

Epidemiología del carcinoma ductal *in situ* de mama

MARCOS NICOLÁS MELÉNDEZ GISPERT, ELISA MORENO PALACIOS,
JOSÉ IGNACIO SÁNCHEZ MÉNDEZ

Unidad de Patología Mamaria. Servicio de Ginecología. Hospital Universitario La Paz. Madrid

RESUMEN

El carcinoma ductal *in situ* de mama (CDIS) es un precursor no obligado de cáncer de mama invasivo que representa el 20 % de los diagnósticos de cáncer de mama desde que se implementó la mamografía de cribado. Los factores de riesgo conocidos más importantes son la edad, la historia familiar de cáncer de mama, la paridad y la edad con el primer recién nacido vivo. Tras el tratamiento del CDIS, el riesgo de recurrencia viene principalmente condicionado por los márgenes quirúrgicos (< 2 mm) y los tratamientos adyuvantes empleados (la radioterapia y la hormonoterapia adyuvantes reducen el riesgo). El pronóstico es excelente, aunque empeora en el caso de una recidiva en forma de cáncer de mama invasivo. El mayor conocimiento epidemiológico ha contribuido, y continuará haciéndolo, al desarrollo de la prevención, del diagnóstico y del tratamiento del CDIS.

PALABRAS CLAVE: Carcinoma ductal *in situ*. Mama. Epidemiología. Factores de riesgo. Incidencia. Historia natural.

DEFINICIÓN

Los carcinomas *in situ* fueron descritos por primera vez a comienzos del siglo xx (1) como lesiones citológicamente similares a los carcinomas invasivos que, sin embargo, no atraviesan la membrana basal hacia el estroma circundante. Posteriormente, se diferenció entre aquellas lesiones que se comportaban como marcadores de aumento de riesgo (como el carcinoma lobulillar *in situ* [CLIS] tradicional, con aumento de riesgo de cáncer de mama en cualquiera de las mamas) y aquellas lesiones que se con-

ABSTRACT

Ductal carcinoma in situ (DCIS) of the breast is a non-obligatory precursor to invasive breast carcinoma, and represents 20 % of breast cancer diagnosis since mammogram screening has been implemented. The most important known risk factors for DCIS are: age, family history of breast cancer, number of childbirths, and age at first child-birth. The risk of recurrence of DCIS after treatment is mainly determinate by surgical margins (< 2 mm) after surgery and adjuvant treatments administered, such as radiotherapy and endocrine therapy that reduce the risk of recurrence. The prognosis of DCIS is excellent, although it is worse if the patient presents a recurrence in form of invasive ductal carcinoma. Information about DCIS's epidemiology has contributed and continues to help develop strategies to prevent, diagnose, and treat DCIS.

KEYWORDS: Ductal carcinoma in situ. Breast. Epidemiology. Risk factors. Incidence. Natural history.

sideraban premalignas (como el carcinoma ductal *in situ* [CDIS], que comporta mayor riesgo de cáncer de mama en la mama ipsilateral). Los términos CDIS y CLIS hacían referencia al origen anatómico en los ductos o en los lobulillos, respectivamente. Pero este concepto ha quedado desfasado y en la actualidad el término CDIS (que va a ser el objeto de estudio a desarrollar en este número) hace referencia a la proliferación anormal de células epiteliales asociada a la presencia prominente de ductos verdaderos, dentro de la categoría de carcinoma *in situ*, que no presenta características citológicas de neoplasia lobulillar y tiene

un alto riesgo de recurrencia sin un tratamiento local adecuado. Por tanto, se trata de un diagnóstico de exclusión y representa un grupo heterogéneo de lesiones en términos de morfología y de genética (2).

HISTORIA NATURAL

Se piensa que el CDIS es un precursor no obligado del cáncer de mama invasivo y representa un estado avanzado de progresión que parte de la hiperplasia atípica (3), aunque muchos casos de hiperplasia ductal atípica no están destinados a convertirse en CDIS y muchos DCIS no progresarán a carcinoma invasivo (4-9). El tiempo medio de progresión a carcinoma infiltrante partiendo de CDIS es de 6 años para lesiones de crecimiento intermedio (más características de mujeres de edad avanzada) y de 3 años para lesiones de crecimiento rápido (propias de mujeres jóvenes) (10).

En realidad, el conocimiento que tenemos de la historia natural de la enfermedad en el caso del CDIS es muy limitado, entre otros factores debido a que hoy en día se detecta de manera muy precoz en forma de microcalcificaciones asintomáticas observadas en la mamografía de cribado y se extirpa quirúrgicamente poco después del diagnóstico. De esta manera, parte de la información que tenemos al respecto procede de estudios observacionales oportunistas basados en la revisión retrospectiva de largas series de biopsias del pasado catalogadas como benignas en las que los patólogos no fueron capaces de diagnosticar el CDIS que realmente tenían y, por tanto, no recibieron ningún tratamiento. Llegan a la conclusión de que se desarrolla un carcinoma invasivo entre el 14 y el 50 % de los casos y de 10 a 40 años después del CDIS

inicial en el mismo cuadrante de la mama. Sin embargo, predecir qué CDIS progresará a carcinoma invasivo y cuál no es poco menos que imposible (11-14). Lo que sí puede concluirse a partir de dichos estudios a pesar de sus limitaciones es que, aunque los CDIS, sean de bajo o de alto grado, tienen la habilidad de progresar a cáncer invasivo, esto sucede más frecuentemente y en un intervalo de tiempo más corto en el caso de los CDIS de alto grado (15). Además, el alto grado en el CDIS también implica mayor mortalidad por cáncer de mama en comparación con el grado intermedio o bajo (16).

