de Ki-67 del 13%. En la **Tabla 25** se muestran las variables IHQ cualitativas: los RE fueron positivos en el 82,9% (n=68), los RP en el 74,4% (n=61) y los RA en el 12,5% (n=1). Cuando se estratificó el Ki-67, hubo un 55,6% de Ki-67 bajo (<14%) (n=40), un 16,7% de Ki-67 intermedio (14-19) (n=12) y un 27,8% de Ki-67 alto (>19%) (n=20). La positividad de Her-2 (la suma de Her-2++ y Her-2+++) fue del 43,7% de los casos (n=31). La p53 fue mayoritariamente negativa en 49 casos (76,6%), Bcl-2 positiva en 40 pacientes (64,5%), la CK 5-6 en todos los casos (n=24) fue negativa y la CK19 en todos los casos conocidos (n=3) positiva.

Tabla 24: Descriptivo de IHQ de la biopsia (variables cuantitativas)

	n	Mín	Máx	Media	Desv. típ.
RE	82	0	100	65	38
RP	82	0	100	42	39
RA	8	0	60	8	21
Ki-67	72	1	40	13	10

Tabla 25: Descriptivo de IHQ de la biopsia (variables cualitativas)

		Frecuencia	Porcentaje
RE	< 1%	14	17,1%
	≥ 1%	68	82,9%
RP	< 1%	21	25,6%
	≥ 1%	61	74,4%
RA	< 1%	7	87,5%
	≥ 1%	1	12,5%
Ki-67	< 14%	40	55,6%
	14-19%	12	16,7%
	> 19%	20	27,8%
Her-2	Negativo	40	56,3%
	++	10	14,1%
	+++	21	29,6%
p53	Positivo	15	23,4%
	Negativo	49	76,6%
Bcl-2	Positivo	40	64,5%
	Negativo	22	35,5%
CK 5-6	Positivo	0	0%
	Negativo	24	100,0%
CK19	Positivo	3	100,0%
	Negativo	0	0%

En los casos en los que se pudo realizar estudio IHQ del material obtenido en la pieza (**Tabla 26**), los valores medios de RE fueron 60, de RP 40, de RA 50 y de Ki-67 del 14%. Ya en la **Tabla 27** se puede observar las variables cualitativas: los RE fueron positivos en el 79,9% (n=159), los RP en el 73,7% (n=146) y los RA en el 85,7% (n=6). Hubo un 58,2% de pacientes con un valor de Ki-67 bajo (<14%) (n=107), un 12% de Ki-67 intermedio (14-19) (n=22) y un 29,9% de Ki-67 alto (>19%) (n=55). La positividad de Her-2 fue del 42,6% de los casos (n=78). La p53 fue mayoritariamente negativa en 119 casos (83,2%), Bcl-2 positiva en 90 pacientes (66,7%), la CK 5-6 fue negativa en 35 casos (87,5%) y la CK19 en todos los casos conocidos (n=6) positiva.

Tabla 26: Descriptivo de IHQ de la pieza (variables cuantitativas)

	n	Mín	Máx	Media	Desv. típ.
RE	199	0	100	60	38
RP	198	0	100	40	39
RA	7	0	100	50	43
Ki-67	184	0	70	14	12

Tabla 27: Descriptivo de IHQ de la pieza (variables cualitativas)

		Frecuencia	Porcentaje
RE	< 1%	40	20,1%
	≥ 1%	159	79,9%
RP	< 1%	52	26,3%
	≥ 1%	146	73,7%
RA	< 1%	1	14,3%
	≥ 1%	6	85,7%
Ki-67	< 14%	107	58,2%
	14-19%	22	12,0%
	> 19%	55	29,9%
Her-2	Negativo	105	57,4%
	++	26	14,2%
	+++	52	28,4%
p53	Positivo	24	16,8%
	Negativo	119	83,2%
Bcl-2	Positivo	90	66,7%
	Negativo	45	33,3%
CK 5-6	Positivo	5	12,5%
	Negativo	35	87,5%
CK19	Positivo	6	100,0%
	Negativo	0	,0%

Para construir la siguiente tabla de IHQ, llamada de IHQ total (Tablas 28 y 29), se ha dado preferencia a los casos en los que se conocía a la IHQ de la pieza, y si ésta no se sabía, se adjuntaba la IHQ de la biopsia. De esta manera, los RE fueron positivos en el 80,5% (n=173), los RP en el 78,1% (n=168) y los RA en el 46,2% (n=6). El Ki-67 medio fue del 14%: cuando se estratificó, hubo un 57,4% de Ki-67 bajo (<14%) (n=120), un 12% de Ki-67 intermedio (14-19) (n=25) y un 30,6% de Ki-67 alto (>19%) (n=64). La

positividad de Her-2 fue del 42,1% de los casos (n=88). La p53 fue mayoritariamente negativa en 132 casos (82,5%), Bcl-2 positiva en 102 mujeres (67,5%), la CK 5-6 fue negativa en 51 casos (91,1%) y la CK19 en todos los casos conocidos (n=8) positiva.

Tabla 28: Descriptivo de IHQ total (variables cuantitativas)

	n	Mín	Máx	Media	Desv. típ.
RE	215	0	100	60,3	37,2
RP	215	0	100	57,3	38,2
RA	13	0	100	26,9	40,0
Ki-67	209	0	70	14,0	11,4

Tabla 29: Descriptivo de IHQ total (variables cualitativas)

		n	%
RE	< 1%	42	19,5%
	≥ 1%	173	80,5%
RP	< 1%	47	21,9%
	≥ 1%	168	78,1%
RA	< 1%	7	53,8%
	≥ 1%	6	46,2%
Ki67	< 14%	120	57,4%
	14-19%	25	12,0%
	> 19%	64	30,6%
Her-2	Negativo	121	57,9%
	++	28	13,4%
	+++	60	28,7%
p53	Positivo	28	17,5%
	Negativo	132	82,5%
Bcl-2	Positivo	102	67,5%
	Negativo	49	32,5%
CK 5-6	Positivo	5	8,9%
	Negativo	51	91,1%
CK19	Positivo	8	100,0%
	Negativo	0	,0%

Además, en el informe AP se describió asociación del CDIS con MCCF en 162 casos, necrosis en 143, cancerización lobulillar en 92, cancerización de la adenosis en 10,

extensión pagetoide a conductos en 7 y con otros tipos como el carcinoma papilar intraquístico (n=13) o la enfermedad de Paget (n=10) (Tabla 30 y Figura 44).

Tabla 30: Características AP asociadas al CDIS

		n	%
MCCF	No	57	26,0%
	Si	162	74,0%
Necrosis	No	77	35,0%
	Si	143	65,0%
Otros tipos asociados	Papilar intraquístico	13	56,5%
	Paget	10	43,5%
Cancerización lobulillar	No	129	58,4%
	Si	92	41,6%
Cancerización adenosis	No	211	95,5%
	Si	10	4,5%
Extensión pagetoide	No	214	96,8%
	Si	7	3,2%

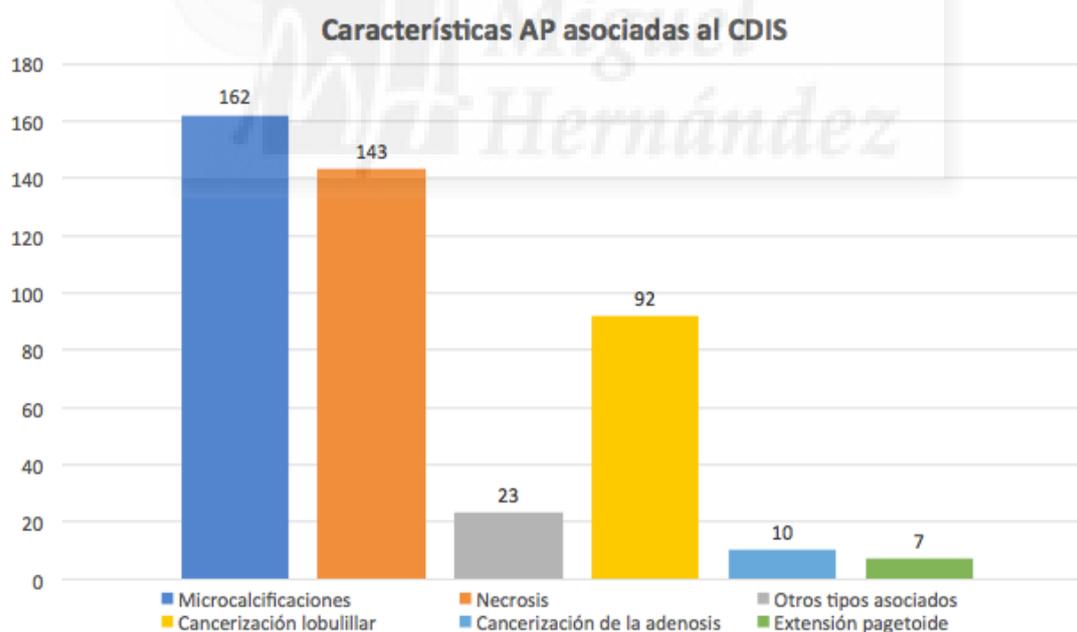


Figura 44: Características AP asociadas al CDIS

En el caso de los carcinomas papilares intraquísticos, el 100% fueron palpables y los casos de CDIS asociados a enfermedad de Paget, el 70% tuvo lesión en el CAP.

También, el CDIS asoció en 150 casos lesiones benignas/de riesgo como focos dispersos de neoplasia lobulillar en 7 casos, HDU en 46, HDA en 33, adenosis esclerosante en 55, lesión de células columnares (LCC) sin atipia en 19 y con atipia en 14, papiloma en 13 y destaca la fibrosis en 101 pacientes (**Tabla 31 y Figura 45**).

Tabla 31: Lesiones asociadas benignas/de riesgo al CDIS

Lesión asociada	Frecuencia		Porcentaje	
	No	Sí	No	Sí
Lesión asociada	No	71	32,1%	
	Sí	150		67,9%
Neoplasia lobulillar	No	142	95,3%	
	Sí	7		4,7%
HDU	No	103	69,1%	
	Sí	46		30,9%
HDA	No	116	77,9%	
	Sí	33		22,1%
Adenosis esclerosante	No	94	63,1%	
	Sí	55		36,9%
LCC con atipia	No	135	90,6%	
	Sí	14		9,4%
LCC sin atipia	No	130	87,2%	
	Sí	19		12,8%
Papiloma	No	136	91,3%	
	Sí	13		8,7%
Fibrosis	No	48	32,2%	
	Sí	101		67,8%

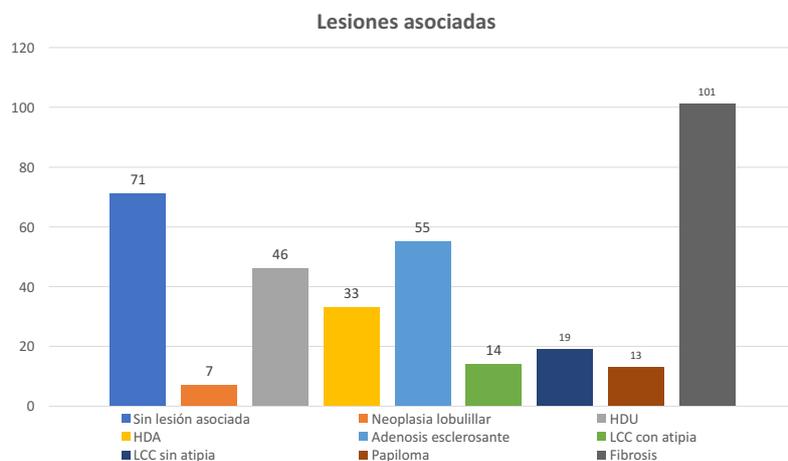


Figura 45: Lesiones benignas/de riesgo asociadas al CDIS

En las **Tablas 32 y 33** se pueden ver los datos referentes al tamaño del CDIS y los márgenes. La media del tamaño del CDIS medido por el Servicio de AP fue de 30 mm: 107 CDIS fueron ≤ 20 mm (49,5%) y 109 CDIS > 20 mm (50,5%). La media del margen en las 148 mujeres en las que estuvo disponible el dato en mm fue de 4 mm.

Tabla 32: Descriptivo de tamaño y márgenes (variables cuantitativas)

	n	Mín	Máx	Media	Desv. típ.
Tamaño (mm)	216	2	130	30	25
Márgenes (mm)	148	0	40	4	6

Tabla 33: Descriptivo de tamaño y márgenes (variables cualitativas)

		Frecuencia	Porcentaje
Tamaño	≤ 20 mm	107	49,5%
	> 20 mm	109	50,5%

La distancia exacta en mm del CDIS al margen se documentó en 148 pacientes, en 72 pacientes el margen fue informado como libre y en 3 pacientes no se conoció el dato de la distancia al margen tumoral (una de ellas es la que no se intervino quirúrgicamente). Tras CC y mastectomía se obtuvieron de inicio unos márgenes considerados óptimos (≥ 2 mm) en 129 pacientes (58,6%) de los casos y subóptimos o en contacto (< 2 mm) en 91 (41,4%), los cuales se desglosan en márgenes de 1 mm (n=34, 37,4%) y en márgenes en contacto (0 mm) (n=57, 62,6%) (**Tabla 34**). En este último grupo se realizaron 57 cirugías adicionales (21 ampliaciones en el mismo acto quirúrgico por indicación de radiología y 36 cirugías de rescate en otro tiempo quirúrgico, descritas previamente), quedando en estas ocasiones el margen libre. En 20 ocasiones no se consideró la cirugía de rescate dado que se trataba del margen quirúrgico anterior o posterior.

Tabla 34: Descriptivo de los márgenes y cirugía de ampliación realizada

	Tamaño	Frecuencia	Porcentaje	Ampliación/Rescate
Márgenes	≥ 2 mm	129	58,6%	NO
	< 2 mm	91	41,4%	SÍ
	0 mm	57	62,6%	39
	1 mm	34	37,4%	18

20 mujeres (9%) tuvieron recaída en el periodo estudiado (**Figura 46**), siendo la recurrencia a carcinoma infiltrante en 14 pacientes (70%) y a CDIS de nuevo en 6 (30%) (**Figura 47**). Tres de las recurrencias se produjeron tras una mastectomía inicial y las otras 17 tras CC. La cirugía que se realizó en la mayoría de las recaídas fue la mastectomía (60%), en cualquiera de sus combinaciones: simple (n=3), asociada a vaciado axilar (n=5) y a GC (n=4). En un 25% la cirugía en recaída fue conservadora. Tres pacientes (15%) no se intervinieron quirúrgicamente tras el diagnóstico de la recurrencia (**Tabla 35**).

Tabla 35: Descriptivo de la variable recaída

		Frecuencia	Porcentaje
Recaída	No	201	91,0%
	Sí	20	9,0%
Tumor en recaída	In situ	6	30,0%
	Infiltrante	14	70,0%
Cirugía en recaída	Ninguna	3	15,0%
	Tumorectomía	2	10,0%
	Tumorectomía con arpón	1	5,0%
	Tumorectomía con GC	1	5,0%
	Tumorectomía con vaciado	1	5,0%
	Mastectomía con GC	4	20,0%
	Mastectomía con vaciado	5	25,0%
	Mastectomía	3	15,0%

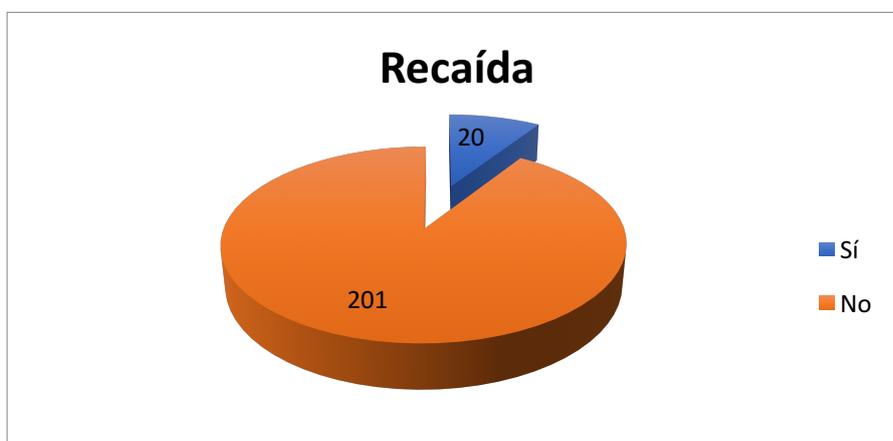


Figura 46: Gráfico de recaídas

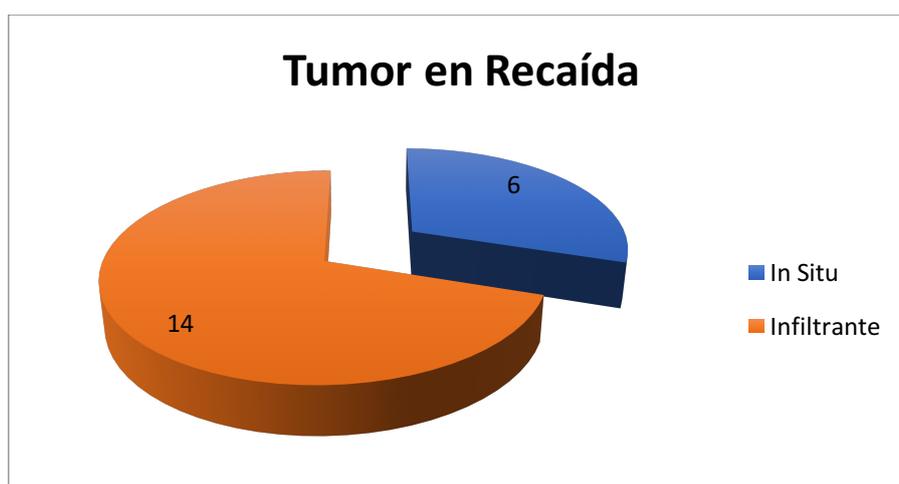


Figura 47: Representación gráfica de tumor en recaída

Los tratamientos adyuvantes que se emplearon tras la cirugía del CDIS fueron la RT (n=22) y el TH, ya sea con TMX (n=147) o con IA (n=23, en 10 de estos casos se pautaó el IA de forma secuencial tras tratamiento con TMX) (Tabla 36).

Tabla 36: Tratamientos adyuvantes en el CDIS

		Frecuencia	Porcentaje
RT	No	200	90,1%
	Sí	22	9,9%
TH con TMX	No	72	32,9%
	Sí	147	67,1%
TH con IA	No	196	89,5%
	Sí	23	10,5%

Según se describe en la Tabla 37 y en la Figura 48, en 20 pacientes se administró RT y TH complementarias asociadas (9,1%) después de la cirugía: todos estos casos fueron tras CC excepto uno que se trató de una mastectomía. En 2 pacientes sólo se pautaó RT (0,9%) ya que los RH fueron negativos, en 140 sólo TH (63,9%) y en 57 mujeres no se indicó ninguna terapia adyuvante (26,1%).

Tabla 37: Tratamientos adyuvantes empleados

	n	%
RT+TH	20	9,1%
RT sola	2	0,9%
TH sola	140	63,9%
Ninguno	57	26,1%

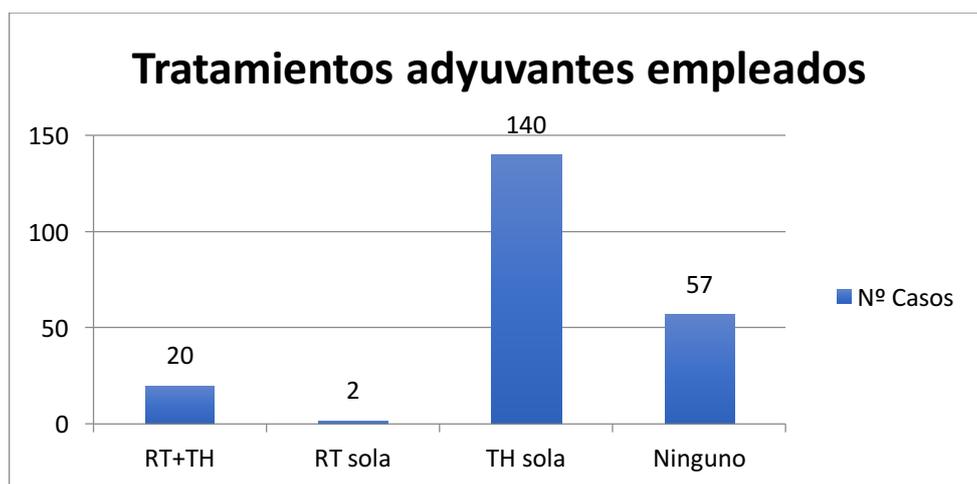


Figura 48: Representación gráfica de los tratamientos adyuvantes

El tiempo medio de seguimiento fue de 108,1 meses (9 años), con un rango entre 18 meses y 197 meses. A 108 pacientes (93,1%) se les ha seguido un mínimo de 5 años y a 43 pacientes (37,1%) se les ha seguido un mínimo de 10 años. En el seguimiento, 11 pacientes fueron diagnosticadas de metástasis (5%), seis de ellas tenían un CMI previo en la mama contralateral, otras tres habían recaído a CMI en la mama ipsilateral y dos mujeres se diagnosticaron de la metástasis sin tener un CMI anterior ni recaer previamente. Un total de 8 pacientes fallecieron por la enfermedad (CM), teniendo en cuenta que 5 de éstas tenían CM previamente (**Tabla 38**).

Tabla 38: Seguimiento de las pacientes

		Frecuencia	Porcentaje
Metástasis	No	209	95,0%
	Sí	11	5,0%
Éxito	No	201	91,0%
	Sí	20	9,0%
Causa del éxito	Enfermedad	8	40,0%
	Otra	12	60,0%

5.2 BLOQUE 1: ANÁLISIS DEL PERFIL IHQ EN EL CDIS

Se ha podido identificar el perfil IHQ (basado en los criterios de St. Gallen modificados por Maisonneuve) en 69 pacientes del CDIS del material de biopsia y en 179 del CDIS de la pieza definitiva quirúrgica (**Tabla 39**). También se ha completado un perfil (se le ha dado el nombre de perfil IHQ final) contando en primer lugar con el perfil IHQ de la pieza, y si éste no estaba disponible, con el perfil IHQ de biopsia, obteniendo entonces datos de 208 pacientes (**Figura 49**).

Destaca en el perfil IHQ final que son mayoritarios los Luminales siendo el 80,8% del total (n= 168), frente al 15,4% de casos Her-2 puro (n=32) o el minoritario 3,8% del subgrupo TN (n=8). Dentro de los Luminales, los Luminales A fueron un 40,4%, los Luminales B Her-2 negativos un 13,5% y los Luminales B Her-2 positivos un 26,9%.

Tabla 39: Descriptivo de los perfiles IHQ en el material de biopsia, pieza y final

		Frecuencia	Porcentaje
Perfil IHQ biopsia	Luminal A	25	36,2%
	Luminal B Her-2 -	10	14,5%
	Luminal B Her-2 +	21	30,4%
	Her-2 puro	10	14,5%
	Triple negativo	3	4,3%
Perfil IHQ pieza	Luminal A	75	41,9%
	Luminal B Her-2 -	22	12,3%
	Luminal B Her-2 +	48	26,8%
	Her-2 puro	28	15,6%
	Triple negativo	6	3,4%
Perfil IHQ final	Luminal A	84	40,4%
	Luminal B Her-2 -	28	13,5%
	Luminal B Her-2 +	56	26,9%
	Her-2 puro	32	15,4%
	Triple negativo	8	3,8%

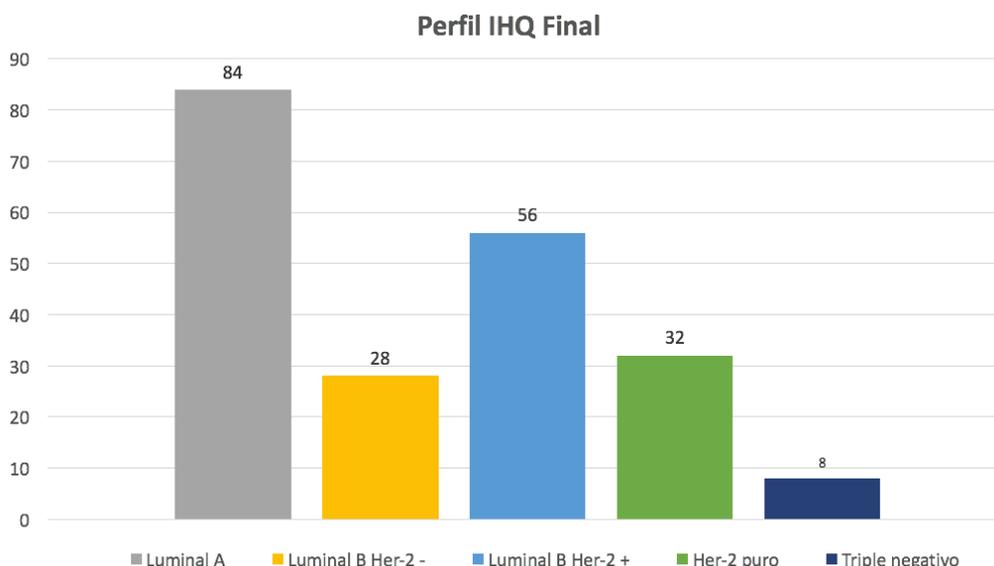


Figura 49: Perfil IHQ Final

Se han relacionado los perfiles IHQ con las distintas variables descritas en la literatura relacionadas con la recaída en el CDIS: edad, tamaño, patrón comedo, margen y grado. En la **Tabla 40** se valora la relación con la edad como variable cuantitativa, siendo las pacientes con CDIS perfil Luminal B Her-2 positivo las más jóvenes (52,2 años), resultado estadísticamente significativo ($p=0,029$). En cuanto al tamaño, los perfiles Luminales son los que menor tamaño de CDIS presentaron, destacando el Luminal A con 24,7 mm (resultado en el límite de la significación estadística, $p=0,053$).

Tabla 40: Relación entre los perfiles IHQ y las variables cuantitativas edad y tamaño

n; media (rango)	Luminal A	Luminal B Her-2 -	Luminal B Her-2 +	Her-2 puro	Triple negativo	p-valor
Edad (años)	84; 55,1 (34,82)	28;56,5 (31,77)	56;52,2 (33,77)	32; 55,9 (34,79)	8; 65,8 (57,79)	0,029*
Tamaño (mm)	81; 24,7 (2,80)	27;30,4 (3,100)	55; 32,3 (2,130)	32; 41,4 (5,130)	8; 39,9 (3,90)	0,053

En la **Tabla 41**, con los perfiles IHQ por separado y las variables categorizadas no ha habido casos suficientes para poder aplicar el test χ^2 .

Tabla 41: Relación entre perfiles IHQ y variables relacionadas con recaída (cualitativas)

		Luminal A		Luminal B Her2 -		Luminal B Her2 +		Her2 puro		Triple negativo		p-valor
		n	%	n	%	n	%	n	%	n	%	
Edad	< 45 años	16	19,0%	3	10,7%	13	23,2%	4	12,5%	0	,0%	-
	45-55 años	31	36,9%	10	35,7%	22	39,3%	13	40,6%	0	,0%	
	> 55 años	37	44,0%	15	53,6%	21	37,5%	15	46,9%	8	100,0%	
Tamaño	≤ 20 mm	48	59,3%	14	51,9%	22	40,0%	12	37,5%	3	37,5%	-
	> 20 mm	33	40,7%	13	48,1%	33	60,0%	20	62,5%	5	62,5%	
Comedo	No	23	69,7%	8	61,5%	7	21,9%	5	23,8%	2	40,0%	-
	Si	10	30,3%	5	38,5%	25	78,1%	16	76,2%	3	60,0%	
Márgenes	< 2 mm	28	33,3%	10	35,7%	33	58,9%	15	46,9%	0	,0%	-
	≥ 2 mm	56	66,7%	18	64,3%	23	41,1%	17	53,1%	8	100,0%	
Grado	I	32	38,6%	4	14,3%	5	8,9%	1	3,1%	1	12,5%	-
	II	32	38,6%	8	28,6%	9	16,1%	0	,0%	0	,0%	
	III	19	22,9%	16	57,1%	42	75,0%	31	96,9%	7	87,5%	

Si unimos por un lado el subgrupo Luminal B y por otro lado el Her-2 puro con el triple negativo (Her-2/TN) como se puede ver en la **Tabla 42 y 43**, se han obtenido los siguientes resultados: la edad no mostró relación con los perfiles IHQ agrupados. El tamaño medio del CDIS fue menor significativamente en el subgrupo Luminal A (24,7 mm) comparado con el tamaño medio de los luminales B (31,7 mm) y Her-2/TN (41,1mm) ($p=0,012$). Cuando estratificamos el tamaño del CDIS, si midió ≤ 20 mm se asoció en mayor medida con el perfil IHQ Luminal A, y el tamaño > 20 mm lo hizo con Luminal B y sobre todo con Her-2/TN ($p=0,041$). La variedad comedo sí se asoció en mayor medida con el subgrupo IHQ Luminal B (66,7%) y sobre todo con Her-2/TN (73,1%), mientras que si no tuvo componente comedo se asoció con el Luminal A (69,7%) ($p=0,001$). Sin llegar a ser significativo (pero en el límite por ser la $p=0,054$), el margen < 2 mm se asoció con el perfil Luminal B (51,2%), mientras que el margen ≥ 2 mm lo hizo con Luminal A (66,7%) y con Her-2/TN (62,5%). En el caso del grado, cuando se agruparon los perfiles sí se pudo aplicar el estadístico, resultando que el grado I y II predominó más en el perfil Luminal A (77,2%) de manera significativa, mientras que el grado III predominó más en Luminal B (69%) y sobre todo Her-2/TN (95%) ($p<0,001$).

Tabla 42: Relación perfil IHQ agrupado (Luminal B y Her-2/TN) con variables cuantitativas relacionadas con recaída

n; media (rango)	Luminal A	Luminal B	Her-2/TN	p-valor
Edad	84; 55,1 (34,82)	84; 53,7 (31,77)	40; 57,9 (34-79)	0,150
Tamaño mm	81; 24,7 (2,80)	82; 31,7 (2-130)	40; 41,1 (3-130)	0,012*

Tabla 43: Relación perfil IHQ agrupado (Luminal B y Her-2/TN) con variables cualitativas relacionadas con recaída

		Luminal A		Luminal B		Her-2/TN		p-valor
		n	%	n	%	n	%	
Edad	< 45 años	16	19,0%	16	19,0%	4	10,0%	0,531
	45-55 años	31	36,9%	32	38,1%	13	32,5%	
	> 55 años	37	44,0%	36	42,9%	23	57,5%	
Tamaño	≤ 20 mm	48	59,3%	36	43,9%	15	37,5%	0,041*
	> 20 mm	33	40,7%	46	56,1%	25	62,5%	
Comedo	No	23	69,7%	15	33,3%	7	26,9%	0,001*
	Si	10	30,3%	30	66,7%	19	73,1%	
Márgenes	< 2 mm	28	33,3%	43	51,2%	15	37,5%	0,054
	≥ 2 mm	56	66,7%	41	48,8%	25	62,5%	
Grado	I	32	38,6%	9	10,7%	2	5,0%	<0,001*
	II	32	38,6%	17	20,2%	0	,0%	
	III	19	22,9%	58	69,0%	38	95,0%	

Según el tipo de cirugía realizada (conservadora o no), cuando no se agruparon los perfiles IHQ (Tabla 44), los subtipos Luminal A y Luminal B Her-2 negativo aparecieron en mayor proporción en el grupo de tumorectomía, mientras que el resto (Luminal B Her-2 positivo, Her-2 y triple negativo) es más probable que se asociaran a la realización de una mastectomía, siendo los resultados estadísticamente significativos (p=0,017).

En el perfil IHQ agrupado la realización de una tumorectomía predominó también más en los subtipos Luminales A y B, mientras que la probabilidad de realizar una mastectomía fue mayor en el subgrupo Her-2/TN, siendo el resultado también estadísticamente significativo (p=0,007) (Tabla 45).

Tabla 44: Relación del perfil IHQ con el tipo de cirugía

	Luminal A		Luminal B Her-2 -		Luminal B Her-2 +		Her-2 puro		Triple negativo		p-valor
	n	%	n	%	n	%	n	%	n	%	
Tumorectomía	60	45,8%	20	15,3%	34	26,0%	15	11,5%	2	1,5%	0,017*
Mastectomía	24	31,2%	8	10,4%	22	28,6%	17	22,1%	6	7,8%	

Tabla 45: Relación del perfil IHQ agrupado con el tipo de cirugía

	Luminal A		Luminal B		Her-2/TN		p-valor
	n	%	n	%	n	%	
Tumorectomía	60	45,8%	54	41,2%	17	13,0%	0,007*
Mastectomía	24	31,2%	30	39,0%	23	29,9%	

Se aplicaron modelos de regresión de Cox para el cálculo de la HR e intervalos de confianza al 95% (IC95%) en recaída en relación al subgrupo IHQ: se observó que el perfil Luminal B Her-2 negativo (HR=3), Luminal B Her-2 positivo (HR=6,3) y el Her-2 puro (HR=3) se asociaron con mayor riesgo de recaída que el Luminal A (Tabla 46), teniendo sólo significación estadística el subgrupo Luminal B Her-2 positivo (p=0,022). Cuando reagrupamos los perfiles (Tabla 47) el perfil Luminal B tuvo un riesgo 5 veces mayor de presentar recaída local (p=0,037) y el Her-2/TN de 2,9 (p=0,282).

Tabla 46: Relación del subgrupo IHQ con riesgo de recaída

	HR	IC95%	p-valor
Luminal A	1		
Luminal B Her-2 -	3,043	(0,429-21,605)	0,266
Luminal B Her-2 +	6,317	(1,312-30,407)	0,022*
Her-2 puro	3,087	(0,435-21,913)	0,260
Triple negativo	-	-	-

Tabla 47: Relación del perfil IHQ con recaída tras reagrupar

	HR	IC95%	p-valor
Luminal A	1		
Luminal B	5,098	(1,101-23,595)	0,037*
Her-2/TN	2,931	(0,413-20,807)	0,282

5.3 BLOQUE 2: ANÁLISIS DE LOS MARCADORES IHQ DE MANERA INDEPENDIENTE

Se ha relacionado a los marcadores IHQ de la tabla total con las distintas variables descritas en la literatura asociadas con la recaída en el CDIS al igual que se hizo previamente en los perfiles IHQ. No se ha podido aplicar el estadístico por falta de casos en el RA, CK 5-6 y 19.

Con respecto a la edad, se muestra en la **Tabla 48** su relación con los marcadores IHQ como variables cuantitativas, no observando diferencias significativas.

Tabla 48: Edad y marcadores IHQ (variables cuantitativas)

	EDAD	n	Mín	Máx	Media	Desv. típ.	p-valor
RE	< 45 años	36	,0	100,0	64,7	29,1	0,733
	45-55 años	80	,0	100,0	59,8	37,9	
	> 55 años	99	,0	100,0	59,1	39,5	
RP	< 45 años	36	,0	100,0	64,9	38,4	0,375
	45-55 años	80	,0	100,0	57,3	36,6	
	> 55 años	99	,0	100,0	54,4	39,5	
RA	< 45 años	2	,0	,0	,0	,0	-
	45-55 años	6	,0	100,0	24,2	40,3	
	> 55 años	5	,0	100,0	41,0	46,4	
Ki-67	< 45 años	36	1,0	35,0	13,3	10,4	0,872
	45-55 años	76	,0	70,0	13,8	12,4	
	> 55 años	97	1,0	45,0	14,4	11,0	

El Her-2 negativo se dio en mayor medida en mayores de 55 años (62,5%), el Her-2 positivo ++ en menores de 45 años (27,8%), y el Her-2 positivo +++ en las mujeres con edades comprendidas entre los 45-55 años (36,4%), siendo estas diferencias estadísticamente significativas ($p=0,034$). El resto de los marcadores IHQ no se relacionaron con la edad (estratificada) (**Tabla 49**).

Tabla 49: Edad y marcadores IHQ (variables cualitativas)

Edad		< 45 años		45-55 años		> 55 años		p-valor
		n	%	n	%	n	%	
Ki-67	< 14%	21	58,3%	45	59,2%	54	55,7%	0,293
	14-19%	7	19,4%	5	6,6%	13	13,4%	
	> 19%	8	22,2%	26	34,2%	30	30,9%	
Her-2	Negativo	19	52,8%	42	54,5%	60	62,5%	0,034*
	++	10	27,8%	7	9,1%	11	11,5%	
	+++	7	19,4%	28	36,4%	25	26,0%	
p53	Positivo	4	13,3%	11	20,4%	13	17,1%	0,713
	Negativo	26	86,7%	43	79,6%	63	82,9%	
Bcl-2	Positivo	23	82,1%	31	62,0%	48	65,8%	0,171
	Negativo	5	17,9%	19	38,0%	25	34,2%	
CK 5-6	Positivo	0	,0%	2	10,5%	3	10,7%	-
	Negativo	9	100,0%	17	89,5%	25	89,3%	
CK19	Positivo	1	100,0%	4	100,0%	3	100,0%	-
	Negativo	0	,0%	0	,0%	0	,0%	

Con respecto al tamaño del CDIS, el valor medio de Ki-67 fue significativamente mayor cuando el tamaño fue > 20 mm (16,5%) que cuando fue ≤ 20 mm (11,7%) (p=0,003). El valor medio del RE resultó mayor si el tamaño del CDIS era ≤ 20 mm (p=0,071) (**Tabla 50**). La proteína p53 negativa apareció en mayor medida si el tamaño era ≤ 20 mm y positiva cuando el tamaño fue > 20 mm (p=0,047). El Ki-67 bajo (<14%) y el intermedio (14-19%) aparecieron en mayor medida si el tamaño fue ≤ 20 mm, y el Ki-67 >19% o alto cuando fue > 20 mm (p=0,002). Sin llegar a ser significativo, pero en el límite, el Her-2 negativo se asoció más a tamaño ≤ 20 mm, y los Her-2 positivos ++ y +++ a tamaño >20 mm (p=0,059) (**Tabla 51**).

Tabla 50: Tamaño y marcadores IHQ (variables cuantitativas)

	TAMAÑO	n	Mín	Máx	Media	Desv. típ.	p-valor
RE	≤ 20 mm	101	,0	100,0	64,2	36,9	0,071
	> 20 mm	107	,0	100,0	54,8	37,5	
RP	≤ 20 mm	101	,0	100,0	58,3	38,1	0,601
	> 20 mm	107	,0	100,0	55,5	38,8	
RA	≤ 20 mm	5	,0	100,0	49,0	40,7	-
	> 20 mm	7	,0	100,0	15,0	37,5	
Ki-67	≤ 20 mm	99	,0	40,0	11,7	10,3	0,003*
	> 20 mm	104	1,0	70,0	16,5	12,1	

Tabla 51: Tamaño y marcadores IHQ (variables cualitativas)

		Tamaño ≤ 20 mm		Tamaño > 20 mm		p-valor
		n	%	n	%	
Ki-67	< 14%	64	64,6%	52	50,0%	0,002*
	14-19%	15	15,2%	8	7,7%	
	> 19%	20	20,2%	44	42,3%	
Her-2	Negativo	65	65,7%	52	49,5%	0,059
	++	12	12,1%	16	15,2%	
	+++	22	22,2%	37	35,2%	
p53	Positivo	8	11,3%	20	23,5%	0,047*
	Negativo	63	88,7%	65	76,5%	
Bcl-2	Positivo	49	71,0%	50	63,3%	0,319
	Negativo	20	29,0%	29	36,7%	
CK 5-6	Positivo	1	5,3%	4	11,1%	-
	Negativo	18	94,7%	32	88,9%	
CK19	Positivo	3	100,0%	5	100,0%	-
	Negativo	0	,0%	0	,0%	

El valor medio de Ki67 fue significativamente mayor en presencia del patrón comedo (18,9%) que cuando no estuvo presente esta característica (11,4%) ($p=0,001$). El valor medio de RE y RP fue mayor en ausencia de comedonecrosis, pero no se alcanzó significación estadística (**Tabla 52**). El $Ki67<14\%$ apareció en mayor medida cuando no hubo comedo asociado (68,9%) y el $Ki-67>19\%$ cuando sí lo hubo (50,8%) ($p=0,002$). El CDIS Her-2 negativo se asoció a la ausencia de comedonecrosis y los Her-2 positivos ++ y +++ cuando sí hubo presencia ($p<0,001$). La p53 negativa apareció en mayor medida en ausencia de tipo comedo (91,2%) ($p=0,039$) (**Tabla 53**).

Tabla 52: Patrón comedo y marcadores IHQ (variables cuantitativas)

	COMEDO	n	Mín	Máx	Media	Desv. típ.	p-valor
RE	No	47	,0	100,0	57,9	37,6	0,133
	Sí	59	,0	100,0	46,5	39,0	
RP	No	47	,0	100,0	59,0	39,2	0,114
	Sí	59	,0	100,0	46,8	39,4	
RA	No	3	,0	100,0	41,7	52,0	-
	Sí	6	,0	100,0	16,7	40,8	
Ki-67	No	45	,0	35,0	11,4	10,0	0,001*
	Sí	59	1,0	70,0	18,9	12,4	

Tabla 53: Patrón comedo y marcadores IHQ (variables cualitativas)

		COMEDO No		COMEDO Sí		p-valor
		n	%	n	%	
Ki-67	< 14%	31	68,9%	23	39,0%	0,002*
	14-19%	6	13,3%	6	10,2%	
	> 19%	8	17,8%	30	50,8%	
Her-2	Negativo	34	73,9%	18	30,5%	<0,001*
	++	4	8,7%	11	18,6%	
	+++	8	17,4%	30	50,8%	
p53	Positivo	3	8,8%	15	26,8%	0,039*
	Negativo	31	91,2%	41	73,2%	
Bcl-2	Positivo	21	63,6%	28	57,1%	0,557
	Negativo	12	36,4%	21	42,9%	
CK 5-6	Positivo	3	21,4%	0	,0%	-
	Negativo	11	78,6%	20	100,0%	
CK19	Positivo	2	100,0%	5	100,0%	-
	Negativo	0	,0%	0	,0%	

Con los márgenes estratificados, el Her-2 negativo apareció en mayor medida asociado a márgenes ≥ 2 mm, mientras que los Her-2 positivos ++ y +++ a márgenes < 2 mm ($p=0,003$). No presentaron asociación el resto de variables (Tablas 54 y 55).

Tabla 54: Márgenes y marcadores IHQ (variables cuantitativas)

	MÁRGENES	n	Mín	Máx	Media	Desv. típ.	p-valor
RE	< 2 mm	88	,0	100,0	60,7	36,8	0,896
	≥ 2 mm	127	,0	100,0	60,0	37,7	
RP	< 2 mm	88	,0	100,0	57,8	37,8	0,876
	≥ 2 mm	127	,0	100,0	56,9	38,7	
RA	< 2 mm	4	5,0	100,0	52,5	44,8	-
	≥ 2 mm	9	,0	100,0	15,6	34,3	
Ki-67	< 2 mm	86	,0	45,0	13,8	10,9	0,861
	≥ 2 mm	123	1,0	70,0	14,1	11,8	

Tabla 55: Márgenes y marcadores IHQ (variables cualitativas)

		< 2 mm		≥ 2 mm		p-valor
		n	%	n	%	
Ki-67	< 14%	46	53,5%	74	60,2%	0,262
	14-19%	14	16,3%	11	8,9%	
	> 19%	26	30,2%	38	30,9%	
Her-2	Negativo	38	44,2%	83	67,5%	0,003*
	++	16	18,6%	12	9,8%	
	+++	32	37,2%	28	22,8%	
p53	Positivo	10	14,7%	18	19,6%	0,424
	Negativo	58	85,3%	74	80,4%	
Bcl-2	Positivo	46	70,8%	56	65,1%	0,463
	Negativo	19	29,2%	30	34,9%	
CK 5-6	Positivo	3	14,3%	2	5,7%	-
	Negativo	18	85,7%	33	94,3%	
CK19	Positivo	3	100,0%	5	100,0%	-
	Negativo	0	,0%	0	,0%	

En el caso del grado, los valores medios de RE y de RP fueron significativamente mayores en los grados I y II (78 en ambos) que en el III (46,6) ($p < 0,001$) como se puede valorar en la **Tabla 56**. El valor medio de Ki-67 fue significativamente mayor en grado III (18,9%) que en los grados I y II (6,5% y 9,2% respectivamente) ($p < 0,001$). En la **Tabla 57** todos los resultados fueron estadísticamente significativos: el Ki67<14% apareció en mayor medida en el grado I y II, el Ki67 intermedio en el grado II y III, y el >19% en el grado III ($p < 0,001$); el Her-2 negativo apareció en mayor medida en el grado I y II, y

los Her-2 positivos ++ y +++ en el grado III ($p < 0,001$). La p53 negativa apareció mayoritariamente en grado I y II y la positiva en grado III ($p < 0,001$). La proteína bcl-2 negativa apareció sobre todo en el grado III y cuando fue positiva en el grado I y II ($p < 0,001$).

Tabla 56: Grado y marcadores IHQ (variables cuantitativas)

	GRADO	n	Mín	Máx	Media	Desv. típ.	p-valor
RE	I	44	,0	100,0	78,0	25,8	<0,001*
	II	51	,0	100,0	78,0	24,7	
	III	119	,0	100,0	46,6	39,4	
RP	I	44	,0	100,0	78,3	30,2	<0,001*
	II	51	,0	100,0	73,8	30,6	
	III	119	,0	100,0	42,9	37,5	
RA	I	2	,0	40,0	20,0	28,3	-
	II	3	25,0	100,0	68,3	38,8	
	III	8	,0	100,0	13,1	35,1	
Ki-67	I	43	,0	40,0	6,5	7,0	<0,001*
	II	49	1,0	35,0	9,2	8,4	
	III	116	1,0	70,0	18,9	11,5	

Tabla 57: Grado y marcadores IHQ (variables cualitativas)

		Grado I		Grado II		Grado III		p-valor
		n	%	n	%	n	%	
Ki-67	< 14%	38	88,4%	37	75,5%	44	37,9%	<0,001*
	14-19%	3	7,0%	6	12,2%	16	13,8%	
	> 19%	2	4,7%	6	12,2%	56	48,3%	
Her-2	Negativo	37	86,0%	40	81,6%	43	37,1%	<0,001*
	++	3	7,0%	3	6,1%	22	19,0%	
	+++	3	7,0%	6	12,2%	51	44,0%	
p53	Positivo	1	3,6%	0	,0%	27	26,7%	<0,001*
	Negativo	27	96,4%	31	100,0%	74	73,3%	
Bcl-2	Positivo	24	85,7%	28	93,3%	50	53,8%	<0,001*
	Negativo	4	14,3%	2	6,7%	43	46,2%	
CK 5-6	Positivo	2	15,4%	1	9,1%	2	6,3%	-
	Negativo	11	84,6%	10	90,9%	30	93,8%	
CK19	Positivo	0	,0%	2	100,0%	6	100,0%	-
	Negativo	0	,0%	0	,0%	0	,0%	

En cuanto a la relación de la IHQ con el tipo de cirugía, como se puede ver en las **Tablas 58 y 59**, el valor medio del RE y del RP fue significativamente mayor en la cirugía tumorectomía que en mastectomía ($p=0,001$ y $p=0,024$) y el valor medio de Ki-67 fue superior significativamente en mastectomía (16,6%) que en tumorectomía (12,6%) ($p=0,036$), pero se perdió esta significación cuando se estratificó. Hubo mayor proporción significativa de RE, RP y bcl-2 positivos cuando se realizó una tumorectomía (86%, 83,1% y 75,8%) que una mastectomía (70,5%, 70,5% y 54,2% respectivamente) ($p=0,006$, $p=0,031$ y $p=0,006$). No hubo relación del estado del Her-2 con el tipo de cirugía. Hubo mayor proporción significativa de p53 positiva en el grupo de mastectomía (27,3%) que en el de tumorectomía (10,8%) ($p=0,007$).

Tabla 58: Relación tipo de cirugía e IHQ (variables cuantitativas)

	CIRUGIA	n	Mín	Máx	Media	Desv. típica	p-valor
RE	Tumorectomía	136	,0	100,0	66,5	35,3	0,001*
	Mastectomía	78	,0	100,0	47,6	38,8	
RP	Tumorectomía	136	,0	100,0	45,2	39,6	0,024*
	Mastectomía	78	,0	100,0	32,2	37,0	
RA	Tumorectomía	7	5,0	100,0	50,0	39,2	-
	Mastectomía	6	,0	100,0	50,0	70,7	
Ki-67	Tumorectomía	131	,0	45,0	12,6	10,6	0,036*
	Mastectomía	77	1,0	70,0	16,6	12,9	

Tabla 59: Relación tipo de cirugía e IHQ (variables cualitativas)

		Tumorectomía		Mastectomía		p-valor
		n	%	n	%	
RE	< 1%	19	14,0%	23	29,5%	0,006*
	≥ 1%	117	86,0%	55	70,5%	
RP	< 1%	23	16,9%	23	29,5%	0,031*
	≥ 1%	113	83,1%	55	70,5%	
RA	< 1%	2	28,6%	5	83,3%	-
	≥ 1%	5	71,4%	1	16,7%	
Ki-67	< 14%	79	60,3%	41	53,2%	0,102
	14-19%	18	13,7%	6	7,8%	
	> 19%	34	26,0%	30	39,0%	
Her-2	Negativo	82	62,6%	39	50%	0,200
	++	16	12,2%	12	15,4%	
	+++	33	25,2%	27	34,6%	
p53	Positivo	10	10,8%	18	27,3%	0,007*
	Negativo	83	89,2%	48	72,7%	
bcl2	Positivo	69	75,8%	32	54,2%	0,006*
	Negativo	22	24,2%	27	45,8%	
CK 5-6	Positivo	3	10,0%	2	7,7%	-
	Negativo	27	90,0%	24	92,3%	
CK19	Positivo	5	100,0%	3	100,0%	-
	Negativo	0	0,0%	0	0,0%	

Se analizaron los marcadores IHQ en relación al riesgo de recaída local. En la **Tabla 60** se puede ver como sólo el marcador Her-2 positivo se asoció con riesgo de recaída: el Her-2 positivo con ++ tuvo una HR=4,5 y Her-2 +++ una HR=3 ($p=0,049$ y $p=0,081$ respectivamente, por lo que sólo el primero, es decir Her-2 ++, obtuvo significación estadística en este resultado). Ninguno de los índices Ki-67 (estratificados) fueron estadísticamente significativos, aunque los riesgos estaban aumentados (HR=1,536 y HR=2,075 para Ki-67 14-19% y >19% respectivamente), lo cual podría indicar una posible tendencia de riesgo de recaída en esas categorías.

Tabla 60: Relación de los marcadores IHQ independientes con el riesgo de recaída

		HR	IC 95%	p-valor
RE	< 1%	1		
	≥ 1%	1,141	(0,255-5,098)	0,863
RP	< 1%	1		
	≥ 1%	0,818	(0,228-2,931)	0,758
RA	< 1%			
	≥ 1%	-	-	-
Ki-67	< 14%	1		
	14-19%	1,536	(0,31-7,612)	0,599
	> 19%	2,075	(0,633-6,798)	0,228
Her-2	Negativo	1		
	++	4,508	(1,009-20,139)	0,049*
	+++	3,086	(0,871-10,936)	0,081
p53	Positivo	1		
	Negativo	0,436	(0,088-2,161)	0,309
Bcl-2	Positivo	1		
	Negativo	0,866	(0,175-4,292)	0,860
CK 5-6	Positivo			
	Negativo	-	-	-
CK19	Positivo			
	Negativo	-	-	-

5.4 BLOQUE 3: ANÁLISIS DE LAS VARIABLES CLÍNICAS Y ANATOMOPATOLÓGICAS

Se ha tratado de definir el papel de las variables clínicas y anatomopatológicas en el riesgo de recaída. No hubo diferencias en riesgo de recaída con ninguna de las variables relacionadas con los antecedentes personales o ginecobstetricias, salvo por la duración del tiempo de ingesta de ACH: por cada año de toma de ACH, el riesgo de recaída aumentó un 53,3% ($p=0,003$) (Tablas 61 y 62). Sin alcanzar significación estadística, se puede observar que a mayor paridad disminuye el riesgo de recaída un 23,5%.

Tabla 61: Riesgo de recaída en función de antecedentes de la paciente (1)

		HR	IC95%	p-valor
Edad		0,995	(0,946-1,047)	0,852
Edad	< 45 años	1		
	45-55 años	0,939	(0,182-4,838)	0,940
	> 55 años	1,038	(0,216-4,997)	0,963
IMC		1,052	(0,958-1,155)	0,290
Menarquia		1,045	(0,733-1,488)	0,809
Paridad		0,765	(0,504-1,161)	0,208
Edad parto primer hijo		1,011	(0,869-1,177)	0,885
Duración lactancia (meses)		0,983	(0,889-1,087)	0,740
Duración ACH (años)		1,533	(1,152-2,041)	0,003*
Edad inicio menopausia		1,074	(0,931-1,239)	0,330
Duración THM (años)		0,941	(0,523-1,694)	0,839

Tabla 62: Riesgo de recaída en función de antecedentes de la paciente (2)

		HR	IC95%	p-valor
HTA + 2A	No	1		
	Sí	0,409	(0,053-3,125)	0,389
Hábito tabáquico	No	1		
	Sí	1,276	(0,393-4,145)	0,685
Paridad	No	1		
	Sí	0,319	(0,1-1,017)	0,053
Número de hijos	1o2	1		
	≥3	1,187	(0,344-4,099)	0,787
Lactancia materna	No	1		
	Sí	0,679	(0,228-2,026)	0,487
ACH	No	1		
	Sí	1,519	(0,458-5,046)	0,495
Menopausia	No	1		
	Sí	2,662	(0,59-12,011)	0,203
THM	No	1		
	Sí	1,012	(0,222-4,62)	0,988

En cuanto al motivo de consulta tampoco hubo diferencias en recaída (**Tabla 63**).

Tabla 63: Riesgo de recaída en función del motivo de consulta/procedencia de la paciente

		HR	IC95%	p-valor
Cribado	No	1		
	Sí	1,550	(0,426-5,631)	0,506
Seguimiento patología previa	No	1		
	Sí	1,561	(0,481-5,067)	0,459
Nódulo	No	1		
	Sí	0,384	(0,05-2,952)	0,358
Procedencia extraclínica	No	1		
	Sí	0,515	(0,067-3,935)	0,522

Si valoramos las variables relacionadas con el análisis anatomopatológico del tumor no hubo ninguna diferencia en recaída entre estar presente o ausente dicha característica, como puede verse en la **Tabla 64**.

Tabla 64: Riesgo de recaída en función de las características AP del CDIS (1)

		HR	IC95%	p-valor
Sólido	No	1		
	Sí	0,719	(0,09-5,75)	0,756
Papilar	No	1		
	Sí	1,945	(0,486-7,775)	0,347
Comedo	No	1		
	Sí	2,154	(0,539-8,611)	0,278
Cribiforme	No	1		
	Sí	0,654	(1,136-3,15)	0,597
Grado	I	1		
	II	1,805	(0,431-7,552)	0,419
	III	1,136	(0,284-4,543)	0,857
MCCF	No	1		
	Sí	2,624	(0,587-11,725)	0,207
Necrosis	No	1		
	Sí	1,490	(0,459-4,837)	0,507
Lateralidad mama	Izquierda	1		
	Derecha	1,010	(0,338-3,013)	0,986
Cancerización lobulillar	No	1		
	Sí	1,283	(0,445-3,698)	0,644
Cancerización adenosis	No	1		
	Sí	2,239	(0,293-17,107)	0,437

Tampoco un mayor tamaño del CDIS o un margen subóptimo se relacionó con un mayor índice de recaída (**Tabla 65**), existiendo sin embargo una tendencia a mayor riesgo con margen ≥ 2 mm.

Tabla 65: Riesgo de recaída en función de las características AP del CDIS (2)

		HR	IC95%	p-valor
Tamaño	≤ 20 mm	1		
	> 20 mm	0,397	(0,109-1,441)	0,160
Tamaño (mm)		0,992	(0,964-1,022)	0,610
Márgenes	< 2 mm	1		
	≥ 2 mm	2,593	(0,869-7,736)	0,088
Márgenes (mm)		1,001	(1-1,002)	0,190

Tampoco hubo diferencias en recaída entre tener o no asociada una lesión benigna/de riesgo al CDIS en el análisis de la pieza (**Tabla 66**).

Tabla 66: Riesgo de recaída y lesión benigna/de riesgo asociadas al CDIS

		HR	IC95%	p-valor
Lesión asociada	No	1		
	Sí	2,870	(0,642-12,823)	0,167
- Hiperplasia ductal	No	1		
	Sí	0,570	(0,123-2,637)	0,472
- HDA	No	1		
	Sí	1,485	(0,394-5,597)	0,559
- Adenosis esclerosante	No	1		
	Sí	0,703	(0,206-2,402)	0,574
- lesión células columnares sin atipia	No	1		
	Sí	0,957	(0,123-7,474)	0,967

En la **Tabla 67** se valora la relación de las pruebas radiológicas de imagen y sus tamaños estimados con el riesgo de recaída, sin existir datos estadísticamente significativos.

Tabla 67: Relación recaída-pruebas radiológicas

		HR	IC95%	p-valor
Mamografía (MCCF)	No	1		
	Sí	1,231	(0,343-4,412)	0,750
Tamaño mamográfico (mm)		0,993	(0,945-1,043)	0,774
Ecografía	No	1		
	Sí	0,501	(0,138-1,821)	0,294
Tamaño ecográfico (mm)		0,983	(0,913-1,058)	0,642
RM	No	1		
	Sí	0,631	(0,193-2,068)	0,447
Tamaño RM (mm)		0,978	(0,91-1,051)	0,549
Localización multifocal	No	1		
	Sí	0,951	(0,124-7,267)	0,961

A la exploración física, ninguna de las características (ser palpable o presentar un CDIS con secreción asociada) ha resultado tener mayor riesgo de recaída estadísticamente significativo (**Tabla 68**), aunque la HR en secreción fue de 1,343.

Tabla 68: Relación recaída-exploración física

		HR	IC95%	p-valor
Palpable	No	1		
	Si	0,336	(0,044-2,567)	0,293
Secreción	No	1		
	Si	1,343	(0,176-10,267)	0,776



5.5 BLOQUE 4: ANÁLISIS MULTIVARIANTE. ASOCIACIONES Y CORRELACIÓN DE DATOS.

5.5.1 Análisis multivariante

Se ha podido ajustar un modelo multivariante de manera correcta (**Tabla 69**). Los factores que explican la recaída fueron tomar TH con TMX y el perfil IHQ. La edad y paridad actuaron como variables de ajuste confusoras. Tomar TH con TMX redujo la posibilidad de recaídas un 77% ($p=0,031$). Presentar un perfil IHQ Luminal B incrementó la posibilidad de recaída 6,9 veces, respecto a presentar el perfil Luminal A de manera estadísticamente significativa ($p=0,022$). Estos resultados se observaron para cualquier edad y cualquier paridad (**Tabla 70**).

Tabla 69: Indicadores del modelo multivariante

n	n recaídas	Chi2	p-valor
122	12	13,7	0,017

Tabla 70: Modelo multivariante

		HR	IC95%	p-valor
Edad		0,975	(0,924-1,028)	0,353
Paridad	No	1		
	Sí	0,313	(0,085-1,147)	0,079
TMX	No	1		
	Sí	0,229	(0,060-0,874)	0,031*
Perfil IHQ	Luminal A	1		
	Luminal B	6,959	(1,317-36,763)	0,022*
	Her2 puro/TN	2,716	(0,334-22,026)	0,349

5.5.2 Correlación de los biomarcadores en la biopsia con los de la pieza.

Se ha aplicado el coeficiente de correlación Rho de Spearman entre los marcadores IHQ de la biopsia y la pieza (variables cuantitativas). Existió una correlación significativa y positiva entre la biopsia y la pieza en el RE (coeficiente de correlación o CoC=0,676) (**Tabla 71**), el RP (CoC=0,860) (**Tabla 72**) y el Ki-67 (CoC=0,604) (**Tabla 73**), no pudiendo calcularse en el RA por falta de casos (**Tabla 74**).

Tabla 71: Correlación del estado del RE en biopsia y pieza

		Biopsia RE	
Rho de Spearman	Biopsia RE	Coeficiente de correlación	1,000
		Sig. (bilateral)	.
		N	42
	Pieza RE	Coeficiente de correlación	,676**
		Sig. (bilateral)	,000
		N	33

Tabla 72: Correlación del estado del RP en biopsia y pieza

		Biopsia RP	
Rho de Spearman	Biopsia RP	Coeficiente de correlación	1,000
		Sig. (bilateral)	.
		N	42
	Pieza RP	Coeficiente de correlación	,860**
		Sig. (bilateral)	,000
		N	33

Tabla 73: Correlación del estado del Ki-67 en biopsia y pieza

		Biopsia Ki-67	
Rho de Spearman	Biopsia Ki-67	Coeficiente de correlación	1,000
		Sig. (bilateral)	.
		N	36
	Pieza Ki-67	Coeficiente de correlación	,604**
		Sig. (bilateral)	,001
		N	26

Tabla 74: Correlación del estado del RA en biopsia y pieza

		Biopsia RA	
Rho de Spearman	Biopsia RA	Coeficiente de correlación	1,000
		Sig. (bilateral)	.
		N	3
	Pieza RA	Coeficiente de correlación	.
		Sig. (bilateral)	.
		N	1

5.5.3 Grado de concordancia entre tamaño tumoral patológico y radiológico.

Se ha aplicado el coeficiente de correlación intraclase (CCI) para el tamaño estimado por la diferentes pruebas de imagen y el tamaño patológico informado en el análisis de la pieza. Se ha detectado para mamografía (CCI de 0,446) y RM (CCI de 0,474) una concordancia significativa entre ambos tamaños ($p=0,003$ y $p=0,035$ respectivamente), no así para la ecografía (**Tabla 75**).

Tabla 75: Correlación entre tamaño estimado del CDIS por imagen y patológico

Tamaño patológico en	n	CCI	IC 95%	p-valor
Mamografía	87	0,446	(0,152; 0,638)	0,003*
Ecografía	54	0,270	(-0,258; 0,576)	0,128
RM	34	0,474	(-0,053; 0,737)	0,035*

5.5.4 Asociaciones entre marcadores IHQ cuantitativos entre sí.

Hubo correlación positiva ($r=0,539$) y significativa ($p<0,001$) entre el RE y el RP, correlación negativa ($r=-0,293$) y significativa ($p<0,001$) entre el RE y el índice de proliferación Ki-67, correlación negativa ($r=-0,367$) y significativa ($p<0,001$) entre el RP y el Ki-67. No se ha demostrado correlación entre el RE o el RP con el RA ni tampoco con el Ki-67 (**Tabla 76**).

Tabla 76: Correlaciones entre marcadores IHQ

		RE	RP	Ki-67	RA
RE	Correlación de Pearson	1	,539**	-,340**	,360
	Sig. (bilateral)		,000	,000	,227
	N	195	194	160	13
RP	Correlación de Pearson	,539**	1	-,302**	,089
	Sig. (bilateral)	,000		,000	,772
	N	194	196	161	13
Ki-67	Correlación de Pearson	-,340**	-,302**	1	-,412
	Sig. (bilateral)	,000	,000		,162
	N	160	161	162	13
RA	Correlación de Pearson	,360	,089	-,412	1
	Sig. (bilateral)	,227	,772	,162	
	N	13	13	13	13

5.6. BLOQUE 5: VALORACIÓN DE LOS TRATAMIENTOS EN EL CDIS

5.6.1 Análisis del tipo de cirugía (tumorectomía-mastectomía).

Se compararon los tipos de cirugía con las variables cualitativas relacionadas con los antecedentes personales de las pacientes. Hubo mayor proporción significativa de paridad “ ≥ 3 hijos” en la CC (44,6%) mientras que la paridad de “1 ó 2 hijos” predominó cuando se realizó mastectomía (74,6%) ($p=0,013$). Hay mayor número de pacientes menopáusicas en el grupo de tumorectomía que en el de mastectomía, siendo el resultado también estadísticamente significativo ($n=96$ versus $n=41$ respectivamente, $p=0,030$). Tomar THM también parece haberse relacionado con mayor probabilidad de haberse realizado una tumorectomía (valor en el límite de la significación, $p=0,055$). Los datos se pueden ver en la **Tabla 77** (se muestran sólo las variables donde se ha podido aplicar el test estadístico).

Tabla 77: Comparación tipo de cirugía-antecedentes personales (variables cualitativas)

		Tumorectomía		Mastectomía		p-valor
		n	%	n	%	
Edad	< 45 años	20	14,0%	17	21,5%	0,261
	45-55 años	52	36,4%	30	38,0%	
	> 55 años	71	49,7%	32	40,5%	
HTA + 2A	No	124	86,7%	68	86,1%	0,894
	Sí	19	13,3%	11	13,9%	
Tabaco	No	96	69,1%	53	71,6%	0,233
	Sí	38	27,3%	15	20,3%	
Paridad	No	18	12,9%	15	20,3%	0,160
	Sí	121	87,1%	59	79,7%	
Nº hijos	1 o 2	67	55,4%	44	74,6%	0,013*
	≥ 3	54	44,6%	15	25,4%	
Lactancia materna	No	42	30,7%	25	34,7%	0,550
	Sí	95	69,3%	47	65,3%	
ACH	No	92	71,3%	44	68,8%	0,713
	Sí	37	28,7%	20	31,3%	
Menopausia	No	42	30,4%	34	45,3%	0,030*
	Sí	96	69,6%	41	54,7%	
THM	No	115	85,2%	66	94,3%	0,055
	Sí	20	14,8%	4	5,7%	

Cuando se trata de las variables cuantitativas relacionadas con los antecedentes personales, el IMC medio fue significativamente superior en el grupo de tumorectomía

(27,8) que en el de mastectomía (25,7) ($p=0,019$). El haber tenido hijos también estuvo relacionado con mayor probabilidad de realizar una tumorectomía, siendo la paridad media en ese caso de 2,2 hijos y cuando la cirugía fue una mastectomía de 1,8 hijos ($p=0,035$) como se puede ver en la **Tabla 78**. Sin estratificar, la variable edad tampoco se relacionó con mayor probabilidad de realización de una tumorectomía o una mastectomía.

Tabla 78: Comparación tipo de cirugía-antecedentes personales (variables cuantitativas)

	CIRUGÍA	n	Mín	Máx	Media	Desv. típica	p-valor
Edad	Tumorectomía	143	34,0	82,0	55,9	10,7	0,328
	Mastectomía	79	31,0	86,0	54,2	13,3	
IMC	Tumorectomía	125	18,4	49,3	27,8	5,6	0,019*
	Mastectomía	58	18,1	43,7	25,7	5,1	
Menarquia	Tumorectomía	138	9,0	17,0	12,4	1,5	0,444
	Mastectomía	71	9,0	16,0	12,3	1,6	
Paridad	Tumorectomía	139	0,0	7,0	2,2	1,3	0,035*
	Mastectomía	74	0,0	8,0	1,8	1,4	
Edad primer hijo	Tumorectomía	117	16,0	41,0	25,2	4,8	0,617
	Mastectomía	55	17,0	36,0	25,6	4,4	
Lactancia (meses)	Tumorectomía	92	0,0	46,0	8,9	8,0	0,763
	Mastectomía	46	1,0	27,0	8,5	7,3	
ACH (años)	Tumorectomía	36	1,0	11,0	3,6	2,7	0,224
	Mastectomía	19	1,0	10,0	2,6	2,5	
Edad Menopausia	Tumorectomía	90	33,0	58,0	48,1	4,7	0,453
	Mastectomía	40	29,0	58,0	48,8	5,2	
THM (años)	Tumorectomía	20	0,0	10,0	3,2	2,7	0,327
	Mastectomía	4	1,0	2,0	1,5	0,6	

Se relacionó el motivo de consulta o procedencia de la paciente con el tipo de cirugía (**Tabla 79**). Hubo una mayor proporción de mujeres con diagnóstico en el cribado entre las que se han realizado tumorectomía (69,8%) que en las mastectomizadas (57%), resultado en el límite de la significación estadística ($p=0,056$).

Tabla 79: Relación motivo de consulta/procedencia de la paciente-tipo de cirugía

		Tumorectomía		Mastectomía		p-valor
		n	%	n	%	
Cribado	No	42	30,2%	34	43,0%	0,056
	Sí	94	78,3%	45	57,0%	
Seguimiento patología previa	No	106	76,3%	65	82,3%	0,299
	Sí	33	23,7%	14	17,7%	
Nódulo	No	118	84,9%	62	78,5%	0,230
	Sí	21	15,1%	17	21,5%	
Dolor	No	137	98,6%	76	96,2%	-
	Sí	2	1,4%	3	3,8%	
Procedencia extraclínica	No	126	89,4%	64	82,1%	0,126
	Sí	15	10,6%	14	17,9%	

Hubo mayor proporción significativa de exploración palpable cuando se realizó una mastectomía (26,9%) que cuando fue una tumorectomía (15,4%) ($p=0,038$) (Tabla 80). También cuando hubo secreción como signo clínico fue más probable significativamente realizar una mastectomía (12,7%) que una tumorectomía (4,2%) ($p=0,020$).

Tabla 80: Relación entre la exploración física y el tipo de cirugía

		Tumorectomía		Mastectomía		p-valor
		n	%	n	%	
Palpable	No	121	84,6%	57	73,1%	0,038*
	Sí	22	15,4%	21	26,9%	
Secreción	No	137	95,8%	69	87,3%	0,020*
	Sí	6	4,2%	10	12,7%	
Lesión piel	No	142	99,3%	73	92,4%	-
	Sí	1	0,7%	6	7,6%	

No hubo diferencias en cuanto a las pruebas de imagen realizadas previamente y el tipo de cirugía, y sí hubo mayor proporción significativa de localización multifocal en el grupo de mastectomía (60%) que en el de tumorectomía (8,5%) ($p<0,001$) (Tabla 81).

Tabla 81: Relación entre las pruebas de imagen y el tipo de cirugía

		Tumorectomía		Mastectomía		p-valor
		n	%	n	%	
Mamografía	No	0	0,0%	0	0,0%	-
	Sí	143	100,0%	79	100,0%	
MCCF en mamografía	No	32	22,9%	12	15,6%	0,202
	Sí	108	77,1%	65	84,4%	
Ecografía	No	17	14,3%	7	11,3%	0,573
	Sí	102	85,7%	55	88,7%	
RM	No	42	40,0%	17	29,3%	0,174
	Sí	63	60,0%	41	70,7%	
Localización multifocal	No	118	91,5%	26	40,0%	<0,001*
	Sí	11	8,5%	39	60,0%	

El tamaño medio estimado por mamografía, ecografía y RM fue significativamente superior en el grupo mastectomía (52,7 mm, 25,1 mm y 41 mm respectivamente) que en tumorectomía (23,7 mm, 10,6 mm y 18 mm respectivamente) ($p < 0,001$, $p < 0,001$ y $p = 0,005$ respectivamente) (**Tabla 82**).

Tabla 82: Tamaños estimados por las diferentes pruebas de imagen y tipo de cirugía

CIRUGIA		n	Mín	Máx	Media	Desv. típica	p-valor
Mamografía (mm)	Tumorectomía	100	3,0	70,0	23,7	14,9	<0,001*
	Mastectomía	57	0,0	110,0	52,7	25,4	
Ecografía (mm)	Tumorectomía	71	0,0	49,0	10,6	11,8	<0,001*
	Mastectomía	36	0,0	75,0	25,1	23,4	
RM (mm)	Tumorectomía	40	0,0	80	18	19	0,005*
	Mastectomía	22	0,0	110	41	32	

En cuanto a las cirugías asociadas (**Tabla 83**), evidentemente hubo mayor proporción significativa de reconstrucción en el grupo de mastectomía (67,1%) que en el de tumorectomía (0%) ($p < 0,001$). La proporción de axila sin valorar fue significativamente mayor en tumorectomía que en mastectomía (89,5% vs 50,6%), mientras que GC y vaciamiento axilar juntos predominaron más en el grupo de mastectomía que en el de tumorectomía (49,3% vs 10,5% respectivamente) ($p < 0,001$). También, como es lógico hubo mayor proporción significativa de cirugía de rescate en tumorectomía (27,5%) que en mastectomía (0%) ($p < 0,001$) y mayor proporción significativa de ampliación

requerida en tumorectomía (46,3%) que en mastectomía (7,6%) ($p < 0,001$).

Tabla 83: Relación de las cirugías asociadas y la cirugía principal

		Tumorectomía		Mastectomía		p-valor
		n	%	n	%	
Reconstrucción mamaria	No	143	100%	26	32,9%	<0,001*
	Sí	0	0%	53	67,1%	
Estado axilar	Sin valorar	128	89,5%	40	50,6%	<0,001*
	GC	13	9,1%	22	27,8%	
	LA	2	1,4%	17	21,5%	
Cirugía rescate	No	103	72,5%	78	100,0%	<0,001*
	Sí	39	27,5%	0	0,0%	
Cirugía ampliación	No	65	53,7%	73	92,4%	<0,001*
	Sí	56	46,3%	6	7,6%	

Ninguna de las posibles cirugías asociadas a la principal (reconstrucción mamaria, valoración o no del estado axilar, realización de una ampliación o de una cirugía de rescate) tuvo influencia en el riesgo de recaída como muestra la **Tabla 84**, no obteniéndose resultados estadísticamente significativos en ninguna de las variables expuestas. Se observa que en los casos en que se realizó vaciamiento axilar se concentra mayor riesgo de recaída local (entre 3-4 veces), aunque no se exprese con significación estadística.

Tabla 84: Cirugías asociadas a la cirugía principal y riesgo de recaída

		HR	IC95%	p-valor
Reconstrucción	No	1		
	Sí	1,044	(0,291-3,741)	0,948
Estado axilar	Sin valorar	1		
	GC	1,214	(0,158-9,337)	0,852
	Vaciamiento axilar	4,862	(0,632-37,391)	0,129
Vaciamiento axilar	No	1		
	Sí	3,709	(0,232-59,304)	0,354
Ampliación	No	1		
	Sí	1,034	(0,116-9,251)	0,976
Cirugía de rescate	No	1		
	Sí	0,690	(0,192-2,475)	0,569

Hubo mayor proporción significativa de recaídas en la cirugía tipo tumorectomía (n=17, un 12%) que en la mastectomía (n=3, un 3,8%) (p=0,045) como se puede ver en la **Tabla 85 y Figura 50**.

Tabla 85: Relación tipo de cirugía y recaída

		Tumorectomía		Mastectomía		
		n	%	n	%	p-valor
Recaída	No	125	88,0%	75	96,2%	0,045*
	Si	17	12,0%	3	3,8%	
Tipo de recaída	In situ	6	35,3%	0	0,0%	-
	Infiltrante	11	64,7%	3	100,0%	

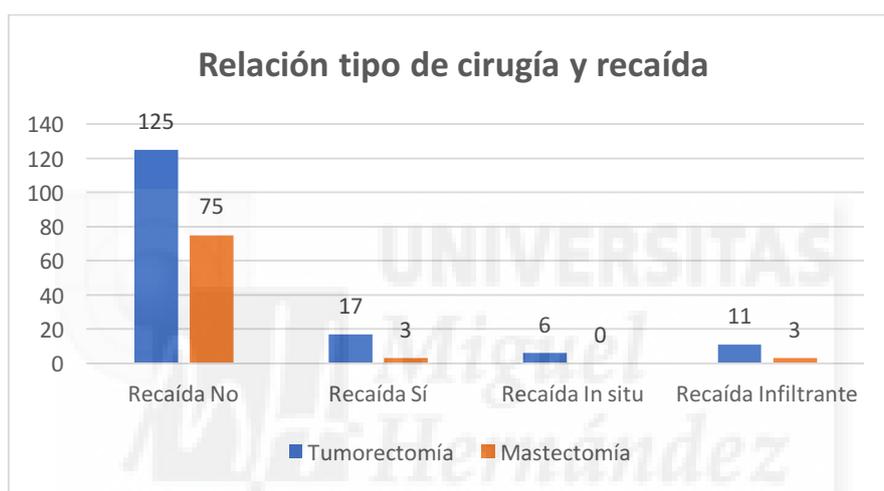


Figura 50: Relación tipo de cirugía y recaída

En la **Tabla 86** se observa que ninguno de los patrones arquitecturales del CDIS resultó asociado al tipo de cirugía (se muestran sólo las variables donde se ha podido aplicar el test estadístico). El grado I y II juntos predominaron más en tumorectomía que en mastectomía (54,3% vs 27,9% respectivamente), mientras que grado III predominó más en mastectomía que en el grupo de tumorectomía (72,2% vs 45,8%) siendo el resultado estadísticamente significativo (p=0,001). Hubo mayor proporción significativa de cancerización lobulillar y necrosis presentes en el grupo de mastectomizadas (52,6% y 74,7%) que en tumorectomía (35,9% y 60%) (p=0,017 y p=0,028 respectivamente).

Tabla 86: Asociación tipo de cirugía con características AP del tumor (1)

		Tumorectomía		Mastectomía		p-valor
		n	%	n	%	
Sólido	No	54	85,7%	39	83,0%	0,695
	Sí	9	14,3%	8	17,0%	
Papilar	No	48	76,2%	38	80,9%	0,558
	Sí	15	23,8%	9	19,1%	
Comedo	No	32	50,8%	16	34,0%	0,080
	Sí	31	49,2%	31	66,0%	
Cribiforme	No	46	71,9%	37	78,7%	0,412
	Sí	18	28,1%	10	21,3%	
Grado	I	37	26,1%	10	12,7%	0,001*
	II	40	28,2%	12	15,2%	
	III	65	45,8%	57	72,2%	
MCCF	No	39	28,1%	17	21,5%	0,288
	Sí	100	71,9%	62	78,5%	
Necrosis	No	56	40,0%	20	25,3%	0,028*
	Sí	84	60,0%	59	74,7%	
Cancerización lobulillar	No	91	64,1%	37	47,4%	0,017*
	Sí	51	35,9%	41	52,6%	

El tamaño y margen medio del tumor fue significativamente superior en el grupo de cirugía tipo mastectomía (42,8 mm y 8,5 mm respectivamente) que en la tumorectomía (23,4 mm y 2,2 mm respectivamente) ($p < 0,001$ y $p = 0,001$) (Tabla 87). Si estratificamos las variables, hay más probabilidades de realizar una mastectomía cuando el CDIS fue > 20 mm y también de obtener un margen ≥ 2 mm cuando no se ha realizado una CC ($p < 0,001$) (Tabla 88).

Tabla 87: Asociación tipo de cirugía con características AP del tumor (2)

CIRUGÍA		n	Mín	Máx	Media	Desv. típica	p-valor
Tamaño (mm)	Tumorectomía	139	2,0	130,0	23,4	21,4	$< 0,001^*$
	Mastectomía	77	4,0	130,0	42,8	27,6	
Márgenes (mm)	Tumorectomía	99	,0	15,0	2,2	3,7	0,001*
	Mastectomía	31	,0	40,0	8,5	9,1	

Tabla 88: Asociación tipo de cirugía con características AP del tumor (3)

		Tumorectomía		Mastectomía		p-valor
		n	%	n	%	
tamaño	≤ 20 mm	83	59,7%	24	31,2%	<0,001*
	> 20 mm	56	40,3%	53	68,8%	
márgenes	< 2 mm	78	54,5%	13	16,5%	<0,001*
	≥ 2 mm	65	45,5%	66	83,5%	

En la **Tabla 89** se puede ver la relación de las lesiones benignas o de riesgo asociadas al CDIS y el tipo de cirugía. No llegó a ser significativa, pero hay tendencia a una mayor proporción de adenosis esclerosante en las pacientes tumorectomizadas (42%) que en las mastectomizadas (26,5%) (p=0,066).

Tabla 89: Lesión benigna/premaligna asociada y tipo de cirugía

		Tumorectomía		Mastectomía		p-valor
		n	%	n	%	
LESIÓN ASOCIADA	No	42	29,4%	29	37,2%	0,235
	Sí	101	70,6%	49	62,8%	
- Hiperplasia ductal	No	71	71,0%	32	65,3%	0,480
	Sí	29	29,0%	17	34,7%	
- HDA	No	77	77,0%	39	79,6%	0,720
	Sí	23	23,0%	10	20,4%	
- Adenosis esclerosante	No	58	58,0%	36	73,5%	0,066
	Sí	42	42,0%	13	26,5%	
- Lesión células columnares sin atipia	No	87	87,0%	43	87,8%	0,897
	Sí	13	13,0%	6	12,2%	
- Fibrosis	No	32	32,0%	16	32,7%	0,936
	Sí	68	68,0%	33	67,3%	

No hubo diferencias en la probabilidad de éxitos entre las pacientes sometidas a una tumorectomía (8,5%) y a una mastectomía (10,3%) (p=0,607) (**Tabla 90**).

Tabla 90: Seguimiento y tipo de cirugía

		Tumorectomía		Mastectomía		p-valor
		n	%	n	%	
Metástasis	No	133	94,3%	75	96,2%	-
	Sí	8	5,7%	3	3,8%	
Éxito	No	130	91,5%	70	89,7%	0,656
	Sí	12	8,5%	8	10,3%	
Causa éxito	Enfermedad	7	58,3%	1	12,5%	-
	Otra	5	41,7%	7	87,5%	

5.6.2 Análisis de los tratamientos adyuvantes

Si comparamos la probabilidad que existe de recibir tratamiento adyuvante tras una CC o una mastectomía, se puede observar en la **Tabla 91** que la probabilidad de recibir RT es mayor significativamente en el grupo de tumorectomía (14,8%, n=21) que en el de mastectomía (1,3%, n=1) ($p=0,001$). Del mismo modo, se observa que la probabilidad de recibir pauta de TH es mayor, de manera estadísticamente significativa, tras una tumorectomía (72,9%) que tras una mastectomía (57%) ($p=0,016$).

Tabla 91: Comparación de los tipos de cirugía con los tratamientos adyuvantes

		Tumorectomía		Mastectomía		p-valor
		n	%	n	%	
Tratamientos adyuvantes	RT+TH	19	13,6%	1	1,3%	-
	RT	2	1,4%	0	0,0%	
	TH	91	65,0%	49	62,0%	
	Ninguno	28	20,0%	29	36,7%	
RT	No	121	85,2%	78	98,7%	0,001*
	Sí	21	14,8%	1	1,3%	
TMX	No	38	27,1%	34	43,0%	0,016*
	Sí	102	72,9%	45	57,0%	
Inhibidor de aromatasa	No	124	88,6%	72	91,1%	0,552
	Sí	16	11,4%	7	8,9%	

Se ha valorado la relación entre la administración de RT y las variables clásicas asociadas a recaída en el CDIS. Como se puede ver en la **Tabla 92**: tanto el tamaño del CDIS > 20 mm como los márgenes < 2 mm se asociaron de manera estadísticamente significativa con la administración de RT adyuvante ($p=0,012$ y $p=0,020$).

respectivamente). No hubo asociación entre las variables edad, CDIS tipo comedo o grado y la probabilidad de administrar RT.

Tabla 92: Relación entre las variables pronósticas del CDIS y la RT

		RT No		RT Sí		p-valor
		n	%	n	%	
Edad	< 45 años	35	17,5%	1	4,5%	0,117
	45-55 años	70	35,0%	12	54,5%	
	> 55 años	95	47,5%	9	40,9%	
Tamaño	≤ 20 mm	102	52,6%	5	23,8%	0,012*
	> 20 mm	92	47,4%	16	76,2%	
Comedo	No	24	48,0%	3	50,0%	0,503
	Sí	26	52,0%	3	50,0%	
Márgenes	< 2 mm	76	38,0%	14	63,6%	0,020*
	≥ 2 mm	124	62,0%	8	36,4%	
Grado	Grado I	28	26,9%	3	16,7%	0,557
	Grado II	31	29,8%	5	27,8%	
	Grado III	45	43,3%	10	55,6%	

Ninguna de las variables independientes de la IHQ tuvo relación con la administración o no de la RT (se muestran todas las variables en las **Tablas 93 y 94**).

Tabla 93: Relación IHQ con RT (variables cuantitativas)

		n	Mín	Máx	Media	Desv. típica	p-valor
RE	RT no	193	,0	100,0	60,8	36,9	0,555
	RT sí	21	,0	100,0	55,8	41,2	
RP	RT no	193	,0	100,0	58,2	38,3	0,204
	RT Sí	21	,0	100,0	47,0	36,7	
RA	RT no	12	,0	100,0	27,1	41,8	-
	RT Sí	1	25,0	25,0	25,0	-	
Ki-67	RT no	188	,0	70,0	14,1	11,4	0,750
	RT Sí	20	2,0	45,0	13,2	11,9	

Tabla 94: Relación IHQ con RT (variables cualitativas)

		RT NO		RT SI		p-valor
		n	%	n	%	
Ki-67	< 14%	108	90,0%	12	10,0%	0,580
	14-19%	24	96,0%	1	4,0%	
	> 19%	56	88,9%	7	11,1%	
Her-2	Negativo	113	93,4%	8	6,6%	0,189
	++	24	88,9%	3	11,1%	
	+++	51	85,0%	9	15,0%	
p53	Positivo	24	85,7%	4	14,3%	-
	Negativo	121	92,4%	10	7,6%	
Bcl-2	Positivo	93	92,1%	8	7,9%	-
	Negativo	43	87,8%	6	12,2%	
CK 5-6	Positivo	5	100,0%	0	,0%	-
	Negativo	46	90,2%	5	9,8%	
CK19	Positivo	7	87,5%	1	12,5%	-
	Negativo	0	,0%	0	,0%	

Sólo cuando se agruparon los perfiles IHQ se pudo aplicar el test estadístico, sin obtener significación entre el perfil IHQ Luminal A, B o el Her-2/TN y la administración o no de RT (Tabla 95).

Tabla 95: Relación del perfil IHQ y la RT

		RT No		RT Si		p-valor
		n	%	n	%	
BIO	Luminal A	48	50,5%	6	35,3%	0,152
	Luminal B	39	41,1%	7	41,2%	
	Her-2/TN	8	8,4%	4	23,5%	

También se ha relacionado el TH adyuvante con la IHQ y, como se observa en la **Tabla 96**, su administración sí se relaciona con mayor probabilidad si los RH del CDIS son positivos.

Tabla 96: Relación de los RH de la IHQ y la TH

		HT No		HT Si		p-valor
		n	%	n	%	
RE	< 1%	29	52,7%	13	8,3%	<0,001*
	≥ 1%	26	47,3%	143	91,7%	
RP	< 1%	29	52,7%	17	10,9%	<0,001*
	≥ 1%	26	47,3%	139	89,1%	
RA	< 1%	2	100,0%	5	45,5%	-
	≥ 1%	0	,0%	6	54,5%	

Cuando cruzamos la variable tratamiento adyuvante con la variable respuesta (recaída), vemos que sólo la TH con TMX fue factor protector para recaídas, disminuyendo la probabilidad de recaída casi en un 70% (HR 0,322) (**Tabla 97**). Aunque la $p=0,05$, este resultado está muy cercano a lo que sería una significación estadística definitiva.

Tabla 97: Relación de los tratamientos adyuvantes con el riesgo de recaída

		HR	IC95%	p-valor
RT	No	1		
	Sí	0,381	(0,05-2,909)	0,352
TH (TMX)	No	1		
	Sí	0,322	(0,104-0,998)	0,050*
TH (IA)	No	1		
	Sí	0,727	(0,094-5,634)	0,761

5.6.3 Análisis de las recaídas. Análisis de supervivencia.

En una visión global (**Tabla 98**), incluyendo a todas las pacientes y teniendo en cuenta el tipo de recaída, se muestra en la siguiente tabla la relación del tipo de cirugía con las recaídas y el intervalo de tiempo hasta la misma. En total fueron 20 recaídas, 6 de nuevo a CDIS (30%) y 14 a CMI (70%). Entre las 17 que se produjeron tras CC, 6 fueron a CDIS y 11 a CMI. No ocurrió ninguna recurrencia cuando se emplearon los dos tratamientos adyuvantes posibles (RT y TH). La misma cantidad de recidivas se produjeron tras tumorectomía como único tratamiento y con tumorectomía asociada a TH (8 en cada caso), y una ocurrió tras tumorectomía complementada con RT. En el caso de la cirugía mastectomía ocurrieron 3 recurrencias, todas ellas a CMI y tras haber

recibido TH las tres. El tiempo medio a la recaída en forma de CDIS fue 4,16 años y en el caso de recaída a CMI 4,57 años.

Tabla 98: Recaídas del estudio. Tratamiento inicial, tipos de recaída y tiempo a la misma

Tratamiento	Recaída local	Recaída a CDIS	Recaída a CMI
	n	n	n
Tumorectomía (CC)	17	6 (35,3%)	11 (64,7%)
CC sola	8	5 (62,5%)	3 (37,5%)
CC + RT	1	0 (0%)	1 (100%)
CC + TH	8	1 (12,5%)	7 (87,5%)
CC + RT + TH	0	0 (0%)	0
Mastectomía	3	0 (0%)	3 (100%)
Mastectomía + RT	0	0 (0%)	0
Mastectomía + TH	3	0 (0%)	3 (100%)
Tiempo medio (años)		4,16	4,57

Según los diferentes tratamientos aplicados, la incidencia de recaída fue significativamente superior en cirugía tipo tumorectomía (12%) que en mastectomía (3,8%) ($p=0,045$) (**Tabla 99**). No sabemos si estadísticamente es diferente, pero, con respecto a la administración de RT tras tumorectomía, se observó que cuando no había RT adyuvante el índice de recaída fue del 13,2% y cuando se administró RT, ese porcentaje disminuyó al 4,8%.

Tabla 99: Tratamiento del CDIS y recaídas del estudio

		Recaída No		Recaída Sí		p-valor	
		n	%	n	%		
Global	Cirugía	Tumorectomía	125	88,0%	17	12,0%	0,045*
		Mastectomía	75	96,2%	3	3,8%	
	RT	No	180	90,5%	19	9,5%	-
		Si	21	95,5%	1	4,5%	
Tumorectomía	RT	No	105	86,8%	16	13,2%	-
		Si	20	95,2%	1	4,8%	
Mastectomía	RT	No	74	96,1%	3	3,9%	-
		Si	1	100,0%	0	,0%	

Como puede apreciarse en la **Tabla 100**, la supervivencia libre de recaída local (es la que se ha analizado en el presente trabajo) para todos los casos fue de 176,8 meses de

media, siendo la probabilidad de estar libre de recurrencia local a los 60 meses del seguimiento del 92,7%, a los 120 meses del 90,9% y a los 190 meses (todo el seguimiento) del 89,5% (**Figura 51**). Aquí se excluyeron los dos casos de pérdida de seguimiento.

Tabla 100: Supervivencia media libre de recaída (todos los casos)

	n	eventos	Superv media	error
Todos los casos	221	20	176,8	3,0

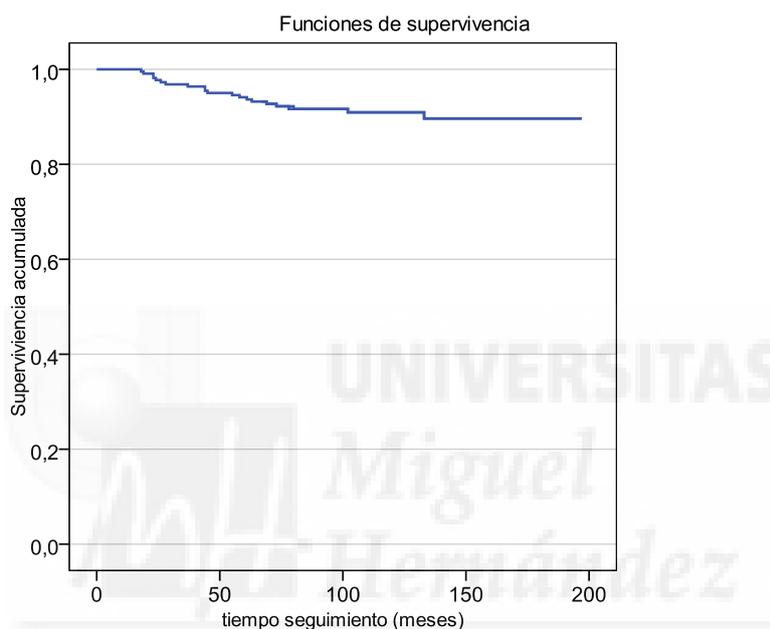


Figura 51: Curva de supervivencia de todos los casos.

La supervivencia libre de recaída local (en todos los casos) tras mastectomía (190,1 meses) fue superior al de tumorectomía (178,2 meses), estando este resultado en el límite de la significación estadística ($p=0,051$) (**Tabla 101**). La probabilidad de estar libre de recaída a lo largo del seguimiento fue mayor siempre en el grupo de mastectomía (96,2% tanto a los 60 meses como a los 120 meses y 190 meses) que en el grupo de tumorectomía (90,8% a los 60 meses, 88% a los 120 meses y 85,9% a los 190 meses) respectivamente (**Figura 52**).

Tabla 101: Supervivencia tras cirugía tipo tumorectomía o mastectomía

	n	eventos	Superv. media	error	p-valor
Tumorectomía	142	17	178,2	4,3	0,051*
Mastectomía	78	3	190,1	3,4	
Global	220	20	182,7	3,0	

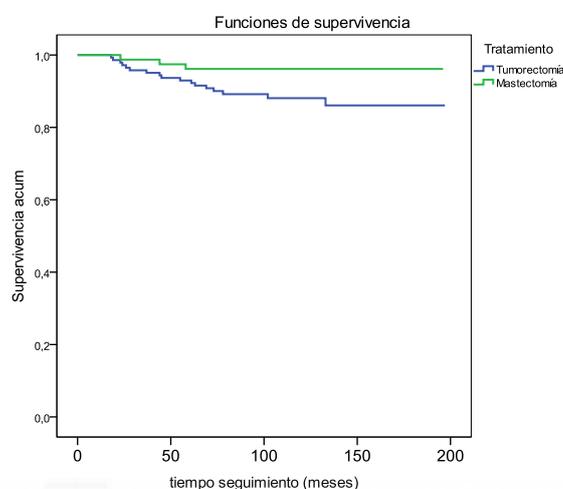


Figura 52: Supervivencia tras cirugía tipo tumorectomía o mastectomía

Si seleccionamos a las pacientes que se han sometido a tumorectomía solamente (**Tabla 102**) y exceptuamos los casos de CMI previo o sincrónico en la mama contralateral, los casos perdidos y el no intervenido (tal y como se expuso en el apartado de material y métodos), el tiempo medio de supervivencia a la recaída fue de 113,1 meses (9,4 años), con un rango entre 18 meses y 197 meses. A 109 pacientes (93,1%) se les ha seguido un mínimo de 5 años, y a 49 pacientes (41,8%) se les ha seguido un mínimo de 10 años. La supervivencia en las pacientes sometidas a tumorectomía fue del 92,3% a 5 años, del 89,2% a 10 años y del 87% durante todo el seguimiento (**Tabla 103**).

Tabla 102: Tiempo medio de supervivencia tras selección de cirugía tipo tumorectomía

	n	Mín.	Máx.	Media	Desv. típ.
Tiempo recaída (meses)	117	18,0	197,0	113,1	44,4

Tabla 103: Supervivencia libre de recaída local tras tumorectomía sólo

% Supervivencia	60 meses (5 años)	120 meses (10 años)	190 meses (15,8 años)
Tumorectomía	92,3%	89,2%	87,0%

Para los tratamientos adyuvantes post-cirugía conservadora, aunque el número de casos fue pequeño, se puede observar en la **Figura 53** y en la **Tabla 104** que hay diferencias estadísticamente significativas entre las diferentes opciones. La mejor supervivencia media fue (196 meses) para el grupo que recibe ambos tratamientos complementarios de manera simultánea (RT+TH), seguida por una supervivencia de 184 meses para el grupo de tumorectomía + TH, 167 meses para la no administración de terapias adyuvantes post-tumorectomía y la menor supervivencia (112 meses) para la administración de RT únicamente.

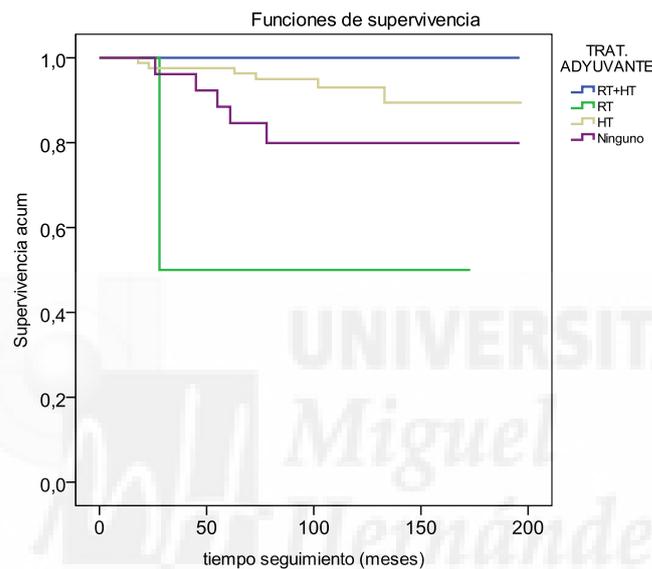


Figura 53: Curvas de supervivencia según el tratamiento adyuvante recibido.

Tabla 104: Supervivencia de los tratamientos adyuvantes tras cirugía tipo tumorectomía

	n	eventos	Superv. media	error	p-valor
RT+TH	19	0	196	0,0	0,018*
RT	2	1	112	59,4	
TH	82	6	184	4,6	
Ninguno	26	5	167	11,5	

Las pacientes tratadas con HT tipo TMX tras tumorectomía presentaron mayor supervivencia libre de recaída local (187 meses) que las no tratadas (168 meses), dato estadísticamente significativo ($p=0,033$). La supervivencia tras TMX fue del 96,9% a 5 años, del 93,8% a 10 años y del 90,8% durante todo el seguimiento. Cuando no se optó por TMX adyuvante la supervivencia fue de 84,3% a 5 años y 80,7% a 10 años y 15 años (**Tablas 105, 106 y Figura 54**).

Tabla 105: Supervivencia local tras tratamiento con TMX post-tumorectomía

	n	eventos	Superv. media	error	p-valor
TH TMX (No)	32	6	168	10,5	0,033*
TH TMX (Sí)	97	6	187	3,9	

Tabla 106: Supervivencia libre de recaída local según el tratamiento con TMX

% supervivencia	60 meses (5 años)	120 meses (10 años)	190 meses (15,8 años)
TMX No	84,3%	80,7%	80,7%
TMX Sí	96,9%	93,8%	90,8%

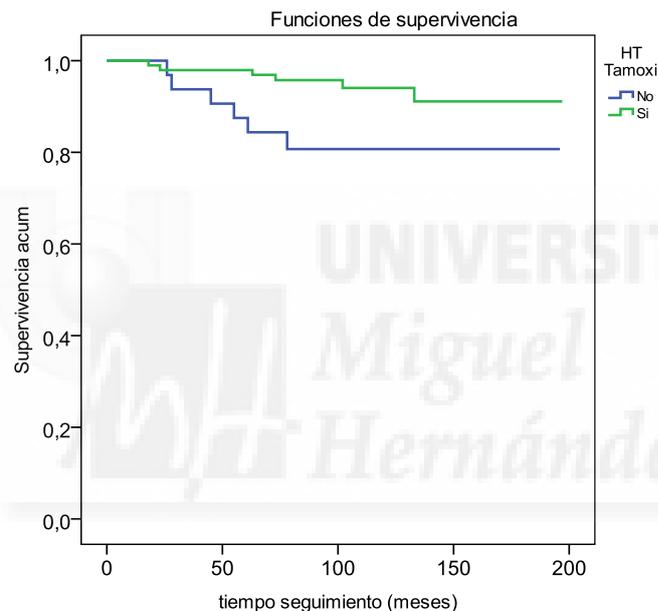


Figura 54: Curvas de supervivencia tras tratamiento con TMX

Cuando se han analizado los marcadores IHQ por separado, el Her-2 ha tenido mayor riesgo de recaída (ver Tabla 60). La menor supervivencia media libre de recaída apareció en el Her-2 positivo ++ (160,5 meses), seguida del Her-2 positivo +++ (169,5 meses), siendo la mayor para el Her-2 negativo (187,5 meses). Estos resultados fueron estadísticamente significativos ($p=0,049$). La menor supervivencia a 10 años la tuvo Her-2 ++ (78,6%), seguida de Her-2 +++ (83,3%) y la mayor Her-2 negativo (94,5%) (Figura 55 y Tabla 107).

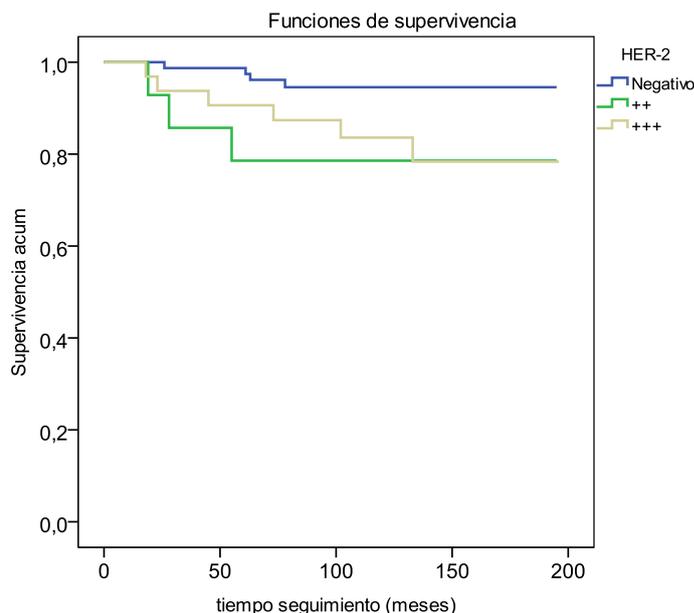


Figura 55: Curva de Kaplan-Meier de supervivencia para el marcador IHQ Her-2

Tabla 107: Supervivencia media de los CDIS en función del estado del Her-2

	n	eventos	Superv. media	error	p-valor
Negativo	78	4	187,5	3,6	0,049*
++	14	3	160,5	17,8	
+++	32	6	169,5	10,0	
Global	124	13	172,5	4,8	

Las curvas de supervivencia se aplicaron en los diferentes subgrupos IHQ (sólo en pacientes tumorectomizadas) y, como se puede ver en la **Figura 56** y las **Tablas 108** y **109**, no hubo diferencias significativas en los tiempos de supervivencia según el subtipo biomolecular ($p=0,107$). La menor supervivencia media la tuvo el fenotipo Luminal B Her-2+ (161 meses) seguida del Her-2 puro (172 meses). La mayor supervivencia fue para el subgrupo Luminal A y triple negativo (190 y 195 meses respectivamente).

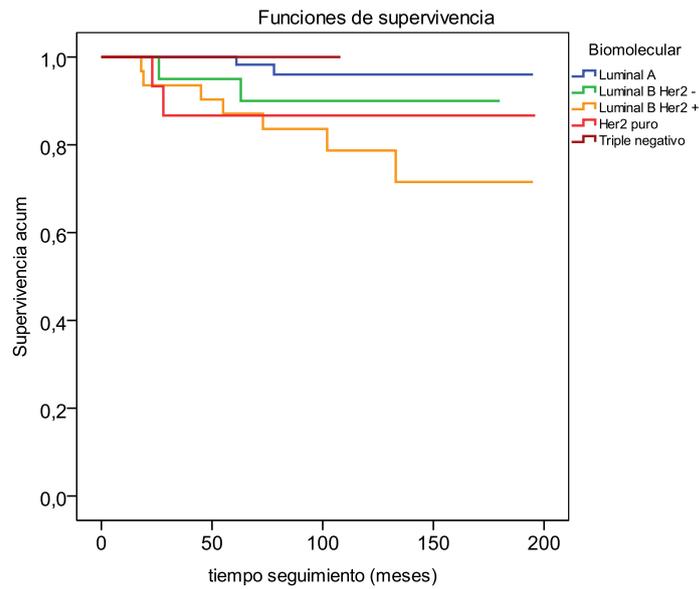


Figura 56: Curvas de supervivencia para los subtipos moleculares

Tabla 108: Supervivencia libre de recurrencia según los perfiles IHQ (1)

	n	eventos	Superv. media	error	p-valor
Luminal A	57	2	190	3,45	0,107
Luminal B Her-2-	20	2	180	10,18	
Luminal B Her-2+	31	7	161	11,29	
Her-2 puro	15	2	172	14,88	
Triple negativo	1	0	195	0,00	

Tabla 109: Supervivencia libre de recurrencia según los perfiles IHQ (2)

% supervivencia	60 meses (5 años)	120 meses (10 años)	190 meses (15,8 años)
Luminal A	98,1%	96,0%	96,0%
Luminal B Her2 -	89,9%	89,9%	89,9%
Luminal B Her2 +	87,1%	78,5%	71,7%
Her2 puro	86,7%	86,7%	86,7%
Triple negativo	100%	100%	100%



6. Discusión

6 DISCUSIÓN

El CDIS se considera, cada vez más, una lesión heterogénea, con presentación clínica, características mamográficas (299), distribución y extensión en el árbol mamario (42), histología (28), marcadores biológicos (141,146,152,300) y comportamiento variables.

Los estudios indican que el CDIS tiene una historia natural y una tendencia a recurrir o progresar a CMI variable (5,9,12,301): por ello se piensa que algunos no requerirían más tratamiento que una tumorectomía amplia dado su bajo potencial de progresión mientras que en otros CDIS se debería añadir RT y/o TH o incluso la realización de una mastectomía.

La mayoría de cambios genéticos y epigenéticos presentes en el CMI ya lo están en el CDIS (196). Conforme el CDIS progresa pueden ocurrir cambios cuantitativos en la expresión de genes relacionados con la angiogénesis, motilidad y adhesión celular y la composición de la matriz extracelular (46). Además, se ha visto que hay concordancia entre el grado del CDIS y el CMI asociado.

La estratificación del riesgo de estas pacientes ha sido un área de intensa investigación en estas últimas dos décadas. No hay en la actualidad factores clínicos, características histopatológicas o marcadores moleculares que, solos o en combinación, permitan una clasificación del riesgo de recurrencia tanto a CDIS o a CMI de una manera individual (12). El papel de los biomarcadores y las firmas genómicas en la identificación de pacientes con mayor probabilidad de desarrollar eventos en un futuro está en evolución, pero la utilidad clínica en estos momentos de estos test es desconocida.

En consecuencia, hay dudas acerca de la mejor opción de tratamiento adyuvante y preocupación por los sobre-tratamientos. De todas formas, el CDIS tiene un pronóstico excelente y su diagnóstico no es probable que afecte a la supervivencia. La cuestión es saber hoy en día qué lesiones van a evolucionar a CMI y cuándo va a suceder esto. Hasta un 20% de los CDIS pueden desarrollar un CMI posteriormente, el cual sí se asocia a aumento de riesgo de mortalidad por CM (229,261).

Dado el buen pronóstico de la enfermedad con una tasa de mortalidad tan baja, la principal variable a medir es la recaída en los estudios, al igual que se ha realizado en

el presente trabajo. A continuación, se describen nuestros resultados comparándolos con la literatura revisada.



6.1 CARACTERÍSTICAS CLÍNICAS Y RADIOLÓGICAS DEL CDIS Y SU RELACIÓN CON RECAÍDA.

En general la incidencia del CDIS aumenta en todas las edades pero lo hace en mayor medida en las mujeres mayores de 50 años (11). La edad media de las pacientes del presente estudio es de 55 años, similar al trabajo publicado por Cutuli (22) (edad media 56 años); 21 mujeres del total tienen < 41 años (9,4%), proporción muy parecida (10,8%) a la descrita por Guerrieri-Gonzaga (207) en su grupo del Instituto Europeo de Milán (IEO). En nuestro estudio ni la edad ni su estratificación en varios grupos (<45, 45-55 y >55 años) ha sido una variable que aumente el riesgo de recaída (**Tabla 61**), al contrario que en otros estudios donde es una variable clásica relacionada con recaída, como el de Kong (271) o Virnig (11), en el que la edad joven al diagnóstico fue un fuerte predictor de recaída en general y recaída a CMI en particular.

Nosotros hemos hallado que la duración del tiempo de ingesta de ACH se relaciona con mayor probabilidad de recurrencia: por cada año de toma, el riesgo de recaída aumenta significativamente un 53,3% (HR 1,533, IC 95% (1,152-2,041) $p=0,003$) (**Tabla 61**). Al respecto, la toma de ACH en la literatura no está claramente ligada al aumento de riesgo de CM en general (88), incluso ni siquiera hay una relación clara entre los anticonceptivos y el tener un CDIS como describe Claus (99). En cuanto a la paridad nuestros resultados sí expresan que existe una disminución de riesgo de recaída si la mujer ha tenido hijos (del 68,1%), resultado en el límite de la significación (HR 0,319, IC 95% (0,1-1,017) $p=0,053$). Ninguna variable más referente a antecedentes personales o gineco-obstétricos se relaciona con mayor riesgo de recaída en nuestro estudio (**Tabla 62**).

La frecuencia de pacientes con CDIS y antecedentes familiares de CM de primer grado (25%) es similar a la descrita en la revisión de Sakorafas (9) (10-35%). Dado el bajo número de pacientes portadoras de mutación no se han podido calcular riesgos de recaídas para ellas en nuestro estudio, pero sí presentaron el CDIS a edades más tempranas (36 años la portadora BRCA-1 y 35, 42 y 46 años las tres portadoras BRCA-2), lo cual corrobora los datos de Hwang (84).

Como nos dice Ward (87), generalmente el CDIS es asintomático (70,3% de las pacientes en la presente serie) (**Tabla 17**). Si manifiesta algún dato clínico lo ha hecho en forma de nódulo palpable o como secreción por pezón: solo esta última tiene

mayor riesgo de recaída en nuestro trabajo, con una HR 1,343, pero no es un dato que alcance significación estadística ya que hay muy pocos casos (**Tabla 68**). Winchester (72) en su revisión bibliográfica informa que la secreción se asocia a elevada recurrencia en algunas series pero en otras no.

Teniendo en cuenta que el cribado está firmemente implantado en los años que ocupa el presente trabajo, el número de pacientes con CDIS ha permanecido más o menos estable a lo largo del tiempo de duración, notando un repunte en el año 2010 (**Figura 17**). Esto podría ser explicado en parte por la elevada presencia de casos de origen extraclínico que acuden para completar el estudio y tratamiento en el HGUA ese año y en parte por la reciente implantación de la mamografía digital en la unidad de prevención del cáncer de mama (UPCM). En otras series (207), los casos diagnosticados han aumentado con el paso de los años. El origen de la paciente ya sea por cribado o por mamografías en el seguimiento, por sensación de nódulo, dolor o la proveniencia extraclínica no ha demostrado tener un riesgo aumentado de recaída ni ser factor protector de la misma (**Tabla 63**). Otras publicaciones (138,142,146,184,187,190) sí relacionan el debut clínico en general del CDIS con mayor riesgo de recaída comparado con el diagnosticado mamográficamente. Es más, Zhou (283) y Kerlikowske (89) publicaron que los CDIS detectados clínicamente tuvieron mayor probabilidad de recurrir en concreto a CMI que los diagnosticados por cribado mamográfico (OR 1.80). Nosotros no hemos podido demostrar esta relación, aunque hay que destacar que de las seis recaídas que ha habido entre las pacientes con presentación palpable o debut como nódulo, cinco (un 83%) son a CMI.

Con el advenimiento del cribado, Sakorafas (9) publicó que se ha conseguido reducir el tamaño del CDIS (que en un principio era palpable y medía unos 60 mm de media) a un CDIS asintomático como ya se ha mencionado previamente y con un tamaño medio de 10 mm. En todas nuestras pacientes se ha realizado una mamografía: comparando nuestra serie con la de Cutuli (22), en la mayoría de ocasiones, el CDIS es descubierto por la realización de las mamografías del cribado (65,1% vs 87.6%) (**Figura 19**), presentándose como MCCF en el 79,8% vs 82,5% respectivamente (**Tabla 15**). Si juntáramos ese 65,1% con el 21,6% que es el porcentaje de mamografías de seguimiento rutinarias pero realizadas intrahospitalariamente (por control de EFQ...),

supondría que un 86,7% del total de mujeres han diagnosticado el CDIS por la mamografía, cifra más acorde a los datos que se manejan en los artículos. El tamaño medio estimado por mamografía es de 35 mm en nuestro estudio (**Tabla 16**), superior al tamaño publicado por Mun (49), que diferenciaba en sus resultados entre un tamaño medio de 16 mm (rango 5-35 mm) para el CDIS que no calcifica y de 28 mm (rango 5-85 mm) para el que sí asocia MCCF.

La ecografía, aunque se ha realizado en 157 (86,7%) de las mujeres del estudio, solo fue informativa acerca del tamaño medio estimado por esta técnica en 107 pacientes, estando el resultado (15 mm) por debajo de la media de las otras dos pruebas radiológicas y también, comparado con los resultados de Mun (49), por debajo de las estimaciones por ecografía publicadas en su trabajo (19 mm si el CDIS calcifica y 16 mm si no calcifica).

El uso de la RM en el CDIS ha sido controvertido en la literatura. Mientras pequeños estudios sugieren que la RM sobreestima el tamaño de la lesión (lo que podría acarrear un mayor número de mastectomías), Kuhl et al (50) en su serie diagnosticó 92% de los CDIS por RM comparado con 56% por mamografía ($p < 0,0001$). La realización de RM en el HGUA forma parte de la evaluación previa a la intervención quirúrgica de las neoplasias mamarias. La mamografía puede pasar por alto el CDIS que no presente MCCF y la RM puede tener un papel complementario en el diagnóstico de estas lesiones que no calcifican (302), aunque hay que tener en cuenta que puede tener una sobre o infraestimación del 11-28% (303). En el presente trabajo, aunque se realizó en 104 pacientes (63,8%), se han podido obtener datos concluyentes acerca del tamaño medio por RM en 62 ocasiones, siendo de 25 mm, acorde a los resultados de Mun (23 mm para el CDIS que no calcifica y 28 mm para el que sí).

Benson (200) en una revisión publica que las estimaciones en general del tamaño en el CDIS pueden ser imprecisas a pesar de una prueba de imagen de calidad y el esfuerzo del patólogo; en nuestro estudio, se ha podido aplicar un coeficiente de correlación entre el tamaño estimado por AP y las pruebas de imagen, existiendo una concordancia significativa entre el primero y tanto la mamografía (CCI 0,446) como la RM (CCI 0,474) (**Tabla 75**), siendo los resultados del coeficiente de correlación para Mun et al. (49) de 0,633 y 0,786 respectivamente.

Ni la presencia de MCCF en la mamografía ni la sospecha de multifocalidad por las pruebas de imagen se han relacionado con el riesgo de recaída (**Tabla 67**).

En el 100% de las pacientes se ha realizado un diagnóstico preoperatorio mediante biopsia con aguja (no quedó recogido el porcentaje del mismo que correspondió a biopsia por esteroataxia), mientras que en el estudio de Cutuli la biopsia previa solo se llevó a cabo en el 61,8% de las mujeres (22).



6.2 CARACTERÍSTICAS AP DEL CDIS Y SU RELACIÓN CON LA RECAÍDA.

Las características histológicas clásicas que predicen el riesgo de recurrencia en mujeres con CDIS incluyen la presencia de comedonecrosis, el grado tumoral, el tamaño tumoral y el ancho del margen de resección (18).

Según los datos disponibles del patrón arquitectural de 152 pacientes, en nuestro estudio gran parte de los CDIS son de patrón mixto (44,7%) (**Figura 27**), en concordancia con la literatura publicada: en una revisión bibliográfica, Pinder (197) dice que la mayoría de CDIS presentan un patrón mixto de crecimiento (62% de los casos), lo cual es casi el doble que el segundo patrón más frecuente que es el sólido (31,9%). En nuestro caso el segundo tipo arquitectural es el tipo comedo (33,5%). Esto puede deberse a que el término CDIS tipo comedo se ha usado ampliamente en las series históricas, no relacionándose específicamente con un grado o con otro patrón y además no hay un claro consenso en la literatura acerca de la cantidad de necrosis central que se requiere para su definición, así que se ha cuestionado su reproducibilidad como categoría del CDIS. Aunque las tasas de recurrencia tumoral ipsilateral son mayores normalmente para CDIS con componente de comedonecrosis que sin él, independientemente de terapias adyuvantes, la presencia de necrosis parece ser un predictor más débil de recaída que la arquitectura celular y el grado nuclear (200).

En definitiva, el porcentaje final de patrones de crecimiento únicos en el presente estudio es del 55,3% y mixtos del 44,7%, lo cual va en consonancia con lo publicado por Arantes (285) (55,1% y 44,9% respectivamente).

Se ha considerado al CDIS apocrino como una variante infrecuente, dada su rareza y la dificultad en la asignación de un grado nuclear. Hay 10 casos en nuestra serie (uno puro y 9 mixtos), pero no está descrito en otras (0 casos en la de Arantes (285)). También se han descrito algunos CDIS asociados a Paget (n=10) o a carcinoma papilar intraquístico (n=13) pero, al igual que en el CDIS apocrino, no hemos podido demostrar si aumentan o no el riesgo de recurrencia por falta de casos.

Pero la clasificación únicamente por el tipo arquitectural es simplificar mucho esta entidad y la literatura nos dice que no funciona si lo que queremos es dividir a las pacientes entre las que tienen más riesgo de recurrencia versus las de bajo riesgo. Es

por ello por lo que se asume el grado nuclear como mejor predictor biológico a la hora de identificar un comportamiento más agresivo de la enfermedad (7,196,233).

El grado nuclear del CDIS es mayoritariamente un grado III en 123 pacientes (55,4%), grado II en 52 (23,4%) y grado I en 47 mujeres (21,2%) (**Figura 28**), diferente de lo publicado por Cutuli (21%, 38,5% y 40,5% respectivamente) o Guerrieri-Gonzaga (un total de 82% grados 1 y 2). Aunque en el trabajo de Allred (121) o Chapman (304) se describía la diversidad en el grado en relación a la asociación de grados diferentes en un mismo CDIS, en el presente estudio solo hay patrones de grado único, al igual que las series de Harrison (44) o Quinn (122).

Un total de 162 piezas (74%) presentan MCCF asociadas al CDIS en el informe AP (**Figura 29**): acompañaron al CDIS de grado I en 25 casos (15,4%), al grado II en 40 casos (24,7%) y al grado III en 97 (59,9%). Hofvind (119) publica en su serie unas proporciones algo diferentes pero acorde a que el grupo mayoritario que asocia MCCF es el de grado III (15%, 11% y 74% respectivamente al grado expuesto previamente).

Un 41,6% de los CDIS de nuestro estudio presentan cancerización lobulillar: este dato se relacionó con mayor probabilidad de tener recaída en el estudio de Vargas (265), no llegando a ser la relación estadísticamente significativa en nuestro estudio (HR 1,283, IC 95% (0,445-3,698), $p=0,644$).

La media del tamaño del CDIS publicado por varios investigadores varía entre 14 a 27 mm (22,285): en nuestra serie, el tamaño medio fue de 30 mm por lo que estaría ligeramente por encima de las referencias de la literatura. En nuestro estudio también se ha estratificado en ≤ 20 mm y > 20 mm porque en un gran porcentaje de la bibliografía consultada y según la revisión de Virnig (11), 20 mm era el punto de corte para diferenciar un CDIS de pequeño o mayor tamaño y por lo tanto de menor o mayor riesgo de recaída.

Se ha debatido mucho sobre lo que constituye un margen negativo apto para la cirugía del CDIS de mama: según Bijker (79) podría ser 1, 2, 5 mm o incluso 10 mm. Como dice Douglas-Jones (118), el margen de resección es una de las variables que influyen de manera más importante a la hora de la recaída y, además, puede ser controlada por el cirujano al menos en parte con una escisión más amplia en el momento de la cirugía o

en una reintervención. El margen mínimo de una pieza de tumorectomía que va a recibir RT sería de 2 mm según un meta-análisis publicado por Dunne (277), pero este dato tendría que ser confirmado por un estudio prospectivo. Si el margen está focalmente afecto o es positivo el Comité de Patología Mamaria del HGUA indica la realización de una reintervención. Si no se hace así, se podría administrar RT, aunque con un exceso de riesgo de fallo local del 5-7% (277).

Tras la cirugía del CDIS se obtienen en nuestro estudio márgenes óptimos (≥ 2 mm) en 129 pacientes de inicio y en 57 pacientes en las que se amplió o se realizó una cirugía de rescate (total: 186 pacientes, 83,8%) (**Tabla 34**). Los márgenes subóptimos (< 2 mm) finalmente quedaron en 34 pacientes (15,45%), aunque en esta cifra están incluidas 20 pacientes a las que no se realizó ampliación por tratarse del margen anterior (piel) o posterior (músculo pectoral), por lo que ese porcentaje sería del 6,3% si excluyéramos esas mujeres. El ancho del margen varía en función de los estudios, por ello es difícil compararlo: en el estudio de García (305), un 64,75% de los márgenes fueron óptimos (> 10 mm), un 32,7% subóptimos (0-9,9 mm) y se dejaron márgenes afectos (tumor contacta con el límite reseado) en un 2,6% de los casos (porcentaje menor que el de nuestra serie). Van Zee (279) clasificó los márgenes en positivos (CDIS en la “tinta”) en un 3,5%, cercanos (≤ 2 mm) en 15%, > 2 -10 mm en 29,6% y consideró los márgenes > 10 mm si no quedó tumor residual en la re-escisión, lo cual ocurrió en un 45%. En este último estudio el ancho del margen sí se relacionó de manera significativa con la recurrencia de manera global, no así en el de García. En el estudio de Vargas (265) estratificaron los márgenes de una manera muy parecida, siendo finalmente los márgenes positivos o cercanos si el ancho era ≤ 2 mm (15,2%, n=62 pacientes) y el margen negativo si era > 2 mm (84,8%, n=347 pacientes), resultando el estado del margen un factor predictor de recurrencia en el análisis multivariante.

En nuestra serie se han realizado 39 cirugías de rescate (17,5%) (**Tabla 19**), identificando en 23 casos (59%) CDIS residual. Cutuli (22) publica un porcentaje de reintervención del 30%, con exactamente el mismo porcentaje de CDIS residual, un 59%. La presencia de CDIS en el margen quirúrgico en nuestro estudio es más frecuente cuando se identifica CDIS residual, ya que hay CDIS residual cuando el margen es 0 mm en 17 ocasiones (74%), cuando es ≤ 1 mm en 4 pacientes (17,4%) y

solo en dos casos cuando el margen fue ≥ 2 mm (8,6%). En el estudio de Neuschatz (306), la presencia de CDIS en el margen estuvo asociada con la identificación de CDIS residual en el 40-82% de los casos en las piezas de la re-intervención y se correlacionó con el ancho del margen: 41% si fue < 1 mm, 31% si fue 1-2 mm y 0% con margen ≥ 2 mm.

Hay un interesante estudio de Adepoju (307) que evalúa el impacto de la coexistencia de lesiones de riesgo asociadas al CDIS tratado con CC en la tasa de recaída ipsilateral y contralateral. Las lesiones de riesgo fueron HDA, HLA y CLIS y como conclusión no hubo diferencias en su asociación a mayor tasa de recaída, al igual que en nuestro estudio (**Tabla 66**).

En el análisis multivariante del ensayo NASBP protocolo B-17 en el que se analiza histológicamente una cohorte de 573 pacientes, se vio que la recaída local está relacionada con las variables pronósticas estado de márgenes afectos y la presencia de comedonecrosis (RR de 2.33 y 1.94 respectivamente). En nuestro estudio, al igual que en el García, no se ha podido demostrar relación entre las variables anatomopatológicas clásicas descritas (patrón de crecimiento, grado, tamaño y margen) y la variable resultado, es decir, la recaída (**Tablas 64 y 65**).

6.3 IHQ DEL CDIS Y RECAÍDA.

La medición rutinaria de los RH en el HGUA comienza en el año 1992 y del Her-2 en el 1997 (en el IEO, 1998 y 1999 respectivamente).

Inicialmente, el uso de los biomarcadores como factores pronósticos en CDIS era limitado (25) por su coste, realmente no estaban disponibles y se dudaba si aportaban información adicional para tomar decisiones clínicas. Hay autores como Bartlett (297) que opinan que, a no ser que esté indicada la TH, la medición IHQ de los RE, RP y el Her-2 tendría un valor escaso en el CDIS.

Por todo ello es difícil hacer comparaciones con los estudios de IHQ en CDIS que, además de ser normalmente monoinstitucionales, tienen un número limitado de pacientes, no utilizan los anticuerpos actuales ni los mismos puntos de corte y presentan diferencias en cuanto a los tratamientos adyuvantes pautados, ya que la mayoría no clasificó a los marcadores en función de su riesgo de recaída.

Comparando nuestros resultados con un meta-análisis publicado por Lari en 2011 (131) y los rangos publicados por dicho estudio, el cual ha incluido trabajos con un mínimo de 50 casos, se han obtenido los siguientes resultados: el 80,5% vs 70% expresa RE positivos (rango 49-96,6%) respectivamente, el 78,1% vs 60% (rango 40-83,3%) RP, el 46,2% vs 65,8% (rango 37-81%) RA, los valores de Ki-67 medios son del 14% vs 15,5% respectivamente, el porcentaje de p53 positivo del 17,5% vs 41,4% (rango 11,3-88%), el 67,5% vs 55,4% (rango 48-58,8%) de los CDIS son Bcl-2 positivos y un 42,1% vs 40% de los CDIS sobreexpresan Her-2.

6.3.1 Relación marcadores IHQ con variables clásicamente asociadas a recaída

En cuanto a la relación de los marcadores IHQ con la edad de la paciente, hemos visto en nuestros resultados que sólo hay asociación significativa con el marcador Her-2 (**Tabla 49**): cuando su resultado es positivo, la paciente es más joven. No hubo relación de la edad con el estado del RE tampoco en el estudio de Alvarado (272) ni de la edad con la expresión del RE, RP ni el Her-2 en el trabajo de Collins (308). En el CMI, la edad se relaciona con la negatividad del RE y del RP (309).

No parece haber asociación (aunque hay muy poca literatura al respecto en el CDIS) entre el tamaño y los marcadores IHQ según Ringberg (18), pero en nuestro trabajo,

tras categorizar el tamaño del CDIS (**Tabla 51**), cuando es > 20 mm presenta asociación estadísticamente significativa con el índice de proliferación Ki-67 elevado y la p-53 positiva, estando la positividad a Her-2 en el límite de la significación ($p=0,059$). En el CMI, el tamaño se relaciona con la negatividad de los RE y la positividad de p53 (309).

En pacientes con CDIS puro la necrosis tipo comedo se asoció a RE negativos, sobreexpresión de Her-2 y p53 y elevado índice de proliferación celular en los trabajos de Leal, Bobrow, Zafrani, Bose, Iwase y Brower (132,141,152,181,310). Nosotros hemos obtenido una relación estadísticamente significativa entre la variedad comedo y el Ki-67 elevado y también con la positividad de Her-2 y p53 (**Tabla 53**), pero no con el RE.

Los CDIS de nuestro trabajo tienen valores medios más bajos de RE y RP, valores mayores de Ki-67, mayor tasa de positividad de Her-2 y de p53 y de negatividad de Bcl-2 cuando la lesión es de alto grado (todos los resultados estadísticamente significativos, $p<0,001$) (**Tablas 56 y 57**). Estos resultados son totalmente comparables con lo publicado en la literatura: Altintas (134), Bobrow (141) y Baqai (160) mostraron en sus artículos que las lesiones de alto grado fueron más frecuentemente RE y RP negativas, Her-2+, p53+ y con elevado Ki-67 que las de bajo grado ($p<0,05$). En el CMI el grado se correlaciona con la negatividad de RE y RP y con la positividad de p53 y Ki-67 (309).

Con respecto a los márgenes, se han categorizado en el presente trabajo en función del punto de corte de 2 mm: cuando es < 2 mm el CDIS se ha asociado estadísticamente al estado del Her-2 positivo (**Tabla 55**).

6.3.2 ¿Cuál es la relación de los marcadores/perfiles IHQ y la recaída?

Ringberg (18), Provenzano (150) y Kerlikowske (89) publicaron que existe asociación entre el CDIS RE negativo y un mayor riesgo de recurrencia local. En el estudio de Provenzano la negatividad del RP se asoció con mayor riesgo de recaída, no así el RA. En nuestro estudio no hay relación entre el RE ó RP y la recaída (**Tabla 60**).

En algunos estudios, la positividad del Her-2 se ha asociado a recurrencia tras cirugía, sobre todo a recurrencia a CDIS (18,89,150,282,286,311) pero en otros no

(134,153,312), por lo que su papel como factor pronóstico independiente según Van Bockstal (313) es controvertido.

El trabajo de Kerlikowske es uno de los estudios más importantes y uniformes de CDIS y su relación con los marcadores IHQ, con un gran número de pacientes (329, ya que todos fueron tratados únicamente con escisión y sin RT (42). El 28% de las pacientes recurrieron, una tasa probablemente relacionada con un 45-61% de pacientes con márgenes positivos o desconocidos; no se pudo demostrar la asociación independiente del Her-2 con la recaída en el análisis multivariante; pero en el univariante, el mayor riesgo de recaída a CDIS fue para la combinación RE-/Her-2+/Ki-67+ y de recaída a CMI para la asociación p16+/COX-2+/Ki-67+.

En nuestro trabajo el único dato de la IHQ que se asocia a riesgo de recaída es el Her-2 positivo (**Tabla 60**), siendo el Her-2 positivo con ++ el que aporta mayor riesgo (HR=4,5) comparado con el Her-2+++ (HR=3) y además el único que tiene significación estadística ($p=0,049$). El resto de marcadores no mostraron ninguna asociación con la recaída.

En una revisión publicada por Nofech-Mozes en 2005 (154), la expresión del RE, RP, Her-2, Ki67, p53, y Bcl-2 fue concordante también con el grado tumoral, pero sin ser factores pronósticos independientes del grado en recaída (lo cual sí ha sido demostrado por otros autores como Provenzano (150).

Aunque en muchos estudios Bcl-2 no resultó ser un factor predictor independiente de recurrencia en el análisis multivariante de varios estudios (18,153,314), sí lo fue en el trabajo de Provenzano (150): de hecho en un subgrupo de pacientes que tenían CDIS RP débilmente positivo y necrosis, hubo reducción del tiempo a la recurrencia si la expresión de Bcl-2 era $< 100\%$ (153).

Varios estudios muestran positividad a la p53 (18,151) y, en la mayoría, se correlaciona con el grado del CDIS y con el estado del RH más que ser un factor independiente de recurrencia.

Se ha demostrado en el CDIS de nuestra serie que se pueden aplicar los principales subtipos moleculares conocidos (Luminal A, Luminal B, Her-2 y basal-like) (**Figura 34**). En la literatura existente, según Livasy (295), Tamimi (165) y Clark (170), las

frecuencias a las que se presentan estos subgrupos IHQ son diferentes entre el CDIS y el CMI: la de Luminal B y Her-2 + es significativamente mayor en el CDIS y la de Luminal A menor con respecto al CMI. Esta podría ser una información clave acerca de los mecanismos que subyacen en la transición de uno a otro. Sin embargo, los resultados de otros autores como Allred (121) y Pérez (285) apuntan a que las frecuencias de los subtipos moleculares son iguales en el CDIS y CMI.

Comparando en la **Tabla 110** nuestro trabajo (n=208 CDIS puros a los que les hemos podido aplicar el perfil IHQ) con el estudio de Pérez (285) (n=42), las frecuencias de los inmunofenotipos son: Luminal A 40,4% (84/208) vs 57,1% (24/42 casos), Luminal B 40,4% (84/208) vs 11,9% (5/42), Her-2 positivo 15,4% (32/208) vs 16,7% (7/42) y triple negativo o basal-like 3,8% (8/208) vs 0% (0/42). Comparando nuestra serie con la de Zhou (283) (n=381), las frecuencias son: Luminal A 40,4% vs 48,8%, Luminal B Her-2 negativo 13,5% vs 8,7%, Luminal B Her-2 positivo 26,9% vs 19,4%, Her-2 positivo 15,4% vs 16% y triple negativo 3,8% vs 7,1%. El estudio de Williams (296) presentó los siguientes resultados: Luminal A y Luminal B Her-2 negativos: 134/314, Luminal B Her-2 positivo 88/314, Her-2 puro 51/314 y triple negativo 41/314.

Destaca en nuestros resultados la mayor presencia de lumbinales B, y sobre todo lumbinales B Her-2 positivos (son el 66,6% de todos los lumbinales B y el 26,9% del total de subgrupos).

Tabla 110: Comparación de perfiles IHQ entre diversos estudios

ESTUDIOS	Pérez 2013		Zhou 2013		Williams 2015		Estudio CDIS HGUA 2017	
Perfil IHQ	n = 42		n = 381		n = 314		n = 208	
Luminal A	24	57,1%	186	48,8%	134	42,7%	84	40,4%
Luminal B	5	11,9%	107	28,1%	88	28,0%	84	40,4%
Her-2 +	7	16,7%	61	16,0%	51	16,2%	32	15,4%
Triple Negativo	0	0,0%	27	7,1%	41	13,1%	8	3,8%

Además, Tamimi (165) correlacionó los perfiles IHQ con el grado: el CDIS de bajo grado se asoció a RE + y fenotipo Luminal, mientras que el CDIS de alto grado lo hizo a RE-, Her-2 positivo y fenotipo basal-like. Nuestros resultados también confirman los resultados de Tamimi ya que el grado III es significativamente superior (cuando agrupamos los fenotipos IHQ) en el subtipo Her-2/TN (95%) vs 22,9% en Luminal A y 69% en Luminal B ($p < 0,001$) (**Tabla 43**). Si comparamos las frecuencias de nuestros resultados y el trabajo de Williams (296) vemos las similitudes en los fenotipos IHQ sin agrupar: se puede observar que el grado alto predomina en los fenotipos Luminal B Her-2 positivos (75% vs 74%), Her-2 puros (96,9% vs 82%) y triple negativos (87,5% vs 80%), con mucha menor frecuencia en los luminales A (22,9% vs 48%).

No hubo diferencias en la variable edad entre los fenotipos IHQ en el trabajo de Williams (296) ni tampoco en el nuestro cuando se estratificó la edad o agruparon los perfiles. Sin embargo, la edad como variable cuantitativa sí se asocia a edades más jóvenes en el subtipo Luminal B Her-2 positivo (**Tabla 40**). En el trabajo de Zhou (283), la edad joven se relacionó con los subgrupos luminales B y Her-2.

En cuanto al tamaño del CDIS nuestro resultado es que el subgrupo Her-2 tiene un tamaño medio superior que el resto de fenotipos (resultado en el límite de la significación como se puede ver en la **Tabla 40** pero que sí la alcanza cuando se agrupa el perfil Her-2/TN en la **Tabla 42**), acorde al resultado del estudio de Williams (296).

En el estudio de Van Bockstal (313) hubo relación estadísticamente significativa entre el subtipo molecular, el grado y la comedonecrosis. La mayoría de los luminales A fueron de grado bajo-intermedio y sin comedonecrosis. Al contrario, los luminales B y el Her-2 presentaron alto grado y extensa comedonecrosis, teniendo los luminales B Her-2 negativo unas características intermedias entre los luminales A y los luminales B Her-2 positivos. También en nuestro trabajo la variedad comedo se asocia en mayor medida con el subgrupo IHQ Luminal B (66,7%) y sobre todo con el Her-2/TN (73,1%), mientras que si no tiene componente comedo se asocia con el Luminal A (69,7%), siendo las diferencias significativas ($p = 0,001$) (**Tabla 43**).

Los márgenes, al igual que en el estudio de Williams (aunque este autor compara los márgenes libres con los < 1 mm), no obtienen resultados diferentes en función del subtipo IHQ, pero cuando en nuestro trabajo agrupamos los fenotipos obtenemos

diferencias en el límite de la significación estadística por ser la $p=0,054$, estando el margen < 2 mm asociado con el perfil Luminal B (51,2%), mientras que el margen ≥ 2 mm lo hace con Luminal A (66,7%) y con Her-2/TN (62,5%) (**Tabla 43**).

Lo importante según Mardekian (191) es demostrar si los subtipos moleculares tienen el mismo significado en el CMI y en el CDIS. Los recientes trabajos de Han (286), Lazzeroni (287) y Curigliano (281) sí apoyan la relación del subtipo IHQ del CDIS con la posibilidad de recurrencia ipsilateral tras tratamiento quirúrgico: la tasa de recaída a los 10 años de seguimiento es mayor en los grupos Her-2 y Luminal B (10–48% y 25–42% respectivamente) y más baja en el Luminal A (9-21%). Respecto al CDIS triple negativo no se puede establecer una conclusión firme por el bajo número de pacientes en muchos estudios.

Williams (296) demostró en su trabajo que entre los factores relacionados con la recaída global local se encontraba el fenotipo molecular: las HR para el perfil Luminal B (HR 5,14), Her-2 (HR 6,46) y TN (HR 3,27) están significativamente aumentadas comparado con el perfil Luminal A.

Nuestro trabajo corrobora la bibliografía y demuestra que sí hay una relación estadísticamente significativa entre el perfil Luminal B y la recaída (HR 5,09) similar a la de Williams y estadísticamente significativa ($p=0,037$). En concreto, es el Luminal B Her-2 positivo el que presenta mayor riesgo de recaída, siendo éste seis veces mayor (HR 6,317; IC 95% 1,312-30,407; $p=0,022$) (**Tablas 46 y 47**).

En el estudio de Zhou (315) el subtipo Her-2 puro se relacionó con recurrencia, en concreto recurrencia a CDIS, pero este dato no alcanzó significación estadística. Tan sólo se pudo demostrar que a partir de los 10 años el subgrupo triple negativo sí tuvo mayor riesgo de realizar una recaída (OR 3.2; 95% CI 1.1-9.8). Kerlikowske (89) y Rakovitch (282) también observan mayor riesgo de recaída a CDIS cuando el Her-2 fue positivo. En la **Tabla 111** se puede valorar el tipo de recaída en función del subtipo IHQ en nuestro estudio, observando que en el Her-2 puro hay solo dos recurrencias y se reparten al 50% en CDIS de nuevo o CMI y en el Luminal B Her-2 positivo la mayoría de recaídas son a CMI (77,8%) en comparación con la recaída a CDIS (22,2%), por lo que los resultados son diferentes a los de los estudios previamente descritos.

Tabla 111: Relación del subgrupo IHQ con la recaída local

	Recaída Local	Recaída a CDIS	Recaída a CMI
Luminal A	3	2 (66,7%)	1 (33,3%)
Luminal B Her-2 -	3	0 (0,0%)	3 (100%)
Luminal B Her-2 +	9	2 (22,2%)	7 (77,8%)
Her-2 puro	2	1 (50%)	1 (50%)
Triple negativo	0	0	0

El subtipo basal lo ha identificado previamente pocos estudios, siendo un 8% de los casos en el estudio de Livasy (295) y un 4.2% en el de Clark (170), sin tener representación en el trabajo de Pérez (285). En nuestro estudio supone un 3,8% de los casos y curiosamente, al no presentar este grupo recaídas, en las curvas de Kaplan-Meier es, junto al Luminal A, el subgrupo con mayor supervivencia. Basándonos en un modelo evolutivo de progresión de CDIS a CMI, según Kurbel (316) los CDIS triple negativos podrían progresar de manera más rápida que los otros subtipos y ser por ello menos frecuentes.



6.4 TRATAMIENTO DEL CDIS Y RECAÍDA.

La evidencia existente hasta principios de los años 90 sugería que el patrón arquitectural, la forma de presentación y la extensión de la enfermedad estarían en relación con su potencial de invasión (7,17,28), por todo ello se realizaba en muchas ocasiones una mastectomía.

El CDIS es, en definitiva, un conjunto de lesiones más que una entidad única y, dado que las pacientes tienen sus propias necesidades o preferencias (las cuales deben ser consideradas en la selección del tratamiento), no parece haber una forma única de abordaje de esta entidad.

Hay controversia en casi todos los aspectos relacionados con el tratamiento (263): extensión de la cirugía (22,24), el uso de RT (252), el uso de TH adyuvante (139,262) incluso de la necesidad de cualquier terapia para algunos CDIS diagnosticados en el cribado (317). La incertidumbre sobre la evolución natural del CDIS ha hecho que haya una amplia gama de prácticas de tratamiento local, que van desde la tumorectomía simple hasta la mastectomía. En estos momentos, las decisiones terapéuticas se basan en varios parámetros “clásicos” (como la extensión tumoral, el ancho del margen, el grado nuclear, la presencia o ausencia de comedonecrosis, edad), la experiencia médica y los resultados de los ensayos clínicos aleatorizados, los cuales sugieren que tras un tratamiento quirúrgico conservador debería administrarse RT y TH complementarios.

El equipo multidisciplinario se reúne semanalmente en el Comité de patología mamaria desde el año 1993 en el HGUA; no existiendo previamente una guía estándar para el CDIS, se ha seguido un protocolo interno de manejo del mismo, que principalmente se ha basado en los resultados del IPVN. Basado en éste índice, se observa en el estudio español de Zapardiel (24) que un 13,1% de las pacientes con CDIS fueron infratratadas y un 42,5% sobretratadas, obteniendo Smith resultados similares (208).

Aunque el CDIS no se suele detectar clínicamente, pueden ser lesiones grandes y que, paradójicamente comparado con el CMI, no se pueda hacer CC en un gran número de casos. No es infrecuente que en un mismo centro la tasa de mastectomías sea superior en los casos de CDIS que en los CMI.

En la práctica, según Cutuli (22), un tercio de las mujeres con CDIS son tratadas con una mastectomía, siendo en nuestro estudio esta tasa del 35,5%, en el de García (305) del 27,7% y en el de Rakovitch (318) del 26%. La mastectomía siempre es simple en nuestra serie, no hay casos de conservación del CAP. El porcentaje de mujeres mastectomizadas ≤ 50 años (46,8%) es superior al de mujeres sometidas a CC (35,6%) de la misma edad, hallazgo similar a lo publicado por Guerrieri-Gonzaga (207).

La probabilidad de realizar una mastectomía se ha relacionado con la edad joven, el tamaño, la comedonecrosis y el grado nuclear alto-intermedio según Baxter (46): en nuestro trabajo, solo el grado III y el mayor tamaño del CDIS han tenido asociación estadísticamente significativa con la mastectomía (**Tablas 86 y 87**). Además, es más probable haber realizado una mastectomía cuando las mujeres de nuestro estudio tienen 1-2 hijos, no son menopaúsicas, tienen un IMC menor, la lesión es palpable o debuta con secreción por pezón, tienen un CDIS multifocal, con cancerización lobulillar, necrosis y mayor tamaño estimado por cualquiera de las pruebas de imagen todos datos estadísticamente significativos. El tamaño medio del CDIS cuando se ha realizado una mastectomía es de 42,8 mm, comparado con 35 mm en el trabajo de Cutuli (22).

Según Mokbel (319) siempre debería ofertarse una reconstrucción inmediata, ya que está demostrado un beneficio psicológico, no hay detrimento en el resultado oncológico, los resultados cosméticos son superiores y ahorra costes en comparación con la reconstrucción diferida. Nuestra tasa de reconstrucción es del 67% en cirugía inicial y más alta en la cirugía de rescate (79,3%), siendo de tipo inmediata en el 90,5% y 95,6% respectivamente. El hecho de reconstruir no se ha relacionado con un mayor riesgo de recaída en nuestros resultados.

La tasa de recaída tras mastectomía en nuestro trabajo es del 3,8%, un poco superior a los publicado por Stuart (320) (2,6%) (**Figura 35**).

Basado en el éxito del tratamiento conservador en el CMI precoz y la tasa creciente de detección de lesiones no palpables en el cribado mamográfico, la CC ha pasado a ser un estándar en el manejo de los CDIS de la mama. Hoy en día casi el 75% de los nuevos diagnósticos de CDIS son tratados con CC de la mama (46). La cirugía mayoritaria es conservadora en nuestro estudio en un total de 143 pacientes (64,5%), pero un poco

por debajo de centros como el IEO italiano (76,9%) (207), franceses (69,5%) (22) o españoles (72,2% y 77%) (24,305).

La escisión inicial fue guiada mayoritariamente por un arpón en 111 casos (77,6% de las CC), siendo este porcentaje un 87,3% en el trabajo de Vargas (265). La realización de una tumorectomía se relaciona estadísticamente en nuestro estudio con mayor proporción de cirugía de rescate y de ampliación asociadas, una menor probabilidad de realización de cirugía axilar y una mayor probabilidad de recaída (**Tablas 83 y 85**).

Si analizamos la relación entre la IHQ y el tipo de cirugía realizada, en el estudio de Van Bockstal (313) la positividad de Her-2 se asoció a la realización de mastectomía y en el de Williams (296) la gran mayoría de los luminales A fueron tratados con CC. En nuestro estudio se confirma que la realización de una tumorectomía predomina más en los subtipos luminales A y B, mientras que la probabilidad de realizar una mastectomía es mayor en el subgrupo Her-2 y TN, resultado estadísticamente significativo ($p=0,017$) (**Tabla 44**).

En total un 82,4% se han sometido a una única intervención y 17,5% a dos (rescate), comparado con 70% y 30% respectivamente en la serie de Cutuli (22). Además, en nuestro estudio son necesarias y se realizan ampliaciones en el mismo acto quirúrgico en 21 pacientes (9,4%). De esta manera, de las 91 pacientes con márgenes en contacto o cercanos (≤ 2 mm), en 57 hemos realizado algún tipo de cirugía adicional o re-escisión (tasa del 62,6%), siendo este porcentaje en el estudio de Vargas del 77,9% por el mismo motivo (265).

La valoración axilar no se ha realizado de rutina en el HGUA ya que el Comité asumió que, en el CDIS, la afectación metastásica de los ganglios es rarísima. Además, no se dispuso hasta los años finales del estudio de un pleno funcionamiento de la técnica del GC. El porcentaje de casos sin valoración de la axila es de un 77%, se ha empleado la técnica del GC en el 15% del total de pacientes intervenidas (el 83% de estas BGC se realizaron en el año 2010 por el motivo expuesto previamente), muy por debajo de centros como el IEO que maneja en su revisión publicada en 2009 (207) su uso en un 57% de las pacientes) y mediante un vaciamiento axilar en el 8% (el 79% de los vaciamientos se realizaron entre los años 2000-2004). Comparativamente, los porcentajes en el artículo de Cutuli (22) se aproximan más, siendo la BGC realizada en

el 21,3% de las pacientes y el vaciado axilar en el 10,4%. La media de ganglios en el vaciado axilar de nuestro estudio es de 10,5 (rango 3-29) y todos los ganglios analizados fueron negativos, al igual que en la serie de Rakovitch (318), Vargas (265) y Amichetti (321), con una media de ganglios por linfadenectomía de 8 (rango 1-34), 12 (rango 1-28) y 15 (rango 1-30) respectivamente. En los ensayos clínicos NSABP B-17 hubo un 38% de vaciamientos axilares y en el EORTC un 20% (están realizados en años previos a nuestro trabajo). En la serie de García (305), los porcentajes fueron: 61,2% axila no valorada, 32% empleo de la BGC y 6,8% vaciamiento axilar, pero con una paciente con afectación ganglionar metastásica sin identificar ningún foco en la revisión de la pieza.

En la serie de Cutuli (22) el análisis multivariante mostró que el realizar la BGC se asoció a cirugía tipo mastectomía, el subtipo comedo, tamaño grande del CDIS y CDIS de alto grado. En nuestra serie, hay mayor proporción de valoración axilar estadísticamente significativa a favor de la mastectomía (49,3%) comparado con la tumorectomía (10,5%) ($p < 0,001$) (**Tabla 83**). De los 35 casos con BGC realizadas, 22 eran mastectomías, 17 comedocarcinomas, 21 con un tamaño > 20 mm y 26 grado III.

Cuatro ensayos aleatorizados han demostrado que la irradiación mamaria reduce el riesgo de eventos locales tras CC del CDIS, de un 25-30% a un 15% a 10 años (225–228). Esta disminución es tanto para segundas neoplasias invasivas como no invasivas. Sin embargo, ninguno de estos ensayos ha observado diferencias en la tasa de metástasis a distancia, supervivencia específica por CM y SG entre las pacientes irradiadas y no irradiadas (situación diferente en el CMI, donde el uso de RT mejora significativamente estos resultados) (322). Por lo tanto, se deberían valorar en el CDIS los potenciales, aunque sean pequeños, efectos secundarios de la RT a la hora de tomar decisiones terapéuticas. Tampoco se ha logrado identificar un subgrupo de pacientes en las que se pudiera obviar a RT, es decir, se benefician todos los grupos de pacientes pero el beneficio parece ser mayor a mayor volumen de enfermedad cercano al margen (323). La supervivencia tras RT es excelente, con tasas a 5 años que van del 98 al 100% (231) y a 15 años que son del 93-94% de SG y 96-97% de supervivencia libre de enfermedad (232).

Pero, a pesar de su eficacia probada, según Baxter (46) la RT en EEUU se usa tan solo en la mitad de las pacientes tras CC. En nuestra serie, sólo un 9,9% (22/222) de las pacientes han recibido RT complementaria (una de ellas tras mastectomía) a lo largo de los 11 años del presente estudio. Comparado con el trabajo de García (305), un 66% de las pacientes tratadas con tumorectomía recibieron RT entre 1999 y 2003 y a partir del año 2003 se recomendaba RT de forma sistemática a todas las pacientes tras CC del CDIS; en el trabajo de Cutuli (22) al 61.7% se le administró RT adyuvante, en el de Kong (324) al 67% y en el de Guerrieri-Gonzaga (207) al 46,1%. Nuestro bajo porcentaje podría explicarse por la no aplicación sistemática de la RT si no por los criterios de Van Nuys.

La RT se asocia con el tamaño del CDIS > 20 mm y con los márgenes < 2 mm de manera significativa en nuestro estudio, pero no con la edad, el tipo comedo, el grado, los marcadores IHQ ni el perfil IHQ (**Tabla 92**). En el trabajo de Rakovitch (318), la RT se asoció de manera estadísticamente significativa a la edad < 70 años, el alto grado nuclear y el tamaño > 1 cm, y también aumentó su indicación de un 39% en 1991 a un 51% en el año 2000 (P=0.18).

Lógicamente la RT se asocia en nuestro estudio a la realización de tumorectomía (p=0,001) (**Tabla 91**). La RT, aunque reduce el riesgo de recaída un 62% (HR 0,381), no ha demostrado ser factor protector en el riesgo de recaída según nuestros resultados (p=0,352), pero en el subgrupo de tumorectomía hay una disminución del porcentaje de recaídas del 13,2% al 4,8%, sin llegar a saber si esto es estadísticamente diferente por falta de casos.

Krotneva (325) describe que hay situaciones en las que se infrutiliza la RT adyuvante, como por ejemplo en mujeres de edad avanzada, a pesar que según el registro SEER las mujeres con edades comprendidas entre los 70-79 años sin comorbilidades son las que más se van a beneficiar de su uso. En nuestro estudio no hubo diferencias con respecto a la edad en la indicación de la RT.

El tratamiento con TH se ha administrado en el HGUA cuando los receptores hormonales son positivos (>1%). La evidencia del estudio NSABP B-24 indicó que el TMX es beneficioso para las mujeres con CDIS RE positivos, lo cual coincide con todo lo

publicado en el CMI. Basado en este ensayo clínico, está indicado el estudio de los RH para indicar la utilización de tratamiento hormonal adyuvante.

En nuestro trabajo hemos comprobado que fueron un total de 160 mujeres (71,7%) con CDIS las que tomaron TH (**Tabla 36**). En un 91,9% de los casos fue TMX el fármaco empleado, en 10 ocasiones secuencialmente se pautó TMX y posteriormente IA y en un 8,1% de las pacientes se empleó IA únicamente. Cutuli (22) publica unas tasas más bajas de TH del 13.4% (80% con TMX), Kong (324) del 44,1% y en la serie de García (305) se recomendó el TMX en la mayor parte de los casos (el 96,5% de las pacientes lo tomaron).

Hay mayor tendencia de pauta de HT tras tratamiento quirúrgico con tumorectomía que con mastectomía, resultado estadísticamente significativo en nuestro estudio (**Tabla 91**), al contrario que en el de Wallis (275), en el que la tendencia es mayor tras la realización de una mastectomía. El único motivo para pautar TMX tras una mastectomía sería la prevención de aparición de nuevos eventos en la mama contralateral.

Un reciente meta-análisis de la Cochrane (326) con datos actualizados de los ensayos NSABP B-24 y UK/ANZ, confirma el beneficio del TMX en la prevención de eventos mamarios, tanto ipsi como contralaterales, con un número de casos a tratar para prevenir un evento (NNT) de 15. Pero no llega a un consenso en la pauta de tratamiento con TMX postcirugía. En la guía NCCN de CM (137) se recomienda el uso de TMX durante 5 años tras CC (categoría 1), especialmente en los CDIS RE+.

El tratamiento con TMX en nuestro trabajo, aunque en el límite de la significación, se podría decir que es un factor protector de recaídas, disminuyéndolas en casi un 70% (HR 0,322, $p=0,05$) (**Tabla 97**). La asociación RT y TMX maximiza el beneficio en la reducción de recurrencias ipsilaterales a CMI hasta en un 85% en los diferentes ensayos. En el NSABP B-17, la recurrencia a CMI a los 12 años fue del 18%, la cual se reduce a aproximadamente un 2 a 3% con la combinación RT y TMX.

No hay, sin embargo, beneficio demostrado en cuanto a SG con TMX en estos ensayos clínicos. Por ello y por sus efectos secundarios, a pesar de los resultados favorables en los estudios, su uso no se recomienda en todas las guías (al contrario que la RT).

6.5 RECAÍDAS, SEGUIMIENTO Y SUPERVIVENCIA.

La mayor probabilidad de recaída tras una tumorectomía (12%) en relación a lo que ocurre cuando se realiza mastectomía (3,8%) se muestra con significación estadística en la casuística de nuestro estudio (**Tabla 85**). En el trabajo de García no hubo recaídas tras mastectomía. En el trabajo de Altintas (134), de 159 casos de CDIS hubo un 14,5% de recurrencias, sin diferencias entre los casos que se sometieron a CC o a mastectomía. Los únicos predictores de recurrencia hallados por este autor fueron la edad, IPVN, el margen y el tamaño, no así los marcadores moleculares (ni de manera individual ni asociados a otros marcadores). Tampoco en el trabajo de Vargas demostraron que la mastectomía mejorara el control local o la supervivencia cáncer específica comparado con la tumorectomía (265).

Nuestra tasa de recaída es del 9% (20/220), siendo en el estudio de García (305) del 10%. La mitad de las recurrencias según la literatura suelen ser a CMI y la otra mitad a CDIS (215,232,327), siendo en nuestro caso un 70% a CMI y un 30% a CDIS (**Tabla 35**), con el riesgo de diseminación y mortalidad que conlleva la recaída a un cáncer infiltrante. En varios trabajos como el de Solin y Lee (116,204) documentan la importancia que tiene la metástasis en la recurrencia a CMI tras tratamiento conservador de la mama y la necesidad de minimizar esta situación en una paciente con CDIS. Aunque las mujeres con un CDIS primario tienen muy buen pronóstico (227), la supervivencia cáncer específica a 15 años cae al 60% tras recurrencia a CMI (211). El número de recurrencias en el presente estudio ha sido pequeño así que los resultados deben ser interpretados con precaución.

Las recaídas en los CDIS suelen ocurrir en el mismo lugar o adyacente a la localización primaria de la lesión (20,38), lo cual se podría considerar enfermedad residual, tal y como han demostrado estudios que muestran concordancia en el patrón morfológico y genético comparado por hibridación genómica con la lesión primaria (33).

Las tasas de recurrencia a 50 meses en estudios que realizaron tumorectomía como único tratamiento informan de una tasa de recurrencia variable entre 13% y 26% (18,118,139,328). Otros autores como Lagios y Silverstein (329) en estudios retrospectivos obtienen tasas muy bajas, entre el 6 y el 9% a 12 años: en general, son lesiones pequeñas, de bajo grado, con márgenes en la cirugía muy amplios, lo cual no

se corresponde con la realidad de la población que atendemos a diario en nuestras consultas. Pero también hay estudios prospectivos que no emplean la RT adyuvante: Hughes y Rudloff (235,239) muestran resultados con tasas de recaída entre el 10-13% a 10 años: esto sugiere que puede existir un subgrupo de pacientes que tenga un menor beneficio de la RT ya que de por sí son mujeres con bajo riesgo de recaída.

En la **Tabla 112** se puede ver la probabilidad de recaída local tras CC de nuestro trabajo comparado con los datos del estudio de Stuart et al. (320), el cual es un meta-análisis de 9391 pacientes con CDIS puro y mínimo 10 años de seguimiento. Se puede apreciar que la RT asociada a la TH tras la cirugía es la que menor tasa de recaída presenta, no observando recurrencias en nuestra serie mientras que es del 9,7% en los resultados de Stuart. Si sólo se asocia RT a la tumorectomía, la tasa de recaída es del 6% vs 13,6% respectivamente, si sólo se asocia TH del 47% vs 24,7% y, si no hay tratamientos adyuvantes, la tasa es del 47% vs 25% respectivamente. Como conclusión podría decirse que a mayor intervencionismo en cuanto a adyuvancia se refiere, mayor control local de la enfermedad.

Tabla 112: Comparación de los tratamientos adyuvantes tras CC y la recaída local

	Recaída local	
	Stuart et al.	Estudio HGUA
Tumorectomía + RT + TH	9,7 %	0%
Tumorectomía + RT	13,6 %	6%
Tumorectomía + TH	24,7 %	47%
Tumorectomía sólo	25,0 %	47%

Nuestra tasa de recaída tras CC es globalmente del 12% y se reduce a la mitad (6%) cuando se administra RT, corroborando lo publicado por los principales ensayos clínicos.

En cuanto a la relación del tipo de recurrencia con el tiempo a la misma, la recurrencia a CDIS ocurre ligeramente más temprano en nuestro trabajo (49,9 meses) que cuando es a CMI (54,8 meses) (**Tabla 98**), al igual que los resultados de Guerrieri-Gonzaga (207) (40 meses de tiempo medio en la recurrencia a CDIS y 30 meses a CMI) y Wallis (275) (15 meses y a partir de 60 meses respectivamente).

Vargas (265) publica una tasa de mastectomía de rescate del 90% (27/30) y de tumorectomía del 10% (3/30) con o sin RT. La mastectomía de rescate también fue el tratamiento más empleado en el estudio de Vidali (330). La mastectomía es la cirugía tras recaída que más hemos empleado (12/20, 60%), empleándose la tumorectomía en cinco casos (5/20, 25%), dos de ellos se había realizado como cirugía inicial mastectomía y en tres tumorectomía, recibiendo los cinco RT tras la cirugía de rescate. En 3 mujeres no se realiza ninguna cirugía tras el conocimiento de la recaída: dos de ellas porque la recaída a CMI se asocia a metástasis por lo que se pautó el tratamiento correspondiente (una falleció y otra vive actualmente). La otra paciente es la que no se intervino de inicio en el año 2005, con 78 años, ya que radiología informó de una exéresis completa de los calcios tras la BAV. Recae en el año 2009, a CDIS (probable lesión residual), y decide no intervenir tampoco. Actualmente vive con 89 años y la controla el médico de atención primaria. Este sería un ejemplo de seguimiento de la historia natural de un CDIS sin cirugía ni tratamientos adyuvantes, curiosamente grado III tipo comedo y fenotipo Luminal B Her-2 positivo.

Solin en 1993 (233) publica que lesiones tipo comedo en combinación con grado nuclear 3 tienen un riesgo de recurrencia local a 8 años tras tumorectomía con RT asociada de un 20% en comparación con un 5% si no se asocian estos dos parámetros patológicos ($p=0.009$). Sin embargo, cuando el seguimiento se hace a largo plazo (15 años), dada la presencia de recaídas tardías en lesiones sin esta combinación, el mismo autor no encuentra diferencias entre los dos grupos (232). Esto también nos lo muestra Silverstein et al. (48), con un primer artículo donde se observa una tasa de recaída local mayor en lesiones con comedocarcinoma comparado con no comedo y posteriormente, con más años de seguimiento, no encuentra diferencias entre los dos grupos (8).

El tiempo medio de seguimiento en nuestro trabajo es de 9 años (rango entre 1,5 y 16 años), con un seguimiento a 5 años del 93% y a 10 años del 37,1%; estos tiempos son mayores que el de otros estudios, como el de Vargas (265), con una media de seguimiento de 6,1 años (rango 1-18,5 años), un 59,5% de las pacientes seguidas un mínimo de 5 años y 24,9% 10 años.

La supervivencia libre de recaída a 10 años es del 90,9% para todos los casos y del 89,2% para las pacientes a las que se les ha realizado una tumorectomía (excluyendo las mastectomías, los CM previos contralaterales y las pérdidas), con tiempos medios superiores en el grupo de mastectomía, no alcanzando esta diferencia significación estadística ($p=0,051$). La supervivencia libre de enfermedad en la serie de García (305) es del 83% a los 10 años de seguimiento para todos los casos y del 75,3% para el subgrupo tratado con tumorectomía, con diferencias estadísticamente significativas ($p<0,001$) respecto al grupo de mastectomía. En ese trabajo tampoco encontraron diferencias en las tasas de recidiva estadísticamente significativas en función del tamaño tumoral, la distancia quirúrgica al margen, el grado histológico ni la edad de la paciente, al igual que nuestra serie (**Tablas 61 y 64**). En el subgrupo de pacientes tratadas con tumorectomía en nuestro trabajo, la supervivencia libre de recaída local fue significativamente mayor en las que recibieron tras la cirugía RT y TH, y menor en aquellas que recibieron solo uno o ninguno de los tratamientos adyuvantes (comparable este dato con García et al.) ($p=0,018$), aunque hay que ser cautos dado el número pequeño de pacientes que recibieron solo RT (**Tabla 104 y Figura 38**). En cuanto a la TH sí que hemos encontrado en nuestro trabajo diferencias estadísticamente significativas en el parámetro supervivencia, que es mayor cuando se administra TMX ($p=0,033$) (**Tabla 106 y Figura 39**).

Nuestras pacientes presentan una menor supervivencia en el subtipo Luminal B Her-2 positivo y Her-2, aunque las diferencias no son estadísticamente significativas (**Tabla 108**). Pero en el marcador IHQ independiente Her-2 sí se ha podido demostrar que cuando es positivo presenta una menor supervivencia que cuando es negativo ($p=0,049$) (**Tabla 107**), dato a tener en cuenta para futuros estudios. En el trabajo de Williams sí demuestra que hay mayor probabilidad de recaída en los CDIS de alto grado, con márgenes afectos y, comparado con el perfil IHQ Luminal A, el fenotipo Her-2 y Luminal B Her-2 positivo tienen una menor supervivencia libre de enfermedad en las curvas de Kaplan-Meier (**Figura 57**).

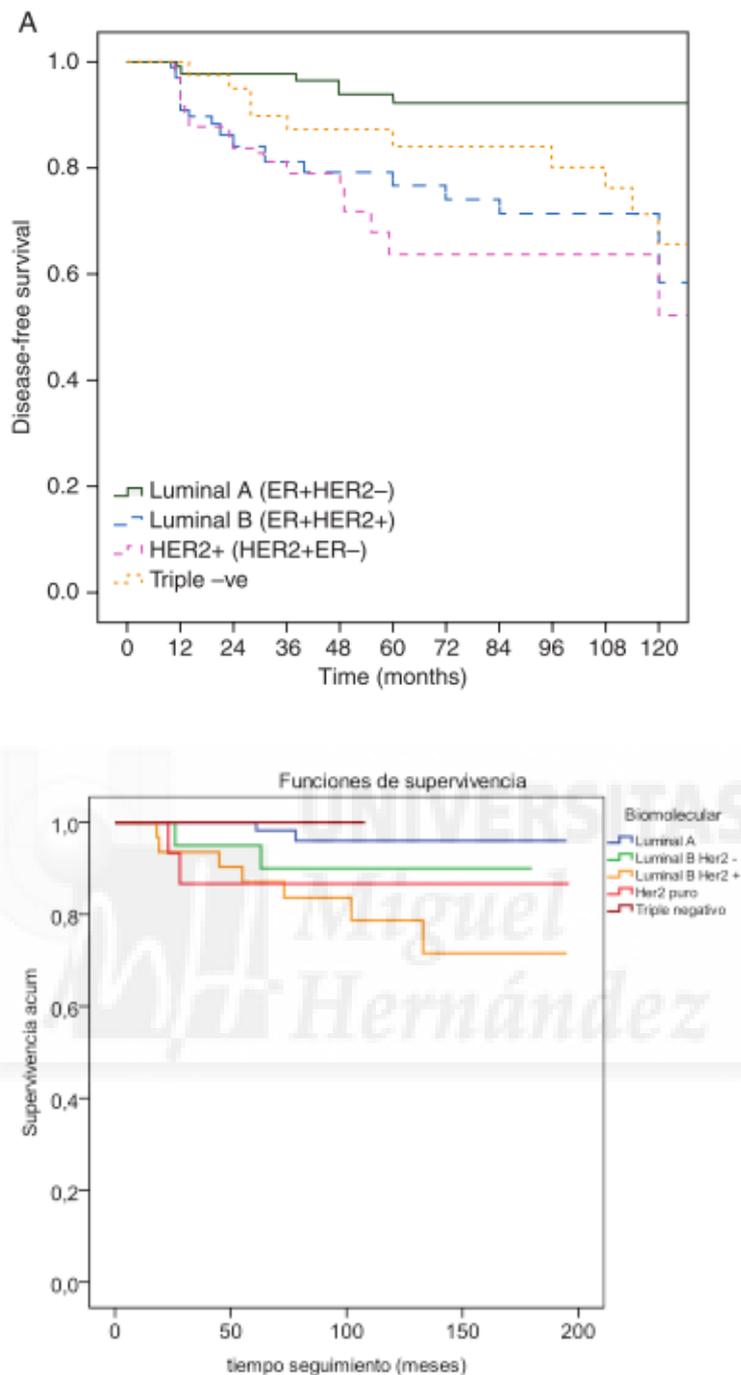


Figura 57: Comparación de las curvas de supervivencia de los perfiles IHQ del trabajo de Williams (arriba) y nuestro estudio (abajo)

El CDIS es la lesión precursora de la mayoría de los CMI pero no todos los CDIS tienen el tiempo o la capacidad genética de progresar a un CM invasivo (95). De hecho no se ha hecho evidente (con el incremento de su diagnóstico con el cribado) una reducción significativa en la incidencia de CMI (331). Necesitamos conocer el potencial maligno que tiene el CDIS. Los criterios morfológicos por sí solos no son capaces de estratificar

el riesgo como, por ejemplo, se ha puesto en evidencia en nuestro estudio (**Tablas 64 y 65**). Su caracterización molecular confirma la heterogenicidad de esta lesión, nos proveerá de un mayor conocimiento en cómo progresa a CMI y tendrá probablemente implicación en el manejo y estimación del riesgo de recidiva, limitando el tratamiento a aquellas mujeres que realmente se beneficien del mismo (117).

Se han realizado múltiples intentos de clasificar el CDIS en función de su riesgo de progresión o recurrencia: hay muchos factores que se han asociado a un aumento del riesgo de recurrencia local y progresión a CMI como la edad joven, tamaño tumoral grande, alto grado nuclear, necrosis comedo y márgenes positivos (197,227,236) y la no asociación de RT adyuvante en los análisis multivariantes (26). Pero la importancia relativa de cada uno y las interacciones entre ellos no están bien definidas. Además, aunque muchos trabajos muestran que los márgenes positivos o cercanos se asocian a alta probabilidad de recurrencia tras CC del CDIS, es muy difícil llegar a un consenso sobre el ancho de margen óptimo.

La Conferencia de Consenso de Patólogos del CDIS (107,115) reconoce que primero se debe estratificar el CDIS por el grado y enfatizan la necesidad de identificar marcadores biológicos y moleculares que predigan la recurrencia, la capacidad de progresión a invasión y las respuestas a tratamientos. Es el reto de futuros estudios obtener toda esta información.

Hasta que tengamos dichos datos, el tratamiento del CDIS debe realizarse en el contexto de un equipo multidisciplinar y enfocarse a minimizar el riesgo de recaída local sin menoscabar la calidad de vida de la paciente, maximizando el objetivo de la conservación mamaria (290). La estrategia terapéutica adecuada variará en función de características tanto de la enfermedad como de la paciente, así como de sus preferencias.

El tratamiento local o sistémico elegido no afecta a la supervivencia (38) pero, sin embargo, sí influye en la recurrencia local y en la recurrencia local invasiva. Los meta-análisis muestran que por cada cuatro recaídas locales que se previenen, se previene también una muerte por CM (322). Por eso los estudios se han centrado en la recurrencia local como objetivo o "endpoint" en la evaluación del tratamiento de estas pacientes. Nuestro trabajo sí ha demostrado que hay diferencias en supervivencia

según los tratamientos administrados, pero hay que ser cautos ya que el número de eventos es escaso (**Tabla 104**).

Es difícil saber la importancia de los marcadores IHQ dada la heterogeneidad en los estudios en cuanto a tratamientos administrados, bajo número de pacientes incluidos, seguimiento corto de las pacientes e incluso en muchos se asoció el CDIS con CMI (131). Lo que normalmente ocurre es que no se estudian en el CDIS de rutina el estado de marcadores como el RE, RP y Her-2 (son los más comúnmente utilizados en la práctica clínica como marcadores pronósticos y predictivos en el CMI) (165), lo cual limita la realización de grandes estudios retrospectivos.

Aunque el estado del Her-2 es considerado un importante factor pronóstico en el CMI, su valor en el CDIS está aún por elucidar. Hasta el momento los estudios han demostrado una evidencia débil o no clara del estado del HER-2 en el pronóstico del CDIS (89,131), por lo que las guías NCCN (137) afirman que el conocimiento del estado del HER-2 no altera la estrategia de manejo y por lo tanto no debería determinarse. Nosotros sí hemos podido demostrar un mayor riesgo de recaída cuando el marcador Her-2 es positivo (sobre todo Her-2 ++) y una menor supervivencia. Pero es necesaria más investigación sobre el papel de este marcador solo o en combinación con otros en el riesgo de progresión a CMI.

En la práctica clínica diaria el diagnóstico del CDIS recae en la evaluación clínica y morfológica (237,239,276), pero no hay un acuerdo sobre cómo combinar estos factores. Sólo ocasionalmente nos beneficiamos del uso de marcadores IHQ. Hasta la fecha, el diagnóstico de los subtipos moleculares no ha podido aprovecharse desde el punto de vista terapéutico en las lesiones preinvasoras (332) porque no conocemos todavía el significado pronóstico que tienen (296). Como dice Lesurf (333), no está claro qué mecanismos llevan a la progresión y si éstos son dependientes o independientes del subtipo molecular. Nuestro estudio muestra que sí hay un perfil asociado a mayor probabilidad de recurrencia local (Luminal B Her-2 positivo), pero no hay diferencias en supervivencia entre los subgrupos IHQ.

El añadir los criterios clásicos a los avances en los perfiles moleculares y, probablemente, un mejor entendimiento del papel del microambiente en el CDIS, nos irá proporcionando gradualmente un collage de los factores que determinan el

comportamiento de esta entidad. Urgen estudios amplios prospectivos que investiguen y validen los marcadores en el CDIS para así estratificar el riesgo en estas pacientes lo cual ayudará a optimizar los tratamientos.

Nuestro estudio sugiere, como implicación práctica, administrar tratamientos adyuvantes solo a los subtipos más agresivos, limitando los efectos secundarios y costes en las pacientes de bajo riesgo. Aunque se requiere validación en otras poblaciones y mayor investigación para saber si los marcadores IHQ o la clasificación empleada en los perfiles IHQ puede sustituir a los factores clásicos empleados clínico-patológicos o de alguna manera se pueden integrar ambos.





7. Limitaciones y Retos Futuros

7. LIMITACIONES Y RETOS FUTUROS

7.1 LIMITACIONES

Se trata de un estudio que presenta las siguientes limitaciones:

- Aunque es una buena muestra de pacientes, es un estudio retrospectivo.
- No siempre se ha conseguido poder estadístico para detectar diferencias en los resultados.
- El número de pacientes en algunos subgrupos es reducido y con tiempo de seguimiento más corto.
- Además, es un estudio monoinstitucional, con práctica idiosincrásica en cuanto a cirugía, procesamiento patológico y administración de tratamientos adyuvantes.

7.2 RETOS FUTUROS

Posiblemente el descubrimiento de nuevos marcadores de riesgo de progresión/invasión basados en acontecimientos moleculares a nivel del microambiente o en el componente estromal podrá ayudar a distinguir dentro de la heterogenicidad del CDIS formas más indolentes o más agresivas y así ajustar o individualizar la toma de decisión terapéutica (80,129,154).

Hemos de mejorar, como cirujanos, la obtención de mayores márgenes en la cirugía, aplicando técnicas oncoplásticas.

En cuanto a terapias con otros fármacos, el CDIS parece una situación ideal para investigar vacunas para prevención primaria ya que se trata de un estadio preinvasivo con una carga tumoral baja (334). Actualmente se están realizando ensayos clínicos de terapia dirigida contra el Her-2 con el fármaco trastuzumab (TZM) en el CDIS, tanto en adyuvancia como neoadyuvancia, con el objetivo de valorar si se reducen las recaídas (147,335–338).

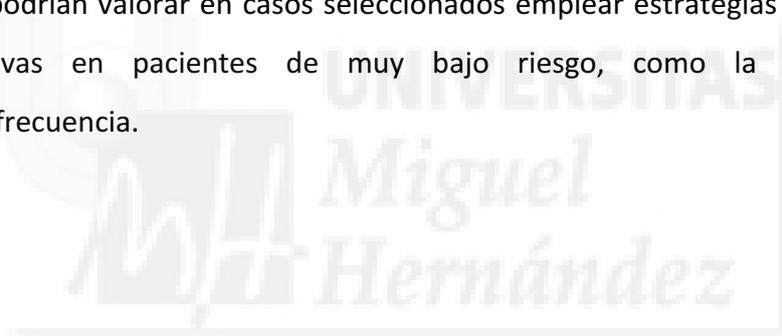
- La evidencia sugiere que los tumores, incluido el CM, es iniciado y mantenido por células madre cancerígenas (CSC), que parecen tener un papel importante en la recurrencia y en las resistencias a los tratamientos. Ante la necesidad de elegir de manera correcta la estrategia terapéutica en el CDIS y reducir la tasa de recurrencias surgen estudios con otros fármacos: administrando DAPT

(inhibidor de Notch) y lapatinib (inhibidor de ErbB1/2) consiguieron reducir la actividad de las CSC y el crecimiento de los acinos en las matrices de tejido. Estos datos ayudan al mejor entendimiento de la biología del CDIS y sugiere un nuevo tipo de tratamiento debería ser investigado (339).

- Inhibidores de la COX-2: en el 43% de los CMI se han detectado niveles moderados o altos de ciclooxigenasa (COX-2) y en el 63% de los CDIS, porcentaje que sube al 93% en los tumores Her-2 positivos. Está en curso un ensayo en fase 1 que estudia el efecto del Sulindac[®] como quimioprevención.

- Se están realizando estudios de seguimiento activo versus tratamiento tradicional (quirúrgico) para valorar la magnitud del sobretratamiento en el CDIS (228) (229).

- Se podrían valorar en casos seleccionados emplear estrategias mínimamente invasivas en pacientes de muy bajo riesgo, como la ablación con radiofrecuencia.





8. Conclusiones

8. CONCLUSIONES

1. Se han podido identificar los perfiles IHQ en nuestra serie de CDIS. Comparado con el fenotipo Luminal A, el resto de perfiles (Luminal B Her-2 negativo, Luminal B Her-2 positivo, Her-2 y triple negativo) presenta un riesgo de recaída mayor, sin diferencias en supervivencia libre de recaída. El subgrupo Luminal B Her-2 positivo es el que presenta un peor pronóstico, dado que su HR es de 6,3 (resultado estadísticamente significativo).
2. Entre los marcadores IHQ (de manera independiente), sólo el Her-2 positivo tiene mayor riesgo de recaída: si el CDIS es Her-2 ++ el riesgo de recaída está aumentado 4,5 veces.
3. Ninguna variable de las clásicas conocidas en el CDIS (edad, grado histológico, márgenes, tipo comedo y tamaño) han demostrado tener relación con la recaída. La toma de anticonceptivos aumenta el riesgo de recaída un 53,3% (HR 1,53, estadísticamente significativo).
4. En el análisis multivariante, los factores que se relacionan con la recaída son tomar o no TH y el perfil IHQ. El TMX reduce la posibilidad de recaídas un 70% respecto a las pacientes sin tratamiento hormonal. Presentar el perfil Luminal B incrementa la posibilidad de recaída 6,9 veces con respecto al Luminal A.
5. Aunque la RT también reduce el riesgo de recaídas, sólo el TMX ha demostrado ser factor protector, con significación estadística, disminuyendo la probabilidad de recaída casi en un 70% (HR 0,322). Las pacientes tratadas con TMX presentan una mayor supervivencia, estadísticamente significativa, que las no tratadas. También existen diferencias, estadísticamente significativas, en supervivencia entre las distintas combinaciones de tratamientos, siendo las pacientes con mayor supervivencia libre de recaída las que recibieron la asociación de ambos (RT y TH) tras cirugía conservadora.



9. Anexos

9. ANEXOS

9.1 INFORME FAVORABLE DEL CEIC DEL HGUA



(Ref. CEIC PI2016/21)

INFORME DEL COMITE ETICO DE INVESTIGACION CLINICA

Reunidos los miembros del Comité Ético de Investigación Clínica del Hospital General Universitario de Alicante, en su sesión del día 27 de Julio de 2016, y una vez estudiada la documentación presentada por la **Dra. Hortensia Ballester Galiana**, Médico Adjunto del Servicio de Ginecología del Hospital General Universitario de Alicante, tiene bien a informar que el proyecto de investigación titulado "**Parámetros morfológicos y biológicos en el carcinoma ductal in situ de mama. Implicaciones pronósticas**", se ajusta a las normas deontológicas establecidas para tales casos.

Y para que conste, lo firma en Alicante con fecha veintisiete de Julio de dos mil dieciseis.

Fdo. Mayte Domenech Varón
Secretaria del CEIC

9.2 VISTA DEL FORMULARIO DE LA BASE DE DATOS UTILIZADA EN EL ESTUDIO.

FORMULARIO RECOGIDA DE DATOS															
Hoy											26/4/17				
Tesis Doctoral de Hortensia Ballester Galiana															
DATOS PERSONALES															
Nº Reg											Edad Int.	Edad Hoy			
250															
ANTECEDENTES PERSONALES															
PATOLOGÍAS PREVIAS															
TUMORES						HTA		Tiroidismo		Diabetes		Dislipemias			
Pulmón	Digestivo	Leucemia	Unfoma	Tiroides	Otros			Hiper	Hipo	Tipo I	Tipo II				
1-Sí/2-No	1-Sí/2-No	1-Sí/2-No	1-Sí/2-No	1-Sí/2-No	1-Sí/2-No	1-Sí/2-No	1-Sí/2-No	1-Sí/2-No	1-Sí/2-No	1-Sí/2-No	1-Sí/2-No	1-Sí/2-No			
CIRUGÍAS PREVIAS			IRRADIA-CIÓN			H Á B I T O S			GENÉTICOS		CONSTITUCIÓN				
Histerectomía			PREVIA			Tabaco		Alcohol		BRCA-1	BRCA-2	P-TEN	Peso	Talla	IMC
Sin anexos			1-Sí/2-No			1-Nunca; 2-Antes		1-Abstemió; 2-Moder		1-Sí/2-No	1-Sí/2-No	1-Sí/2-No	(kg)	(m)	
1-Sí/2-No			1-Sí/2-No			3-Ahora		3-Alto		1-Sí/2-No	1-Sí/2-No	1-Sí/2-No			
ANTECEDENTES GINECO-OBSTÉTRICOS															
Menarquia		Fórmula Menstrual	Última Regla	Paridad	Edad Hijo 1º	Lactancia Materna		Toma Anticonceptivos		Menopausia		T H S			
						1-Sí/2-No		1-Sí/2-No		1-Sí/2-No		1-Sí/2-No			
PATOLOGÍA MAMARIA PREVIA															
Mastopatía Fibroquística/ Fibroadenoma			Mastitis		Otras	Cáncer	CÁNCER DE MAMA								
1-Sí/2-No			1-Sí/2-No		1-Sí/2-No	1-Sí/2-No	Año	Mama	Tumor		Año	Cirugía			
1-Sí/2-No			1-Sí/2-No		1-Sí/2-No	1-Sí/2-No		1-1 2-D 3-A	Tipo		Definición	Tipo			
CÁNCER DE MAMA				BIOMOLECULAR CÁNCER MAMA											
Practicada	QT	RT	HT	Receptor Estrógeno	Receptor Progester.	HER-2 1+, 2++	P53	BCL-2	Ki67	Receptor Andrógen.	CK5-6	CK19			
Definición	1-Sí/2-No	1-Sí/2-No	1-Sí/2-No	%	%	3+++	2-Negativo	2-Negativo	%	%	1-Positivo	2-Negativo			
MOTIVO DE LA CONSULTA						CIRUGÍA PRACTICADA									
MOTIVOS						PROCEDENCIA			CIRUGÍA INICIAL			RECONSTRUCCIÓN (B)			
Screening	Seguimiento Pat.Prev.		Nódulo	Dolor		Extraclínica			Tipo			Definición (tA)			
1-Sí/2-No	1-Sí/2-No		1-Sí/2-No	1-Sí/2-No		1-Sí/2-No			1-Sí/2-No			1-Sí/2-No			
CIRUGÍA PRACTICADA															
AXILA				RECAÍDA		Tumor Recaída		CIRUGÍA RECAÍDA							
Tipo	Definición (tC)	Nº GC	Res. GC	Vaclamiento Axila GC+		Recaída	Año	Tipo	Definición	Tipo	Definición				
				1-Sí/2-No		1-Sí/2-No									
				Res. VA											
RESCATE			Tumor Rescate (tF)			Cirugía Rescate (tA)			OBSERVACIONES						
1-Sí/2-No	Año	Tipo	Definición			Definición									
CARACTERÍSTICAS A.P.															
Todos los Tumores Incluidos en el Estudio son "Carcinoma ductal in situ"															
TIPO DE TUMOR						Grado	Micros	Necrosis	Otros Tipos Tumor Asociado (tH)			Mama			
Apocrino	Sólido	Papilar	Micropapilar	Comedo	Cribiforme	1 a 4	1-Sí/2-No	1-Sí/2-No	Tipo	Definición		1-1 2-D 3-A			
1-Sí/2-No	1-Sí/2-No	1-Sí/2-No	1-Sí/2-No	1-Sí/2-No	1-Sí/2-No										
Canceriz. Lobulillar	Canceriz. Adenosis	Extensión Pagetoide a Conductos		Tamaño	Márgenes	Ampliación		Lesión Asociada							
1-Sí/2-No	1-Sí/2-No	1-Sí/2-No				Requiere	Realizada	Benigna/Premaligna							
						1-Sí/2-No	1-Sí/2-No	1-Sí/2-No							
Lesiones Asociadas Benignas/Premalignas															
Carcinoma Lobulillar in situ	Hiperplasia Ductal	Hiperplasia Ductal con atipia	Adenosis Esclerosante	Lesión Células Columnares (con atipia)		Lesión Células Columnares (sin atipia)		Papiloma	Fibrosis						
1-Sí/2-No	1-Sí/2-No	1-Sí/2-No	1-Sí/2-No	1-Sí/2-No		1-Sí/2-No		1-Sí/2-No	Tamaño	1-Sí/2-No					
BIOMOLECULAR (Biopsia)															
Receptor Estrógeno	Receptor Progester.	HER-2 1+, 2++	P53 1-Positivo	BCL-2 1-Positivo	Ki67 %	Receptor Andrógen.	CK5-6 1-Positivo	CK19 1-Positivo							
		3+++	2-Negativo	2-Negativo			2-Negativo	2-Negativo							
BIOMOLECULAR (Pieza)															
Receptor Estrógeno	Receptor Progester.	HER-2 1+, 2++	P53 1-Positivo	BCL-2 1-Positivo	Ki67 %	Receptor Andrógen.	CK5-6 1-Positivo	CK19 1-Positivo							
		3+++	2-Negativo	2-Negativo			2-Negativo	2-Negativo							
RADIOLOGÍA															
MAMOGRAFÍA			ECOGRAFÍA		RMN		LOCALIZACIÓN								
1-Sí/2-No	Estimación	Microcalc.	1-Sí/2-No	Estimación	1-Sí/2-No	Estimación	CSE	CSI	CIE	CII	Multifocal/Multicéntrico				
	Tamaño	1-Sí/2-No		Tamaño		Tamaño	1-Sí/2-No	1-Sí/2-No	1-Sí/2-No	1-Sí/2-No	1-Sí/2-No				
EXPLORACIÓN FÍSICA			TRATAMIENTO ADYUVANTE			SEGUIMIENTO									
Palpable	Secreción	Lesión Piel	Radioterapia	Hormonoterapia		Metástasis	Cirugía	Última	Fallecimiento						
1-Sí/2-No	1-Sí/2-No	1-Sí/2-No	1-Sí/2-No	Tamoxifen	Inhibidor	1-Sí/2-No	1-Sí/2-No	Revisión	Fecha	1-Sí/2-No	Fecha	Causa			
				1-Sí/2-No	1-Sí/2-No	1-Sí/2-No	1-Sí/2-No	1-Sí/2-No	1-Sí/2-No	1-Sí/2-No	1-Sí/2-No	1-Enfermedad 2-Otra			



10. Bibliografía

10. BIBLIOGRAFÍA

1. Collins C, Laronga C, Wong JS. Breast ductal carcinoma in situ: Epidemiology, clinical manifestations, and diagnosis. En: UpToDate, Dizon, S (Ed), UpToDate, 2015.
2. Morrow M, Harris JR. Ductal Carcinoma In Situ and Microinvasive Carcinoma. En: Diseases of The Breast. 3rd ed. Philadelphia: PA: Lippincott Williams and Wilkins. 2004. p. 521–37.
3. Lenington WJ, Jensen R A., Dalton LW, Page DL. Ductal carcinoma in situ of the breast: Heterogeneity of individual lesions. *Cancer*. 1994;73(1):118–24.
4. Page D, Rogers L. Diagnostic histopathology of the breast. 1st ed. New York, NY: Churchill Livingstone. 1987. p. 157-174.
5. Allred DC. Ductal carcinoma in situ: Terminology, classification, and natural history. *J Natl Cancer Inst - Monogr*. 2010;(41):134–8.
6. Dupont W, Page D. Risk factors for breast cancer in women with proliferative breast disease. *N Engl J Med*. 1985;312(3):146–51.
7. Lagios MD, Margolin FR, Westdahl PR, Rose MR. Mammographically detected duct carcinoma in situ. Frequency of local recurrence following tylectomy and prognostic effect of nuclear grade on local recurrence. *Cancer*. 1989;63(4):618–24.
8. Silverstein M, Cohan B. Duct carcinoma in situ: 227 cases without microinvasion. *Eur J Cancer*. 1992;28(2):630–4.
9. Sakorafas GH, Tsiotou AGH. Ductal carcinoma in situ (DCIS) of the breast: evolving perspectives. *Cancer Treat Rev*. 2000;26(4):103–25.
10. Howlader N, Noone A, Krapcho M, Neyman N. SEER cancer statistics review, 1975–2009. Bethesda, MD: Natl Cancer Inst. 2012; 1975–2009.

11. 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):170–8.
12. Partridge AH, Elmore JG, Saslow D, Mccaskill-stevens W, Schnitt SJ. Challenges in Ductal Carcinoma In Situ Risk Communication and Decision-Making Report From an American Cancer Society and National Cancer Institute Workshop. *CA Cancer J Clin.* 2012;62:203–10.
13. Badruddoja M. Ductal carcinoma in situ of the breast: A surgical perspective. *Int J Surg Oncol.* 2012;2012:1–12 (Article ID 761364).
14. Lin C, Moore D, DeMichele A, Ollila D, Montgomery L. The majority of locally advanced breast cancers are interval cancers. *J Clin Oncol.* 2009;27(abstract-1503).
15. Rosen P, Braun D, Kinne D. The clinical significance of pre-invasive breast carcinoma. *Cancer.* 1980;46(S4):919–25.
16. Page DL. Intraductal Carcinoma of the breast: follow-up after biopsy only. *Cancer.* 1982;49:751–8.
17. Ringberg A, Anagnostaki L, Anderson H, Idvall I, Fernö M. Cell biological factors in ductal carcinoma in situ (DCIS) of the breast-relationship to ipsilateral local recurrence and histopathological characteristics. *Eur J Cancer.* 2001;37(12):1514–22.
18. Betsill WL. Intraductal Carcinoma. Long-term follow-up after treatment by biopsy alone. *JAMA. American Medical Association;* 1978 May 5;239(18):1863–7.
19. Fisher B, Costantino J, Redmond C, Fisher E, Margolese R, Dimitrov N, et al. Lumpectomy compared with lumpectomy and radiation therapy for the treatment of intraductal breast cancer. *N Engl J Med.* 1993;328(22):1581–6.

20. Roses R, Arun B, Lari S, Mittendorf E. Ductal carcinoma-in-situ of the breast with subsequent distant metastasis and death. *Ann Surg Oncol*. 2011;18(10):2873–8.
21. Cutuli B, Lemanski C, Fourquet A, de Lafontan B, Giard S, Meunier A, et al. Breast-conserving surgery with or without radiotherapy vs mastectomy for ductal carcinoma in situ: French Survey experience. *Br J Cancer*. 2009;100(7):1048–54.
22. López-Abente G, Pollán M, Aragonés N. La Situación del Cancer en España. Ministerio de Sanidad y Consumo, Madrid. 2005.
23. 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*. Elsevier Ireland Ltd; 2013;171(1):128–31.
24. Harris EE, Solin LJ. The diagnosis and treatment of ductal carcinoma in situ of the breast. *Breast J*. 2000;6(2):78–95.
25. Delaney G, Ung O, Bilous M, Cahill S, Greenberg M, Boyages J. Ductal carcinoma in situ. Part I: Definition and diagnosis. *Aust N Z J Surg*. 1997;67(2-3):81–93.
26. Silverstein MJ, Lagios. Use of predictors of recurrence to plan therapy for DCIS of the breast. *Oncology*. 1997;11(3):393–412.
27. Schwartz G, Finkel G, Garcia J, Patchefsky A. Subclinical ductal carcinoma in situ of the breast: treatment by local excision and surveillance alone. *Cancer*. 1992;70(10):2468–74.
28. Patchefsky AS, Schwartz GF, Finkelstein SD, Prestipino A, Sohn SE, Singer JS, et al. Heterogeneity of intraductal carcinoma of the breast. *Cancer*. 1989;63(4):731–41.
29. Ernster V, Ballard-Barbash R. Detection of ductal carcinoma in situ in women undergoing screening mammography. *J Natl Cancer Inst*. 2002;94(20):1546–54.

30. Contesso G, Mouriesse H, Petit J. Non-palpable breast cancer: the point of view of the pathologist. *J Belge Radiol.* 1990;73(5):329–33.
31. Lagios M, Westdahl P, Margolin F, Rose M. Duct carcinoma in situ. Relationship of extent of noninvasive disease to the frequency of occult invasion, multicentricity, lymph node metastases, and short-term treatment failures. *Cancer.* 1982;50(7):1309–14.
32. Querci della Rovere G, Warren R, Benson JR. *Cáncer de Mama. Segunda ed.* Madrid, España: Editorial Marbán; 2014. p. 35-55.
33. Fisher ER, Sass R, Fisher B, Gregorio RemR, Brown R, Wickerham L. Pathologic Findings From the National Surgical Adjuvant Breast Project (NSABP) Protocol B-17. *Cancer.* 1995;57(6):1310–9.
34. Henrot P, Leroux A, Barlier C, Génin P. Breast microcalcifications: The lesions in anatomical pathology. *Diagn Interv Imaging.* Elsevier Masson SAS; 2014;95:141–52.
35. Bassett L. Mammographic analysis of calcifications. *Radiol Clin North Am.* 1992;30(1):93–105.
36. Holland R, Hendriks JH, Vebeek AL, Mravunac M, Schuurmans Stekhoven JH. Extent, distribution, and mammographic/histological correlations of breast ductal carcinoma in situ. *Lancet.* 1990 Mar 3;335(8688):519–22.
37. Van Cleef A, Altintas S, Huizing M, Papadimitriou K, Van Dam P, Tjalma W. Current view on ductal carcinoma in situ and importance of the margin thresholds: A review. *Facts Views Vis ObGyn.* 2014;6(4):210–8.
38. Fisher E, Sass R, Fisher B, Wickerham L, Paik S. Pathologic findings from the national surgical adjuvant breast project (protocol 6) I. Intraductal carcinoma (DCIS). *Cancer.* 1986;57(2):197–208.

39. Bellamy COC, McDonald C, Salter DM, Chetty U, Anderson TJ. Noninvasive ductal carcinoma of the breast: The relevance of histologic categorization. *Hum Pathol.* 1993 Jan;24(1):16–23.
40. Rakovitch E, Pignol J-P, Hanna W, Narod S, Spayne J, Nofech-Mozes S, et al. Significance of multifocality in ductal carcinoma in situ: outcomes of women treated with breast-conserving therapy. *J Clin Oncol.* 2007;25(35):5591–6.
41. Holland R, Hendriks J. Microcalcifications associated with ductal carcinoma in situ: mammographic-pathologic correlation. *Semin Diagn Pathol.* 1994;11(3):181–92.
42. Faverly DR, Burgers L, Bult P, Holland R. Three dimensional imaging of mammary ductal carcinoma in situ: clinical implications. *Semin Diagn Pathol.* 1994 Aug 1;11(3):193–8.
43. Poller DN, Silverstein MJ, Galea M, Locker AP, Elston CW, Blamey RW, et al. Ideas in pathology. Ductal carcinoma in situ of the breast: a proposal for a new simplified histological classification association between cellular proliferation and c-erbB-2 protein expression. *Mod Pathol.* 1994;7(2):257–62.
44. Harrison M, Coyne JD, Gorey T, Dervan PA. Comparison of cytomorphological and architectural heterogeneity in mammographically-detected ductal carcinoma in situ. *Histopathology.* 1996;28(5):445–50.
45. Howard B, Gusterson B. Human breast development. *J Mammary Gland Biol Neoplasia.* 2000;5(2):119–37.
46. Baxter N, Virnig B. Trends in the treatment of ductal carcinoma in situ of the breast. *J Natl Cancer Inst.* 2004;96(6):443–8.
47. Collins LC, Laronga C, Wong JS. Ductal carcinoma in situ: Treatment and prognosis. En: UpToDate, Dizon, S (Ed), UpToDate, 2015.

48. Silverstein M, Waisman J. Radiation therapy for intraductal carcinoma. Is it an equal alternative? *Arch Surg.* 1991;126(4):424–8.
49. Mun HS, Shin HJ, Kim HH, Cha JH, Kim H. Screening-detected calcified and non-calcified ductal carcinoma in situ: Differences in the imaging and histopathological features. *Clin Radiol. The Royal College of Radiologists;* 2013;68(1):e27–35.
50. Kuhl C, Schrading S, Bieling H, Wardelmann E, Leutner C, Koenig R, et al. MRI for diagnosis of pure ductal carcinoma in situ: A prospective observational study. *Lancet.* 2007;370:485–92.
51. Lehman CD. Magnetic resonance imaging in the evaluation of ductal carcinoma in situ. *J Natl Cancer Inst Monogr.* 2010;196(41):150–1.
52. Slanetz PJ. MRI of the Breast and Emerging Technologies. En: UpToDate, Dizon, S (Ed), UpToDate, 2015.
53. Warner E, Causer PA, Wong JWN, Wright FC, Jong RA, Hill KA, et al. Improvement in DCIS detection rates by MRI over time in a high-risk breast screening study. *Breast J.* 2011;17(1):9–17.
54. Cusidó M, Fábregas R, Baulies S, Laila JM, Guedea F, Vázquez C, et al. Oncoguía SEGO: Cáncer in situ de mama 2011.
55. Leonard GD, Swain SM. Ductal carcinoma in situ, complexities and challenges. *J Natl Cancer Inst.* 2004;96(12):906–20.
56. Nadrljanski MM, Marković BB, Milošević ZČ. Breast ductal carcinoma in situ: morphologic and kinetic MRI findings. *Iran J Radiol.* 2013;10(2):99–102.
57. Yamada T, Mori N, Watanabe M, Kimijima I, Okumoto T, Seiji K, et al. Radiologic-pathologic correlation of ductal carcinoma in situ. *Radiographics.* 2010;30(5):1183–98.

58. Berg W, Gutierrez L, NessAiver M, Carter W. Diagnostic accuracy of mammography, clinical examination, US, and MR imaging in preoperative assessment of breast cancer. *Radiology*. 2004;233(3):830–49.
59. Kropcho L, Steen S, Chung A, Sim M. Preoperative breast MRI in the surgical treatment of ductal carcinoma in situ. *Breast J*. 2012;18(2):151–6.
60. Sakorafas GH, Farley DR, Portales A. Conservative-surgery in breast cancer. Monograph. Athens: Lagos Medical Publications. 1999.
61. Plantade R. Interventional radiology: The corner-stone of breast management. *Diagn Interv Imaging*. 2013;94:575–91.
62. Sakorafas GH, Farley DR, Peros G. Recent advances and current controversies in the management of DCIS of the breast. *Cancer Treatment Reviews*. 2008;34(6):483–97.
63. Dowlathshahi K, Yaremko M, Kluskens L, Jokich P. Nonpalpable breast lesions: findings of stereotaxic needle-core biopsy and fine-needle aspiration cytology. *Radiology*. 1991;181(3):745–50.
64. Parker S, Burbank F, Jackman R. Percutaneous large-core breast biopsy: a multi-institutional study. *Radiology*. 1994;193(2):359–64.
65. Park H, Park S, Cho J, Park J. Risk predictors of underestimation and the need for sentinel node biopsy in patients diagnosed with ductal carcinoma in situ by preoperative needle biopsy. *J Surg Oncol*. 2013;107(4):388–92.
66. Yen TWF, Hunt KK, Ross MI, Mirza NQ, Babiera G V., Meric-Bernstam F, et al. Predictors of invasive breast cancer in patients with an initial diagnosis of ductal carcinoma in situ: A guide to selective use of sentinel lymph node biopsy in management of ductal carcinoma in situ. *J Am Coll Surg*. 2005;200(4):516–26.

67. Doebar SC, de Monyé C, Stoop H, Rothbarth J, Willemsen SP, Van Deurzen CHM. Ductal carcinoma in situ diagnosed by breast needle biopsy: Predictors of invasion in the excision specimen. *Breast*. 2016;27:15–21.
68. Horimoto Y, Tokuda E, Arakawa A, Kosaka T, Saito M, Kasumi F. Significance of HER2 protein examination in ductal carcinoma in situ. *J Surg Res*. 2011;167:e205–10.
69. Trentin C, Dominelli V, Maisonneuve P, Menna S, Bazolli B, Luini A, et al. Predictors of invasive breast cancer and lymph node involvement in ductal carcinoma in situ initially diagnosed by vacuum-assisted breast biopsy: Experience of 733 cases. *The Breast*. 2012;21:635–40.
70. Gianfranco S, Claudio F, Emanuela C, Biagio P, Monica M, Laura S, et al. Performance and role of the breast lesion excision system (BLES) in small clusters of suspicious microcalcifications. *Eur J Radiol*. 2016;85(1):143–9.
71. Frank HA, Hall FM, Steer ML. Preoperative Localization of Nonpalpable Breast Lesions Demonstrated by Mammography. *N Engl J Med*. 1976;295(5):259–60.
72. Winchester DP, Strom E a. Standards for diagnosis and management of ductal carcinoma in situ (DCIS) of the breast. American College of Radiology. American College of Surgeons. College of American Pathologists. Society of Surgical Oncology. *CA Cancer J Clin*. 1998;48(2):108–28.
73. Wilson J, Jungner G. Principles and practice of screening for disease. *Princ Pract Screen Dis*. 1968;34.
74. Nassif H, Wu Y, Page D, Burnside E. Logical Differential Prediction Bayes Net, improving breast cancer diagnosis for older women. *AMIA Annual Symposium proceedings*. 2012.
75. Van Luijt P, Heijnsdijk EM, Fracheboud J, Overbeek LIH, Broeders MJM, Wesseling J, et al. The distribution of ductal carcinoma in situ (DCIS) grade in

-
- 4232 women and its impact on overdiagnosis in breast cancer screening. *Breast Cancer Res. Breast Cancer Research*; 2016;18(1):47.
76. Venkataraman S, Slanetz PJ. Breast imaging for cancer screening: Mammography and ultrasonography. En: UpToDate, Sokol, N (Ed), UpToDate, 2015.
77. Servicio de Promoción de la Salud y Prevención en el Entorno Sanitario. Dirección General de Salud Pública. Programa de prevención de cáncer de mama. Comunidad Valenciana. Informe anual 2014 (publicado en el año 2016).
78. Broeders M, Moss S, Nyström L, Njor S. The impact of mammographic screening on breast cancer mortality in Europe: a review of observational studies. *J Med Screen*. 2012;19:14–25.
79. Bijker N, Donker M, Wesseling J, Den Heeten GJ, Rutgers EJT. Is DCIS breast cancer, and how do i treat it? *Curr Treat Options Oncol*. 2013;14:75–87.
80. Bane A. Ductal carcinoma in situ: what the pathologist needs to know and why. *International Journal of Breast Cancer*. 2013.
81. Francescatti D, Goer D. *Breast Cancer. A New Era in Management*. New York: Springer Science & Business Media; 2013.
82. Duffy SW, Dibden A, Michalopoulos D, Off J, Parmar D, Jenkins J, et al. Screen detection of ductal carcinoma in situ and subsequent incidence of invasive interval breast cancers : a retrospective population-based study. *Lancet Oncol*. 2016;17(1):109–14.
83. Harris J, Lippman M, Osborne C, Morrow M. *Diseases of the Breast*. 5th Ed. Philadelphia: Lippincott Williams & Wilkins; 2014.
84. Hwang ES, McLennan JL, Moore DH, Crawford BB, Esserman LJ, Ziegler JL. Ductal carcinoma in situ in BRCA mutation carriers. *J Clin Oncol*. 2007;25(6):642–7.

85. Hoogerbrugge N, Bult P, De Widt-Levert LM, Beex LV, Kiemeneij LA, Ligtenberg MJL, et al. High prevalence of premalignant lesions in prophylactically removed breasts from women at hereditary risk for breast cancer. *J Clin Oncol.* 2003;21(1):41–5.
86. Van der Groep P, Van Diest PJ, Menko FH, Bart J, de Vries EGE, van der Wall E. Molecular profile of ductal carcinoma in situ of the breast in BRCA1 and BRCA2 germline mutation carriers. *J Clin Pathol.* 2009;62(10):926–30.
87. Ward EM, DeSantis CE, Lin CC, Kramer JL, Jemal A, Kohler B, et al. Cancer statistics: Breast cancer in situ. *CA Cancer J Clin.* 2015;65(6):481–95.
88. Chen WY. Factors that modify breast cancer risk in women. En: UpToDate, Dizon, S (Ed), UpToDate, 2015.
89. Kerlikowske K, Molinaro AM, Gauthier ML, Berman HK, Waldman F, Bennington J, et al. Biomarker expression and risk of subsequent tumors after initial ductal carcinoma in situ diagnosis. *J Natl Cancer Inst.* 2010;102(9):627–37.
90. Bertrand K, Tamimi R. Mammographic density and risk of breast cancer by age and tumor characteristics. *Breast Cancer Res.* 2013;15(6):R104.
91. Hwang E, Miglioretti D, Ballard-Barbash R. Association between breast density and subsequent breast cancer following treatment for ductal carcinoma in situ. *Cancer Epidemiol Prev Biomarkers.* 2007;16(12):2587–93.
92. 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.
93. Grizzle WE, Srivastava S. The biology of incipient, pre-invasive or intraepithelial neoplasia. *Cancer Biomark.* 2010;9(1-6):21-39.
94. Degnim AC, King T a. Surgical Management of High-Risk Breast Lesions. *Surg Clin North Am.* 2013;93(2):329–40.

-
95. Ma X-J, Salunga R, Tuggle JT, Gaudet J, Enright E, McQuary P, et al. Gene expression profiles of human breast cancer progression. *Proc Natl Acad Sci U S A*. 2003;100(10):5974–9.
 96. Reeves G, Pirie K, Green J, Bull D. Comparison of the effects of genetic and environmental risk factors on in situ and invasive ductal breast cancer. *Int J cancer*. 2012;131(4):930–7.
 97. Luo J, Cochrane B, Wactawski-Wende J. Effects of menopausal hormone therapy on ductal carcinoma in situ of the breast. *Breast Cancer Res Treat*. 2013;137(3):915–25.
 98. Collins LC, Laronga C, Wong JS. Breast ductal carcinoma in situ: Epidemiology, clinical manifestations and diagnosis. En: UpToDate, Dizon, S (Ed), UpToDate, 2015.
 99. Claus E, Stowe M, Carter D. Oral contraceptives and the risk of ductal breast carcinoma in situ. *Breast Cancer Res Treat*. 2003;81(2):129–36.
 100. Cuzick J, Forbes JF, Sestak I, Cawthorn S, Hamed H, Holli K, et al. Long-term results of tamoxifen prophylaxis for breast cancer: 96-month follow-up of the randomized IBIS-I trial. *J Natl Cancer Inst*. 2007;99:272–82.
 101. Vogel V, Costantino J, Wickerham D, Cronin W. Effects of tamoxifen vs raloxifene on the risk of developing invasive breast cancer and other disease outcomes: the NSABP Study of Tamoxifen and Raloxifene (STAR) P-2 trial. *Jama*. 2006;295(23):2727–41.
 102. Collins LC, Laronga C, Wong JS. Ductal Carcinoma in Situ Treatment and Prognosis. En: UpToDate, Vora, S (Ed), UpToDate, 2016.
 103. Cuzick J. IBIS II: a breast cancer prevention trial in postmenopausal women using the aromatase inhibitor anastrozole. *Expert Rev Anticancer Ther*. 2008;8(9):1377–85.

104. Lakhani, S. R., Ellis I.O., Schnitt S.J., Tan P.H., Van de VMJ. World Health Organization classification of tumours of the breast. 4th ed. Lyons, France: International Agency for Research on Cancer; 2012.
105. Anderson E. The role of oestrogen and progesterone receptors in human mammary development and tumorigenesis. *Breast Cancer Res.* 2002;4(5):197–201.
106. Wellings SR, Jensen HM, Marcum RG. An Atlas of Subgross Pathology of the Human Breast With Special Reference to Possible Precancerous Lesions. *J Natl Cancer Inst.* 1975 Aug 1;55(2):231–73.
107. Rosser RJ. Consensus conference on the classification of ductal carcinoma in situ. *Cancer.* 1997;80(9):1798–802.
108. Lester SC, Connolly JL, Amin MB. College of American Pathologists protocol for the reporting of ductal carcinoma in situ. *Arch Pathol Lab Med.* 2009;133(1):13–4.
109. Lester SC, Bose S, Chen Y-Y, Connolly JL, de Baca ME, Fitzgibbons PL, et al. Protocol for the examination of specimens from patients with ductal carcinoma in situ of the breast. *Arch Pathol Lab Med.* 2009;133(1):15–25.
110. Mascarel I, Bonichon F, MacGrogan G. Application of the Van Nuys prognostic index in a retrospective series of 367 ductal carcinomas in situ of the breast examined by serial macroscopic sectioning: Practical considerations. *Breast Cancer Res Treat.* 2000;61(2):151–9.
111. Silverstein MJ. The University of Southern California/Van Nuys prognostic index for ductal carcinoma in situ of the breast. *Am J Surg.* 2003;186(4):337–43.
112. Silverstein MJ, Craig PH, Lagios MD, Waisman JK, Lewinsky BS, Colburn WJ, et al. Developing a prognostic index for ductal carcinoma in situ of the breast. Are we there yet? *Cancer.* 1996;78(5):1138–40.

-
113. Di Saverio S, Catena F, Santini D, Ansaloni L, Fogacci T, Mignani S, et al. 259 Patients with DCIS of the breast applying USC/Van Nuys prognostic index: A retrospective review with long term follow up. *Breast Cancer Res Treat.* 2008;109(3):405–16.
 114. Macdonald H, Silverstein M, Lee L, Ye W. Margin width as the sole determinant of local recurrence after breast conservation in patients with ductal carcinoma in situ of the breast. *Am J Surg.* 2006;192(4):420–2.
 115. Consensus Conference on the Classification of Ductal Carcinoma In Situ. *Hum Pathol.* 1997;28(11):1221–5.
 116. Grin A, Horne G, Ennis M, O'Malley FP. Measuring extent of ductal carcinoma in situ in breast excision specimens: A comparison of 4 methods. *Arch Pathol Lab Med.* 2009;133(1):31–7.
 117. Ross DSMD, Wen YHMDP, Brogi EMDP. Ductal Carcinoma In Situ: Morphology-Based Knowledge and Molecular Advances. *Adv Anat Pathol.* 2013;20:205–16.
 118. Douglas-Jones a G, Logan J, Morgan JM, Johnson R, Williams R. Effect of margins of excision on recurrence after local excision of ductal carcinoma in situ of the breast. *J Clin Pathol.* 2002;55(8):581–6.
 119. Hofvind S, Iversen B, Eriksen L, Styr B. Mammographic morphology and distribution of calcifications in ductal carcinoma in situ diagnosed in organized screening. *Acta.* 2011;52(5):481–7.
 120. Jaffer S, Bleiweiss IJ. Histologic classification of ductal carcinoma in situ. *Microsc Res Tech.* 2002;59(2):92–101.
 121. Allred DC, Wu Y, Mao S, Nagtegaal ID, Lee S, Perou CM, et al. Ductal carcinoma in situ and the emergence of diversity during breast cancer evolution. *Clin Cancer Res.* 2008;14(2):370–8.

122. Quinn C, Ostrowski J. Cytological and architectural heterogeneity in ductal carcinoma in situ of the breast. *J Clin Pathol.* 1997;50(7):596–9.
123. Leal C, Henrique R, Monteiro P, Lopes C, Bento MJ, de Sousa CP, et al. Apocrine ductal carcinoma in situ of the breast: histologic classification and expression of biologic markers. *Hum Pathol.* 2001;32(5):487–93.
124. Caliskan M, Gatti G, Sosnovskikh I, Rotmensz N, Botteri E, Musmeci S, et al. Paget's disease of the breast: The experience of the European institute of oncology and review of the literature. *Breast Cancer Res Treat.* 2008;112(3):513–21.
125. Hill CB, Yeh I-T. Myoepithelial Cell Staining Patterns of Papillary Breast Lesions. *Am J Clin Pathol.* 2005;123(1):36–44.
126. Collins L, Carlo V, Hwang H, Barry T. Intracystic papillary carcinomas of the breast: a reevaluation using a panel of myoepithelial cell markers. *Am J.* 2006;30(8):1002–7.
127. Esposito NN, Dabbs DJ, Bhargava R. Are Encapsulated Papillary Carcinomas of the Breast In Situ or Invasive ? A Basement Membrane Study of 27 Cases. *Anat Pathol.* 2009;131:228–42.
128. Grabowski J, Salzstein SL, Sadler GR, Blair S. Intracystic papillary carcinoma: A review of 917 cases. *Cancer.* 2008;113(5):916–20.
129. Kaur H, Mao S, Shah S, Gorski DH, Krawetz SA, Sloane BF, et al. Next-generation sequencing: a powerful tool for the discovery of molecular markers in breast ductal carcinoma in situ. *Expert Rev Mol Diagn.* 2013;13(2):151–65.
130. Ho GH, Calvano JE, Bisogna M, Borgen PI, Rosen PP, Tan LK, et al. In microdissected ductal carcinoma in situ, HER-2/neu amplification, but not p53 mutation, is associated with high nuclear grade and comedo histology. *Cancer.* 2000;89(11):2153–60.

-
131. Lari SA, Kuerer HM. Biological markers in DCIS and risk of breast recurrence: A systematic review. *J Cancer*. 2011;2(1):232–61.
 132. Leal CB, Schmitt FC, Bento MJ, Maia NC, Lopes CS. Ductal carcinoma in situ of the breast: Histologic categorization and its relationship to ploidy and immunohistochemical expression of hormone receptors, p53, and c-erbB-2 protein. *Cancer*. 1995;75(8):2123–31.
 133. Hanley K, Wang J, Bourne P, Yang Q, Gao AC, Lyman G, et al. Lack of expression of androgen receptor may play a critical role in transformation from in situ to invasive basal subtype of high-grade ductal carcinoma of the breast. *Hum Pathol*. Elsevier Inc.; 2008;39(3):386–92.
 134. Altintas S, Lambein K, Huizing MT, Braems G, Asjoe FT, Hellemans H, et al. Prognostic significance of oncogenic markers in ductal carcinoma in situ of the breast: a clinicopathologic study. *Breast J*. 2009;15(2):120–32.
 135. Allred DC. Issues and updates: evaluating estrogen receptor- α , progesterone receptor, and HER2 in breast cancer. *Mod Pathol*. Nature Publishing Group; 2010 May;23(Suppl 2):S52–9.
 136. Hammond MEH, Hayes DF, Dowsett M, Allred DC, Hagerty KL, Badve S, et al. American society of clinical oncology/college of American pathologists guideline recommendations for immunohistochemical testing of estrogen and progesterone receptors in breast cancer (unabridged version). *Arch Pathol Lab Med*. 2010;134(7):907–22.
 137. National Comprehensive Cancer Network. *Clinical Practice Guidelines in Oncology: Breast Cancer Version 1, 2016*.
 138. Allred DC, Bryant J, Land S, Paik S, Fisher E, Julian T, et al. Estrogen receptor expression as a predictive marker of the effectiveness of tamoxifen in the treatment of Dcis: Findings from Nsabp Protocol B-24. *Breast Cancer Res Treat*. 2002;76(Suppl 1):A30.

139. Fisher B, Dignam J, Wolmark N, Wickerham DL, Fisher ER, Mamounas E, et al. Tamoxifen in treatment of intraductal breast cancer: National Surgical Adjuvant Breast and Bowel Project B-24 randomised controlled trial. *Lancet*. 1999;353:1993–2000.
140. Allred DC, Anderson SJ, Paik S, Wickerham DL, Nagtegaal ID, Swain SM, et al. Adjuvant tamoxifen reduces subsequent breast cancer in women with estrogen receptor-positive ductal carcinoma in situ: A study based on NSABP protocol B-24. *J Clin Oncol*. 2012;30(12):1268–73.
141. Bobrow LG, Happerfield LC, Gregory WM, Springall RD, Millis RR. The classification of ductal carcinoma in situ and its association with biological markers. *Semin Diagn Pathol*. 1994;11(3):199–207.
142. Leong SY, Sormunen RT, Vinyuvat S, Hamdani RW, Suthipintawong C. Biologic markers in ductal carcinoma in situ and concurrent infiltrating carcinoma: A comparison of eight contemporary grading systems. *Am J Clin Pathol*. 2001;115(5):709–18.
143. Altintas S, Toussaint J, Durbecq V, Lambein K, Huizing MT, Larsimont D, et al. Fine tuning of the Van Nuys Prognostic Index (VNPI) 2003 by integrating the genomic grade index (GGI): New tools for ductal carcinoma in situ (DCIS). *Breast J*. 2011;17(4):343–51.
144. VandenBussche, Christopher J. Cimino-Mathews A, Park BH, et al. Reflex Estrogen Receptor (ER) and Progesterone Receptor (PR) Analysis of Ductal Carcinoma In Situ (DCIS) in Breast Needle Core Biopsy Specimens. *Am J Surg Pathol*. 2016;00(00):1–10.
145. Latta EK, Tjan S, Parkes RK, O'Malley FP. The role of HER2/neu overexpression/amplification in the progression of ductal carcinoma in situ to invasive carcinoma of the breast. *Mod Pathol*. 2002;15(12):1318–25.

-
146. Bartkova J, Barnes DM, Millis RR, Gullick WJ. Immunohistochemical demonstration of c-erbB-2 protein in mammary ductal carcinoma in situ. *Hum Pathol.* 1990;21(11):1164–7.
 147. Siziopikou KP, Anderson SJ, Cobleigh M, Julian TB. Preliminary results of centralized HER2 testing in ductal carcinoma in situ (DCIS): NSABP B-43. *Breast Cancer Res Treat.* 2013;142(2):415–21.
 148. Nuciforo P, Radosevic-Robin N, Ng T, Scaltriti M. Quantification of HER family receptors in breast cancer. *Breast Cancer Res.* 2015;17(1):1–12.
 149. Lodato RF, Maguire Jr. HC, Greene MI, Weiner DB, LiVolsi VA. Immunohistochemical evaluation of c-erbB-2 oncogene expression in ductal carcinoma in situ and atypical ductal hyperplasia of the breast. *Mod Pathol.* 1990;3(4):449–54.
 150. Provenzano E, Hopper JL, Giles GG, Marr G, Venter DJ, Armes JE. Histological markers that predict clinical recurrence in ductal carcinoma in situ of the breast. *Eur J Cancer.* 2003;39:622–30.
 151. Wärnberg F, Nordgren H, Bergkvist L, Holmberg L. Tumour markers in breast carcinoma correlate with grade rather than with invasiveness. *Br J Cancer.* 2001;85(6):869–74.
 152. Zafrani B, Leroyer A, Fourquet A, Laurent M, Trophilme D, Validire P, et al. Mammographically-detected ductal in situ carcinoma of the breast analyzed with a new classification. A study of 127 cases: correlation with estrogen and progesterone receptors, p53 and c-erbB-2 proteins, and proliferative activity. *Semin Diagn Pathol.* 1994;11(3):208–14.
 153. Cornfield DB, Palazzo JP, Schwartz GF, Goonewardene SA, Kovatich AJ, Chervoneva I, et al. The prognostic significance of multiple morphologic features and biologic markers in ductal carcinoma in situ of the breast: A study of a large cohort of patients treated with surgery alone. *Cancer.* 2004;100(11):2317–27.

154. Nofech-Mozes S, Spayne J, Rakovitch E, Hanna W. Prognostic and predictive molecular markers in DCIS: a review. *Adv Anat Pathol.* 2005;12(5):256–64.
155. Goldhirsch A, Winer EP, Coates AS, Gelber RD, Piccart-Gebhart M, Thürlimann B et al. Personalizing the treatment of women with early breast cancer: Highlights of the st gallen international expert consensus on the primary therapy of early breast Cancer 2013. *Ann Oncol.* 2013;24(9):2206–23.
156. Coates AS, Winer EP, Goldhirsch A, Gelber RD, Gnant M, Piccart-Gebhart M, et al. Tailoring therapies—improving the management of early breast cancer: St Gallen International Expert Consensus on the Primary Therapy of Early Breast Cancer 2015. *Ann Oncol.* 2015;26(8):1533–46.
157. Done SJ, Eskandarian S, Bull S, Redston M, Andrulis IL. p53 Missense Mutations in the Breast AND. *Journal of the National Cancer Institute.* 2001;93(9):700-704.
158. O'Malley FP, Vnencak-Jones CL, Dupont WD, Parl F, Manning S, Page DL. p53 mutations are confined to the comedo type ductal carcinoma in situ of the breast. Immunohistochemical and sequencing data. *Lab Investig.* 1994;71(1):67–72.
159. Selim AG, El-Ayat G, Wells C. Androgen receptor expression in ductal carcinoma in situ of the breast: relation to oestrogen and progesterone receptors. *J Clin Pathol.* 2002;55(1):14–6.
160. Baqai T, Shousha S. Oestrogen receptor negativity as a marker for high-grade ductal carcinoma in situ of the breast. *Histopathology.* 2003;42(5):440–7.
161. Gonzalez LO, Corte MD, Junquera S, Bongera M, Rodriguez JC, Vizoso FJ. Expression of androgen receptor and two androgen-induced proteins (apolipoprotein D and pepsinogen C) in ductal carcinoma in situ of the breast. *Histopathology.* 2007;50(7):866–74.
162. Quinn CM, Ostrowski JL, Harkins L, Rice AJ, Loney DP. Loss of bcl-2 expression in ductal carcinoma in situ of the breast relates to poor histological differentiation

- and to expression of p53 and c-erbB-2 proteins. *Histopathology*. 1998;33(6):531–6.
163. Van de Vijver MJ. Biological variables and prognosis of DCIS. *Breast*. 2005;14(6):509–19.
164. Sørlie T, Perou CM, Tibshirani R, Aas T, Geisler S, Johnsen H, et al. Gene expression patterns of breast carcinomas distinguish tumor subclasses with clinical implications. *Proc Natl Acad Sci U S A*. 2001;98(19):10869–74.
165. Tamimi RM, Baer HJ, Marotti J, Galan M, Galaburda L, Fu Y, et al. Comparison of molecular phenotypes of ductal carcinoma in situ and invasive breast cancer. *Breast Cancer Res*. 2008;10(4):R67.
166. Hannemann J, Velds A, Halfwerk JBG, Kreike B, Peterse JL, van de Vijver MJ. Classification of ductal carcinoma in situ by gene expression profiling. *Breast Cancer Res*. 2006;8(5):1–20.
167. Muggerud AA, Hallett M, Johnsen H, Kleivi K, Zhou W, Tahmasebpour S, et al. Molecular diversity in ductal carcinoma in situ (DCIS) and early invasive breast cancer. *Mol Oncol*. 2010;(4):357–68.
168. Allred D. Pathology and biological features of premalignant breast disease. En: Pine J.W. (Ed). *Diseases of the Breast*. 4th ed. Philadelphia, PA: Lippincott Williams and Wilkins; 2009. p. 321–32.
169. Sarode VR, Han JS, Morris DH, Peng Y, Rao R. 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;(ID 217060):1–7.
170. Clark S et al. Molecular subtyping of DCIS: Heterogeneity of breast cancer reflected in pre-invasive disease. *Br J Cancer*. 2011;104:120–7.

171. Collins LC, Laronga C, Wong JS. Ductal carcinoma in situ: Treatment and prognosis. En: UpToDate, Duda, RB (Ed), UpToDate, 2013.
172. Goldhirsch A, Wood WC, Coates AS, Gelber RD, Thürlimann B, Senn HJ. Strategies for subtypes-dealing with the diversity of breast cancer: Highlights of the St Gallen international expert consensus on the primary therapy of early breast cancer 2011. *Ann Oncol.* 2011;304:1–12.
173. Maisonneuve P, Disalvatore D, Rotmensz N, Curigliano G, Colleoni M, Dellapasqua S, et al. A revised clinico-pathological surrogate definition of Luminal A intrinsic breast cancer subtype. *Breast cancer Res.* 2014;16:R65.
174. Doebar SC, Van Deurzen CHM. Extent of ductal carcinoma in situ according to breast cancer subtypes: a population-based cohort study. *Breast Cancer Res Treat.* 2016;158(1):179–87.
175. Wellings S, Jensen H. On the origin and progression of ductal carcinoma in the human breast. *J Natl Cancer.* 1973;50:1111–8.
176. Simpson PT, et al. Columnar Cell Lesions of the Breast: The Missing Link in Breast Cancer Progression?: A Morphological and Molecular Analysis. *Am J Surg Pathol.* 2005;29(6):734–46.
177. Cardiff R, Moghanaki D, Jensen R. Genetically engineered mouse models of mammary intraepithelial neoplasia. *J mammary Gland Biol.* 2000;5(4):421–37.
178. Tsikitis VL, Chung MA. Biology of ductal carcinoma in situ classification based on biologic potential. *Am J Clin Oncol.* 2006;29(3):305–10.
179. Castro NP, Osório CBT, Torres C, Bastos EP, Mourão-Neto M, Soares FA, et al. Evidence that molecular changes in cells occur before morphological alterations during the progression of breast ductal carcinoma. *Breast Cancer Res.* 2008;10(5):1–14.
180. Sgroi DC. Preinvasive Breast Cancer. *Annu Rev Pathol.* 2010;5:193–221.

-
181. Brower ST, Ahmed S, Tartter PI, Bleiweiss I, Amberson JB. Prognostic variables in invasive breast cancer: Contribution of comedo versus noncomedo in situ component. *Ann Surg Oncol*. 1995;2(5):440–4.
 182. Schuetz CS, Bonin M, Clare SE, Nieselt K, Sotlar K, Walter M, et al. Progression-specific genes identified by expression profiling of matched ductal carcinomas in situ and invasive breast tumors, combining laser capture microdissection and oligonucleotide microarray analysis. *Cancer Res*. 2006;66(10):5278–86.
 183. Hernandez L, Wilkerson PM, Lambros MB, Campion-Flora A, Rodrigues DN, Gauthier A, et al. Genomic and mutational profiling of ductal carcinomas in situ and matched adjacent invasive breast cancers reveals intra-tumour genetic heterogeneity and clonal selection. *J Pathol*. 2012;227:42–52.
 184. Kanthan R, Xiang J, Magliocco AM. p53, ErbB2, and TAG-72 expression in the spectrum of ductal carcinoma in situ of the breast classified by the Van Nuys system. *Arch Pathol Lab Med*. 2000;124(2):1–6.
 185. Ottesen GL, Christensen IJ, Larsen JK, Larsen J, Baldetorp B, Linden T, et al. Carcinoma in situ of the breast: Correlation of histopathology to immunohistochemical markers and DNA ploidy. *Breast Cancer Res Treat*. 2000;60(3):219–26.
 186. Kim SY, Jung S, Kim MS, Baek I. Genomic differences between pure ductal carcinoma in situ and synchronous ductal carcinoma in situ with invasive breast cancer. *Oncotarget*. 2015;6(10):7597–607.
 187. Boghaert E, Radisky DC, Nelson CM. Lattice-Based Model of Ductal Carcinoma In Situ Suggests Rules for Breast Cancer Progression to an Invasive State. *PLoS Comput Biol*. 2014;10(12):e1003997.
 188. Allinen M, Beroukhi R, Cai L, Brennan C. Molecular characterization of the tumor microenvironment in breast cancer. *Cancer Cell*. 2004;6(1):17–32.

189. Cowell CF, Weigelt B, Sakr RA, Ng CKY, Hicks J, King TA, et al. Progression from ductal carcinoma in situ to invasive breast cancer: Revisited. *Mol Oncol*. 2013;7:859–69.
190. Thompson E, Taube JM, Elwood H, Sharma R, Meeker A, Warzecha HN, et al. The immune microenvironment of breast ductal carcinoma in situ. *Mod Pathol*. Nature Publishing Group; 2016;29(3):249–58.
191. Mardekian SK, Bombonati A, Palazzo JP. Ductal carcinoma in situ of the breast: The importance of morphologic and molecular interactions. *Hum Pathol*. 2016;49:114–23.
192. Espina V, Wysolmerski KE, Liotta L. Attacking breast cancer at the pre-invasion stage by targeting autophagy. *Womens Health (Lond Engl)*. 2013;9(2):157-170.
193. Espina V, Liotta L. What is the malignant nature of human ductal carcinoma in situ? *Nat Rev Cancer*. 2011;11(1):68–75.
194. Espina V, Mariani BD, Gallagher RI, Tran K, Banks S, Wiedemann J, et al. Malignant Precursor Cells Pre-Exist in Human Breast DCIS and Require Autophagy for Survival. *PLoS One*. 2010;5(4):1–15.
195. Shoker BS, Sloane JP. DCIS grading schemes and clinical implications. *Histopathology*. 1999;35(5):393–400.
196. Holland R, Peterse JL, Millis RR, Eusebi V, Faverly D, Van de Vijver MA et al. Ductal carcinoma in situ: a proposal for a new classification. *Semin Diagn Pathol*. 1994;11(3):167–80.
197. Pinder SE. Ductal carcinoma in situ (DCIS): pathological features, differential diagnosis, prognostic factors and specimen evaluation. *Mod Pathol*. 2010;23:S8–13.
198. Tavassoli FA. Ductal Carcinoma In Situ: Introduction of the Concept of Ductal Intraepithelial Neoplasia. *Mod Pathol*. 1998;11(2):140–54.

-
199. Silverstein M, Lagios M. Treatment selection for patients with ductal carcinoma in situ (DCIS) of the breast using the University of Southern California/Van Nuys (USC/VNPI) Prognostic Index. *Breast J.* 2015;21(2):127–32.
 200. Benson JR, Wishart GC. Predictors of recurrence for ductal carcinoma in situ after breast-conserving surgery. *Lancet Oncol.* 2013;14:e348–57.
 201. Abdel-Fatah T, Powe D, Hodi Z. Morphologic and molecular evolutionary pathways of low nuclear grade invasive breast cancers and their putative precursor lesions: further evidence to support the concept of low nuclear grade breast neoplasia family. *Am J Surg Pathol.* 2008;32(4):513–23.
 202. Adamovich TL, Simmons RM. Ductal carcinoma in situ with microinvasion. *Am J Surg.* 2003;186(2):112–6.
 203. Yang M, Moriya T, Oguma M, De La Cruz C, Endoh M, Ishida T, et al. Microinvasive ductal carcinoma (T1mic) of the breast. The clinicopathological profile and immunohistochemical features of 28 cases. *Pathol Int.* 2003;53(7):422–8.
 204. Collins LC, Laronga C, Wong JS. Microinvasive breast carcinoma. En: UpToDate, Dizon, S (Ed), UpToDate, 2015.
 205. Hahn SY, Han B-K, Ko EY, Shin JH, Hwang J-Y, Nam M. MR features to suggest microinvasive ductal carcinoma of the breast: can it be differentiated from pure DCIS? *Acta radiol.* 2013;54:742–8.
 206. Bleiweiss JJ. Pathology of breast cancer. En: UpToDate, Dizon, S (Ed), UpToDate, 2015.
 207. Guerrieri-Gonzaga A, Botteri E, Rotmensz N, Bassi F, Intra M, Serrano D, et al. Ductal intraepithelial neoplasia: postsurgical outcome for 1,267 women cared for in one single institution over 10 years. *Oncologist.* 2009;14(3):201–12.

208. Smith GL, Smith BD, Haffty BG. Rationalization and regionalization of treatment for ductal carcinoma in situ of the breast. *Int J Radiat Oncol Biol Phys.* 2006;65(5):1397–403.
209. Macklin, Edgerton, Thompson, Cristini. Patient-calibrated agent-based modelling of ductal carcinoma in situ (DCIS): From microscopic measurements to macroscopic predictions of clinical progression. *J Theor Biol.* 2012;301:122–40.
210. Langhans L, Jensen M-B, Talman M-LM, Vejborg I, Kroman N, Tvedskov TF, et al. Reoperation Rates in Ductal Carcinoma In Situ vs Invasive Breast Cancer After Wire-Guided Breast-Conserving Surgery. *JAMA Surg.* 2016;58(6):C4287.
211. Lee L, Silverstein M, Chung C, Macdonald H. Breast cancer-specific mortality after invasive local recurrence in patients with ductal carcinoma-in-situ of the breast. *Am J Surg.* 2006;192(4):416–9.
212. Fisher B, Dignam J, Wolmark N. Lumpectomy and radiation therapy for the treatment of intraductal breast cancer: findings from National Surgical Adjuvant Breast and Bowel Project B-17. *J Clin Oncol.* 1998;16(2):441–52.
213. Kelley L, Silverstein M, Guerra L. Analyzing the risk of recurrence after mastectomy for DCIS: a new use for the USC/Van Nuys Prognostic Index. *Ann Surg Oncol.* 2011;18(2):459–62.
214. Silverstein M, Barth A, Poller D. Ten-year results comparing mastectomy to excision and radiation therapy for ductal carcinoma in situ of the breast. *European Journal of Cancer.* 1995;31(9):1425–7.
215. Sakorafas GH, Farley DR. Optimal management of ductal carcinoma in situ of the breast. *Surg Oncol.* 2003;12(4):221–40.
216. Naoura I, Mazouni C, Ghanimeh J, Leymarie N, Garbay JR, Karsenti G, et al. Factors influencing the decision to offer immediate breast reconstruction after

-
- mastectomy for ductal carcinoma in situ (DCIS): The institut Gustave Roussy breast cancer study group experience. *The Breast*. 2013;22(5):673–5.
217. Li CI, Malone KE, Saltzman BS, Daling JR. Risk of invasive breast carcinoma among women diagnosed with ductal carcinoma in situ and lobular carcinoma in situ, 1988-2001. *Cancer*. 2006;106(10):2104–12.
218. Tuttle T, Jarosek S, Habermann E. Increasing rates of contralateral prophylactic mastectomy among patients with ductal carcinoma in situ. *J Clin Oncol*. 2009;27(9):1362–7.
219. Partridge A, Adloff K, Blood E, Dees EC, Kaelin C, Golshan M, et al. Risk perceptions and psychosocial outcomes of women with ductal carcinoma in situ: Longitudinal results from a cohort study. *J Natl Cancer Inst*. 2008;100(4):243–51.
220. Ruddy KJ, Meyer ME, Giobbie-Hurder A, Emmons KM, Weeks JC, Winer EP, et al. Long-term risk perceptions of women with ductal carcinoma in situ. *Oncologist*. 2013;18:362–8.
221. Carlson G, Page A, Johnson E, Nicholson K. Local recurrence of ductal carcinoma in situ after skin-sparing mastectomy. *J Am*. 2007;204(5):1074–8.
222. Petit J, Veronesi U, Orecchia R. Risk factors associated with recurrence after nipple-sparing mastectomy for invasive and intraepithelial neoplasia. *Ann Oncol*. 2012;23(8):2053–8.
223. Wagner J, Fearmonti R, Hunt K, Hwang R. Prospective evaluation of the nipple–areola complex sparing mastectomy for risk reduction and for early-stage breast cancer. *Ann Surg Oncol*. 2012;19(4):1137–44.
224. Price P, Sinnott HD, Gusterson B, Walsh G, A'Hern RP, McKinna JA. Duct carcinoma in situ: predictors of local recurrence and progression in patients treated by surgery alone. *Br J Cancer*. 1990;61(6):869–72.

225. Fisher B, Land S, Mamounas E, Dignam J, Fisher ER, Wolmark N. Prevention of invasive breast cancer in women with ductal carcinoma in situ: an update of the national surgical adjuvant breast and bowel project experience. *Semin Oncol.* 2001;28(4):400–18.
226. Houghton J, George WD, Cuzick J, Duggan C, Fentiman IS, Spittle M. Radiotherapy and tamoxifen in women with completely excised ductal carcinoma in situ of the breast in the UK, Australia, and New Zealand: randomised controlled trial. *Lancet.* 2003 Jul 12;362(9378):95–102.
227. Bijker N. Breast-Conserving Treatment With or Without Radiotherapy in Ductal Carcinoma-In-Situ: Ten-Year Results of European Organisation for Research and Treatment of Cancer Randomized Phase III Trial 10853. A Study by the EORTC Breast Cancer Cooperative Group and. *J Clin Oncol.* 2006;24(21):3381–7.
228. Ringberg A, Nordgren H, Thorstensson S. Histopathological risk factors for ipsilateral breast events after breast conserving treatment for ductal carcinoma in situ of the breast—results from the Swedish randomised trial. *Eur J Cancer.* 2007;43(2):291–8.
229. Correa C, McGale P, Taylor C, Wang Y, Clarke M, Davies C, et al. Overview of the randomized trials of radiotherapy in ductal carcinoma in situ of the breast. *J Natl Cancer Inst - Monogr.* 2010;(41):162–77.
230. McCormick, B. RTOG 9804: A prospective randomized trial for “good risk” ductal carcinoma in situ (DCIS), comparing radiation (RT) to observation (OBS). *ASCO Meet Abstr.* 2012;30(15_suppl):1004.
231. Zafrani B, Fourquet A, Vilcoq JR, Legal M, Calle R. Conservative management of intraductal breast carcinoma with tumorectomy and radiation therapy. *Cancer.* 1986;57(7):1299–301.
232. Solin LJ, Kurtz J, Fourquet A, Amalric R, Recht A, Bornstein B, et al. Fifteen-year results of breast-conserving surgery and definitive breast irradiation for the

- treatment of ductal carcinoma in situ of the breast. *J Clin Oncol.* 1996;14(3):754–63.
233. Solin LJ, Yeh IT, Kurtz J, Fourquet A, Recht A, Kuske R, et al. Ductal carcinoma in situ (intraductal carcinoma) of the breast treated with breast-conserving surgery and definitive irradiation. Correlation of pathologic parameters with outcome of treatment. *Cancer.* 1993;71(8):2532–42.
234. Wehner P, Lagios MD, Silverstein MJ. DCIS Treated with Excision Alone Using the National Comprehensive Cancer Network (NCCN) Guidelines. *Ann Surg Oncol.* 2013;20:3175–9.
235. Rudloff U, Brogi E, Reiner AS, Goldberg JI, Brockway JP, Wynveen CA, et al. The influence of margin width and volume of disease near margin on benefit of radiation therapy for women with DCIS treated with breast-conserving therapy. *Ann Surg.* 2010;251(4):583–91.
236. Silverstein MJ, Lagios MD. Choosing Treatment for Patients With Ductal Carcinoma In Situ: Fine Tuning the University of Southern California/Van Nuys Prognostic Index. *J Natl Cancer Inst Monogr.* 2010;(41):193–6.
237. Wong JS, Kaelin CM, Troyan SL, Gadd MA, Gelman R, Lester SC, et al. Prospective Study of Wide Excision Alone for Ductal Carcinoma in Situ of the Breast. *J Clin Oncol.* 2006;24(7):1031–6.
238. Wong JS, Chen YH, Gadd MA, Gelman R, Lester SC, Schnitt SJ, et al. Eight-year update of a prospective study of wide excision alone for small low- or intermediate-grade ductal carcinoma in situ (DCIS). *Breast Cancer Res Treat.* 2014;143:343–50.
239. Hughes LL, Wang M, Page DL, Gray R, Solin LJ, Davidson NE, et al. Local excision alone without irradiation for ductal carcinoma in situ of the breast: a trial of the Eastern Cooperative Oncology Group. *J Clin Oncol.* 2009;27(32):5319–24.

240. Solin LJ, Gray R, Baehner FL, Butler SM, Hughes LL, Yoshizawa C, et al. A multigene expression assay to predict local recurrence risk for ductal carcinoma in situ of the breast. *J Natl Cancer Inst.* 2013;105(10):701–10.
241. McCormick B, Winter K, Hudis C, Kuerer HM, Rakovitch E, Smith BL, et al. RTOG 9804: A prospective randomized trial for good-risk ductal carcinoma in situ comparing radiotherapy with observation. *J Clin Oncol.* 2015;33(7):709–15.
242. Intra M, Rotmensz N, Veronesi P, Colleoni M, Iodice S, Paganelli G, et al. Sentinel node biopsy is not a standard procedure in ductal carcinoma in situ of the breast: the experience of the European institute of oncology on 854 patients in 10 years. *Ann Surg.* 2008;247(2):315–9.
243. Silverstein M, Gierson E, Colburn WJ. Axillary lymphadenectomy for intraductal carcinoma of the breast. *Surg Gynecol Obstet.* 1991;172(3):211–4.
244. Giuliano A, Dale P, Turner R, Morton D. Improved axillary staging of breast cancer with sentinel lymphadenectomy. *Ann Surg.* 1995;222(3):394.
245. Sakr RA et al. Ductal Carcinoma In Situ: Value of Sentinel Lymph Node Biopsy. *J Surg Oncol.* 2006;94(3):426–30.
246. Bernet L, Piñero A, Vidal-Sicart S, Peg V, Giménez J, Algara M, et al. Consenso sobre la biopsia selectiva del ganglio centinela en el cáncer de mama. Revisión 2013 de la Sociedad Española de Senología y Patología Mamaria. *Rev Esp Patol.* 2014;47(1):22–32.
247. Kim J, Han W, Lee JW, You JM, Shin HC, Ahn SK, et al. Factors associated with upstaging from ductal carcinoma in situ following core needle biopsy to invasive cancer in subsequent surgical excision. *The Breast.* 2012;21:641–5.
248. Pendas S, Dauway E, Giuliano R, Ku N, Cox CE, Reintgen DS. Sentinel node biopsy in ductal carcinoma in situ patients. *Ann Surg Oncol.* 2000;7(1):15–20.

-
249. Gironés EG. Análisis de los factores relacionados con la sobreestadificación y la positividad del ganglio centinela en las pacientes con diagnóstico inicial de carcinoma ductal in situ. *Rev Senol Patol Mamar*. 2014;27(1):19–26.
250. Virnig BA, Shamliyan T, Tuttle TM, Kane RL, Wilt TJ. Diagnosis and management of ductal carcinoma in situ (DCIS). *Evid Rep Technol Assess (Full Rep)*. 2009;185(185):1–549.
251. Lee RJ, Vallow LA, McLaughlin SA, Tzou KS, Hines SL, Peterson JL. Ductal carcinoma in situ of the breast. *Int J Surg Oncol*. 2012; (Article ID 123549):1–12.
252. Goodwin A, Parker S, Gherzi D, Wilcken N. Post-operative radiotherapy for ductal carcinoma in situ of the breast. *Cochrane Database Syst Rev*. 2009;(3):1–35.
253. Oar AJ, Boxer MM, Papadatos G, Delaney GP, Phan P, Descallar J, et al. Hypofractionated versus conventionally fractionated radiotherapy for ductal carcinoma in situ (DCIS) of the breast. *J Med Imaging Radiat Oncol*. 2016;60(3):407–13.
254. Omlin A, Amichetti M, Azria D, Cole B, Fourneret P. Boost radiotherapy in young women with ductal carcinoma in situ: a multicentre, retrospective study of the Rare Cancer Network. *Lancet Oncol*. 2006;7:652–6.
255. Meattini I, Livi L, Franceschini D, Saieva C, Meacci F, Marrazzo L, et al. Role of radiotherapy boost in women with ductal carcinoma in situ: A single-center experience in a series of 389 patients. *Eur J Surg Oncol*. 2013;39(6):1–6.
256. Wai E, Lesperance M, Alexander C, Truong P. Effect of radiotherapy boost and hypofractionation on outcomes in ductal carcinoma in situ. *Cancer*. 2011;117:54–62.
257. Solin LJ. The impact of adding radiation treatment after breast conservation surgery for ductal carcinoma in situ of the breast. *J Natl Cancer Inst Monogr*. 2010;41:187–92.
-

258. Rakovitch E, Narod S, Nofech-Moses S, Hanna W, Thiruchelvam D, Saskin R, et al. Impact of boost radiation in the treatment of ductal carcinoma in situ: A population-based analysis. *Int J Radiat Oncol Biol Phys.* 2013;86(3):491–7.
259. Park SS, Grills IS, Chen PY, Kestin LL, Ghilezan MI, Wallace M, et al. Accelerated partial breast irradiation for pure ductal carcinoma in situ. *Int J Radiat Oncol Biol Phys.* 2011;81(2):403–8.
260. Rivera R, Banks A, Casillas-Lopez A, Rashtian A, Lewinsky B, Sheth P, et al. Targeted Intraoperative Radiotherapy for the Management of Ductal Carcinoma In Situ of the Breast. *Breast J.* 2016;22(1):63–74.
261. Wapnir IL, Dignam JJ, Fisher B, Mamounas EP, Anderson SJ, Julian TB, et al. Long-term outcomes of invasive ipsilateral breast tumor recurrences after lumpectomy in NSABP B-17 and B-24 randomized clinical trials for DCIS. *J Natl Cancer Inst.* 2011;103:1–11.
262. Cuzick J, Sestak I, Pinder SE, Ellis IO, Forsyth S, Bundred NJ, 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.* 2011;12(1):21–29.
263. Forbes JF, Sestak I, Howell A, Bonanni B, Bundred N, Levy C, et al. Anastrozole versus tamoxifen for the prevention of locoregional and contralateral breast cancer in postmenopausal women with locally excised ductal carcinoma in situ (IBIS-II DCIS): A double-blind, randomised controlled trial. *Lancet.* 2016;387(10021):866–73.
264. Narod S, Iqbal J, Giannakeas V, Sopik V, Sun P. Breast Cancer Mortality After a Diagnosis of Ductal Carcinoma In Situ. *JAMA Oncology.* 2015; 1(7):1–9.
265. Vargas C, Kestin L, Go N, Krauss D, Chen P, Goldstein N, et al. Factors associated with local recurrence and cause-specific survival in patients with ductal

- carcinoma in situ of the breast treated with breast-conserving therapy or mastectomy. *Int J Radiat Oncol Biol Phys*. 2005;63(5):1514–21.
266. Delaney G, O Ung, S Cahill, M Bilous JB. Ductal carcinoma in situ. Part 2: Treatment . *Aust N Z J Surg*. 1997;67(4):157–65.
267. Solin LJ, Gray R, Hughes LL, Wood WC, Lowen MA, Badve SS, et al. Surgical excision without radiation for ductal carcinoma in situ of the breast: 12-year results from the ECOG-ACRIN E5194 study. *J Clin Oncol*. 2015;33(33):3938–44.
268. Kerlikowske K, Molinaro A, Cha I. Characteristics associated with recurrence among women with ductal carcinoma in situ treated by lumpectomy. *J Natl Cancer Inst*. 2003;95(22):1692–702.
269. Conzen SD. Managing the side effects of tamoxifen. En: UpToDate, Dizon, S (Ed), UpToDate, 2017.
270. Holmberg L, Garmo H, Granstrand B, Ringberg A, Arnesson LG, Sandelin K, et al. Absolute risk reductions for local recurrence after postoperative radiotherapy after sector resection for ductal carcinoma in situ of the breast. *J Clin Oncol*. 2008;26(8):1247–52.
271. Kong I, Narod S, Taylor C, Paszat L, Saskin R, Nofech-Moses S, et al. Age at diagnosis predicts local recurrence in women treated with breast-conserving surgery and postoperative radiation therapy for ductal carcinoma in situ: a population-based outcomes analysis. *Curr Oncol*. 2014;21(1):e96–104.
272. Alvarado, Lari, Roses, et al. Biology, Treatment, and Outcome in Very Young and Older Women with DCIS. *Ann Surg Oncol*. 2012;19(12):1–14.
273. Lagios MD. Heterogeneity of duct carcinoma in situ (DCIS): Relationship of grade and subtype analysis to local recurrence and risk of invasive transformation. *Cancer Lett*. 1995;90(1):97–102.

274. Lagios MD. Classification of duct carcinoma in situ (DCIS) with a characterization of high grade lesions: Defining cohorts for chemoprevention trials. *J Cell Biochem.* 1996;63(Suppl. 25):108–11.
275. Wallis MG, Clements K, Kearins O, Ball G, Macartney J, Lawrence GM. The effect of DCIS grade on rate, type and time to recurrence after 15 years of follow-up of screen-detected DCIS. *Br J Cancer.* Nature Publishing Group; 2012;106:1611–7.
276. Silverstein, MJ, Lagios MD. The influence of margin width on local control of ductal carcinoma in situ of the breast. *N Eng J Med;* 1999;340(19):1455–61.
277. Dunne C, Burke JP, Morrow M, Kell MR. Effect of margin status on local recurrence after breast conservation and radiation therapy for ductal carcinoma in situ. *J Clin Oncol.* 2009;27(10):1615–20.
278. Wang SY, Chu H, Shamliyan T, Jalal H, Kuntz KM, Kane RL, et al. Network meta-analysis of margin threshold for women with ductal carcinoma in situ. *J Natl Cancer Inst.* 2012;104:507–16.
279. Zee KJ Van, Subhedar P, Olcese C, Patil S, Morrow M. Relationship Between Margin Width and Recurrence of Ductal Carcinoma In Situ. *Ann Surg Oncol.* 2015;262:623–31.
280. Morrow M, Van Zee KJ, Solin LJ, Houssami N, Chavez-MacGregor M, Harris JR, 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.* 2016;
281. Curigliano G, Disalvatore D, Esposito A, Pruneri G, Lazzeroni M, Guerrieri-Gonzaga A, et al. Risk of subsequent in situ and invasive breast cancer in human epidermal growth factor receptor 2-positive ductal carcinoma in situ. *Ann Oncol.* 2015;26:682–7.

-
282. Rakovitch E, Nofech-Mozes S, Hanna W, Narod S, Thiruchelvam D, Saskin R, et al. HER2/neu and Ki-67 expression predict non-invasive recurrence following breast-conserving therapy for ductal carcinoma in situ. *Br J Cancer*. Nature Publishing Group; 2012;106:1160–5.
283. Zhou W, Jirström K, Amini R, Fjällskog M, Sollie T, Lindman H, et al. Molecular subtypes in ductal carcinoma in situ of the breast and their relation to prognosis : a population-based cohort study. *BMC Cancer* 2013. 2013;(13):512.
284. Robert E. Roses, E. Carter Paulson, Anupama Sharma, Jeanne E. Schueller H, Nisenbaum, Susan Weinstein, Kevin R. Fox, Paul J. Zhang and BJC. HER-2/neu Overexpression as a Predictor for the Transition from In situ to Invasive Breast Cancer. *Cancer Epidemiol Biomarkers Prev*. 2009;18(5):1386–9.
285. Perez AA, Rocha RM, Balabram D, Souza ÁDS, Gobbi H. Immunohistochemical profile of high-grade ductal carcinoma in situ of the breast. *Clinics (Sao Paulo)*. 2013;68(5):674–8.
286. Han K, Nofech-Mozes S, Narod S, Hanna W, Vesprini D, Saskin R, et al. Expression of HER2neu in Ductal Carcinoma in situ is Associated with Local Recurrence. *Clin Oncol*. 2012;24:183–9.
287. Lazzeroni M, Guerrieri-Gonzaga A, Botteri E, Leonardi MC, Rotmensz N, Serrano D, et al. Tailoring treatment for ductal intraepithelial neoplasia of the breast according to Ki-67 and molecular phenotype. *Br J Cancer*. 2013;108:1593–601.
288. Alvarado M, Carter DL, Guenther JM, Hagans J, Lei RY, Leonard CE, et al. The impact of genomic testing on the recommendation for radiation therapy in patients with ductal carcinoma in situ: A prospective clinical utility assessment of the 12-gene DCIS score™ result. *J Surg Oncol*. 2015;111(8):935–40.
289. Rakovitch E, Nofech-mozes S, Hanna W, Fong C, Anderson JM, Jamshidian F, et al. A population-based validation study of the DCIS Score predicting recurrence
-

- risk in individuals treated by breast-conserving surgery alone. *Breast Cancer Res Treat.* 2015;152:389–98.
290. Raldow AC, Sher D, Chen AB, Recht A, Punglia RS. Cost Effectiveness of the Oncotype DX DCIS Score for Guiding Treatment of Patients With Ductal Carcinoma In Situ. *J Clin Oncol.* 2016; JCO678532.
291. Yi M, Meric-Bernstam F, Kuerer HM, Mittendorf E, Bedrosian I, Lucci A, et al. Evaluation of a breast cancer nomogram for predicting risk of ipsilateral breast tumor recurrences in patients with ductal carcinoma in situ after local excision. *J Clin Oncol.* 2012;30(6):600–7.
292. Dobrescu A, Chang M, Kirtani V, Turi GK, Hennawy R, Hindenburg A. Study of Estrogen Receptor and Progesterone Receptor Expression in Breast Ductal Carcinoma In Situ by Immunohistochemical Staining in ER/PgR-Negative Invasive Breast Cancer. *ISRN Oncol.* 2011;(Article ID 673790):1–5.
293. Sanders ME, Schuyler P a., 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(12):2481–4.
294. Wärnberg F, Garmo H, Emdin S, Hedberg V, Adwall L, Sandelin K, et al. Effect of radiotherapy after breast-conserving surgery for ductal carcinoma in situ: 20 years follow-up in the randomized SweDCIS trial. *J Clin Oncol.* 2014;32(32):3613–8.
295. Livasy CA, Perou CM, Karaca G, Cowan DW, Maia D, Jackson S, et al. Identification of a basal-like subtype of breast ductal carcinoma in situ. *Hum Pathol.* 2007;38(2):197–204.
296. Williams KE, Barnes NLP, Cramer A, Johnson R, Cheema K, Morris J, et al. Molecular phenotypes of DCIS predict overall and invasive recurrence. *Ann Oncol.* 2015;26(5):1019–25.

-
297. Bartlett JMS, Nofech-Moses S, Rakovitch E. Ductal carcinoma in situ of the breast: Can biomarkers improve current management? *Clin Chem.* 2014;60(1):60–7.
298. Johnson CE, Gorringer KL, Thompson ER, Opekin K, Boyle SE, Wang Y, et al. Identification of copy number alterations associated with the progression of DCIS to invasive ductal carcinoma. *Breast Cancer Res Treat.* 2012;133:889–98.
299. Stomper, P. C., & Connolly JL. Ductal carcinoma in situ of the breast: correlation between mammographic calcification and tumor subtype. *Am J Roentgenol.* 1992;159(3):483–5.
300. Bur ME, Zimarowski MJ, Schnitt SJ, Baker S, Lew R. Estrogen receptor immunohistochemistry in carcinoma in situ of the breast. *Cancer.* 1992;69(5):1174–81.
301. Bijker N, Van Tienhoven G. Local and systemic outcomes in DCIS based on tumor and patient characteristics: The radiation oncologist's perspective. *J Natl Cancer Inst - Monogr.* 2010;41:178–80.
302. Chan S, Chen JH, Agrawal G, Lin M, Mehta RS, Carpenter PM, et al. Characterization of pure ductal carcinoma in situ on dynamic contrast-enhanced MR imaging: Do nonhigh grade and high grade show different imaging features? *Journal of Oncology.* 2010;1–9.
303. Sardanelli F, Boetes C, Borisch B, Decker T. Magnetic resonance imaging of the breast: recommendations from the EUSOMA working group. *Eur J Cancer.* 2010;46(8):1296–316.
304. Chapman J-AW, Miller N a, Lickley HL a, Qian J, Christens-Barry W a, Fu Y, et al. Ductal carcinoma in situ of the breast (DCIS) with heterogeneity of nuclear grade: prognostic effects of quantitative nuclear assessment. *BMC Cancer.* 2007;7:174.

305. García M, Cusidó MT, Fábregas R, Ara C, Baulies S, Rodríguez I, et al. Carcinoma in situ de mama: análisis de los casos y evaluación de las recidivas en nuestro centro, 1999-2012. *Rev Senol y Patol Mamar.* 2016;29(3):106–12.
306. Neuschatz AC, DiPetrillo T, Steinhoff M, Safaii H, Yunes M, Landa M, et al. The value of breast lumpectomy margin assessment as a predictor of residual tumor burden in ductal carcinoma in situ of the breast. *Cancer.* 2002 Mar 28;94(7):1917–24.
307. Adepoju LJ, Symmans WF, Babiera G V., Singletary SE, Arun B, Sneige N, et al. Impact of concurrent proliferative high-risk lesions on the risk of ipsilateral breast carcinoma recurrence and contralateral breast carcinoma development in patients with ductal carcinoma in situ treated with breast-conserving therapy. *Cancer.* 2006;106(1):42–50.
308. Collins, et al. Relationship Between Clinical and Pathologic Features of Ductal Carcinoma in Situ and Patient Age: An Analysis of 657 Patients. *AM J Surg Pathol.* 2009;33(12):1802–8.
309. Qiao E-Q, Ji M, Wu J, Li J, Xu X, Ma R, et al. Joint detection of multiple immunohistochemical indices and clinical significance in breast cancer. *Mol Clin Oncol.* 2013;1:703–10.
310. Iwase H, Ando Y, Ichihara S, Toyoshima S, Nakamura T, Karamatsu S, et al. Immunohistochemical analysis on biological markers in ductal carcinoma in situ of the breast. *Breast cancer.* 2001;8(2):98–104.
311. Nofech-Mozes S, Spayne J, Rakovitch E, Kahn HJ, Seth A, Pignol J-P, et al. Biological Markers Predictive of Invasive Recurrence in DCIS. *Clin Med Oncol.* 2008;2(416):7–18.
312. Noh JM, Lee J, Choi DH, Cho EY, Huh SJ, Park W, et al. HER-2 overexpression is not associated with increased ipsilateral breast tumor recurrence in DCIS

- treated with breast-conserving surgery followed by radiotherapy. *The Breast*. 2013;22:894–7.
313. Van Bockstal M, Lambein K, Denys H, Braems G, Nuyts A, Van den Broecke R, et al. Histopathological characterization of ductal carcinoma in situ (DCIS) of the breast according to HER2 amplification status and molecular subtype. *Virchows Arch*. 2014;465:275–89.
314. Wärnberg F, Nordgren H, Bergh J, Holmberg L. Ductal carcinoma in situ of the breast from a population-defined cohort: an evaluation of new histopathological classification systems. *Cancer*. 1999;35(5):714–20.
315. Zhou W, Jirström K, Amini R-M, Fjällskog M-L, Sollie T, Lindman H, et al. Molecular subtypes in ductal carcinoma in situ of the breast and their relation to prognosis: a population-based cohort study. *BMC Cancer*. 2013;13(1):512.
316. Kurbel S. In search of triple-negative DCIS: Tumor-type dependent model of breast cancer progression from DCIS to the invasive cancer. *Tumor Biol*. 2013;34:1–7.
317. Francis A, Thomas J, Fallowfield L, Wallis M, Bartlett JMS, Brookes C, et al. Addressing overtreatment of screen detected DCIS; The LORIS trial. *Eur J Cancer*. Elsevier Ltd; 2014;51(16):2296–303.
318. Rakovitch E, Pignol J-P, Chartier C, Hanna W, Kahn H, Wong J, et al. The management of ductal carcinoma in situ of the breast: a screened population-based analysis. *Breast Cancer Res Treat*. 2007;101(3):335–47.
319. Mokbel K. Treatment of ductal carcinoma in situ of the breast: review of recent advances and future prospects. *International journal of fertility and women's medicine*. *Int J Fertil*. 2003;48(5):217–25.
320. Stuart KE, Houssami N, Taylor R, Hayen A, Boyages J. Long-term outcomes of ductal carcinoma in situ of the breast: a systematic review, meta-analysis and meta-regression analysis. *BMC Cancer*. *BMC Cancer*; 2015;15(1):890.

321. Amichetti M, Caffo O, Richetti A, Zini G. Ten-year results of treatment of ductal carcinoma in situ (DCIS) of the breast with conservative surgery and radiotherapy. *Eur J Cancer*. 1997;33(10):1559–65.
322. Clarke M, Collins R, Darby S, Davies C. Early Breast Cancer Trialists Collaborative Group (EBCTCG). Effects of radiotherapy and of differences in the extent of surgery for early breast cancer on local recurrence and 15-year survival: an overview of the randomised trials. *Lancet*. 2005;366(9503):2087–106.
323. Choi DX, Van Zee KJ. Memorial Sloan-Kettering cancer center: Two decades of experience with ductal carcinoma in situ of the breast. *Int J Surg Oncol*. 2012;(Article ID 723916):1–8.
324. Kong Y, Yang L, Tang H, Lv N, Xie X, Li J, et al. A Nation-Wide Multicenter Retrospective Study of the Epidemiological, Pathological and Clinical Characteristics of Breast Cancer In Situ in Chinese Women in 1999 - 2008. *PLoS One*. 2013;8(11):e81055.
325. Krotneva SP, Reidel KE, Verma A, Mayo N, Tamblyn R, Meguerditchian AN. Factors influencing the quality of local management of ductal carcinoma in situ: a cohort study. *Curr Oncol*. 2013;20:e212–22.
326. Staley H, McCallum I, Bruce J. Postoperative Tamoxifen for ductal carcinoma in situ: Cochrane systematic review and meta-analysis. *The Breast*. 2014;23:546-51.
327. Silverstein MJ, Poller DN, Waisman JR, Colburn WJ, Barth a, Gierson ED, et al. Prognostic classification of breast ductal carcinoma-in-situ. *Lancet*. 1995;345(8958):1154–7.
328. Ottesen GL. Carcinoma in situ of the female breast. A clinico-pathological, immunohistological, and DNA ploidy study. *APMIS. Supplementum* 108. 2002. p. 1–67.

-
329. Lagios, M. D., & Silverstein MJ. Ductal carcinoma in situ. The success of breast conservation therapy: a shared experience of two single institutional nonrandomized prospective studies. *Surg Oncol Clin N Am.* 1997;6(2):385–92.
330. Vidali C, Caffo O, Aristei C, Bertoni F, Bonetta A, Guenzi M, et al. Conservative treatment of breast ductal carcinoma in situ: results of an Italian multi-institutional retrospective study. *Radiat Oncol. Radiation Oncology;* 2012;7(1):177.
331. Ozanne EM, Shieh Y, Barnes J, Bouzan C, Hwang ES, Esserman LJ. Characterizing the impact of 25 years of DCIS treatment. *Breast Cancer Res Treat.* 2011;129:165–73.
332. Almagro E, González CS, Espinosa E. Factores pronósticos en el cáncer de mama en estadio inicial. *Med Clin (Barc).* 2015;1–5.
333. Lesurf R, Aure MR, Sørli T. Molecular Features of Subtype-Specific Progression from Ductal Carcinoma In Situ to Invasive Breast Resource Molecular Features of Subtype-Specific Progression from Ductal Carcinoma In Situ to Invasive Breast Cancer. *Cell Rep.* 2016;16:1166–79.
334. Lazzeroni M, Serrano D. Potential use of vaccines in the primary prevention of breast cancer in high-risk patients. *Breast Care.* 2012;7(4):281–7.
335. Estévez LG, Suarez-gauthier A, García E, Miró C, Calvo I, Fernández-abad M, et al. Molecular effects of lapatinib in patients with HER2 positive ductal carcinoma in situ. *Breast Cancer Res.* 2014;16:1–12.
336. Gonzalez RJ, Buzdar AU, Fraser SW, Yen TW, Broglio KR, Lucci A, et al. Novel clinical trial designs for treatment of ductal carcinoma in situ of the breast with trastuzumab (herceptin). *Breast J.* 2007;13(1):72–5.
337. Kuerer HM, Buzdar AU, Mittendorf E a., Esteva FJ, Lucci A, Vence LM, et al. Biologic and immunologic effects of preoperative trastuzumab for ductal carcinoma in situ of the breast. *Cancer.* 2011;117(1):39–47.
-

338. Fracol M, Xu S, Mick R, Fitzpatrick E, Nisenbaum H, Roses R, et al. Response to HER-2 pulsed DC1 vaccines is predicted by both HER-2 and estrogen receptor expression in DCIS. *Ann Surg Oncol*. 2013;20(10):3233–9.
339. Farnie G, Willan PM, Clarke RB, Bundred NJ. Combined Inhibition of ErbB1/2 and Notch Receptors Effectively Targets Breast Ductal Carcinoma In Situ (DCIS) Stem/Progenitor Cell Activity Regardless of ErbB2 Status. *PLoS One*. 2013;8(2):1–7.