El diagnóstico a una edad joven y la ausencia de empleo de hormonoterapia (tamoxifeno o inhibidores de la aromataza) son factores de riesgo para la progresión a cáncer invasivo (15) (Tabla I).

A modo aclaratorio, el objeto de este artículo es el carcinoma ductal *in situ* de mama puro, no el que acompaña a muchos infiltrantes. Y también hay que destacar que en hasta el 15-20 % de las biopsias con aguja gruesa (BAG) que inicialmente parecen *in situ* en la pieza quirúrgica definitiva se encuentra algún componente infiltrante (Fig. 1).

INCIDENCIA Y PREVALENCIA

En la era del cribado con mamografía, el 20 % de los diagnósticos de cáncer de mama se corresponden con CDIS (17). Antes de la llegada de la mamografía como método de cribado de cáncer de mama, el CDIS comprendía el 1-2 % de la incidencia anual de cáncer de mama (18). De hecho, la forma típica en la que se diagnostica hoy en día el CDIS es mediante la detección de las microcalcificaciones en la mamografía de cribado

TABLA I.

<i>Factores de riesgo</i>	<i>Factores neutros</i>	<i>Factores protectores</i>
Historia familiar de cáncer de mama	Tabaquismo	Primer recién nacido vivo con < 20 años
Edad avanzada al diagnóstico	Lactancia materna	Raloxifeno
Edad avanzada de la menopausia	Terapia hormonal de la menopausia	Anastrozol
Densidad mamaria elevada		Tamoxifeno
Patología mamaria benigna		
Hiperplasia ductal atípica		
Mutaciones en <i>BRCA1</i> y <i>BRCA2</i>		
Obesidad en menopausia		
Anticonceptivos orales		
Alcohol (consumo elevado)		

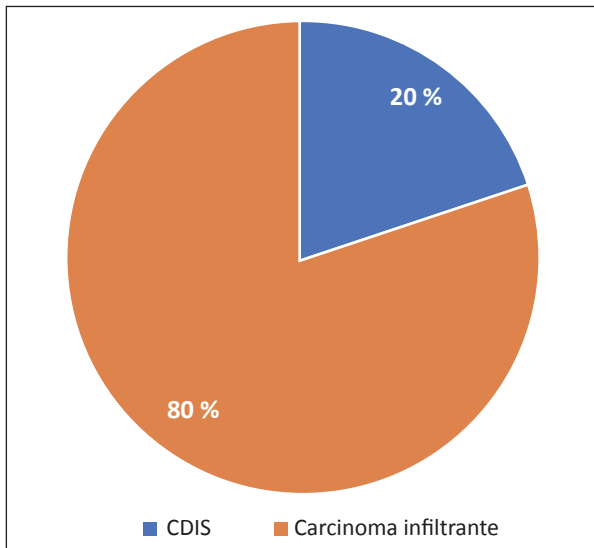


Fig. 1. Diagnóstico de cáncer de mama.

y en menor medida (9-19 %) mediante la clínica (telorragia, masa palpable, etc.) (19). En un análisis reciente, de los CDIS estudiados el 44 % eran visibles en mamografía y ecografía, el 46 % eran visibles exclusivamente por mamografía, el 8 % solo por ecografía y un 2 % no se detectaron ni con mamografía ni con ecografía, sin que el grado nuclear o la presencia de comedonecrosis tuvieran algún impacto en la visualización o no de las lesiones (20).

El aumento de la incidencia de CDIS en los últimos 20 años debido a la mamografía de cribado se ha producido en todas las edades y razas (21). No obstante, el incremento en la incidencia es mayor en las mujeres negras, que han pasado de 20,1 por cada 100 000 en 1994 a 37,38 por cada 100 000 en 2014 en comparación con las mujeres blancas, que pasaron de 22,87 por cada 100 000 en 1994 a 33,57 por cada 100 000 en 2014. El incremento más significativo se dio en el subgrupo de mujeres negras mayores de 50 años, que pasaron de una incidencia de CDIS de 52,96 por cada 100 000 en 1994 a 103,88 por cada 100 000 en 2014 (22).

En general, el mayor incremento en la incidencia de CDIS se ha dado a expensas de los subtipos no-comedo, que no están asociados a cáncer invasivo subsiguiente (23).

El CDIS es extremadamente infrecuente en mujeres menores de 30 años y sigue siendo poco común entre los 35 y los 39. Su incidencia aumenta con la edad (24).

Aproximadamente se diagnostican más de 60 000 casos de CDIS cada año en Estados Unidos, que es el país con la mayor incidencia de CDIS del mundo (25,26). Precisamente es en los países desarrollados donde se ha registrado a nivel global un incremento significativo en el diagnóstico de CDIS (también en Europa [27]) coincidiendo con la implementación de los programas de cribado con mamografía, en los que se encuentra

un pico cuando comienza el cribado a los 50 años y un descenso en el diagnóstico cuando finaliza el cribado, a los 70 años.

Se desconoce la verdadera prevalencia del CDIS, pero existe una revisión sistemática de 13 estudios de autopsias en la que se encuentra una prevalencia de CDIS no detectado del 8,9 % en mujeres adultas sin historia previa de enfermedad en la mama (28).

FACTORES DE RIESGO

Un análisis multivariante reciente (29) confirma que la edad, la historia familiar de cáncer de mama, el estatus posmenopáusico, la paridad y la edad con el primer recién nacido vivo son los principales factores de riesgo para CDIS. También se mencionan la ausencia de actividad física y el peso elevado como factores asociados, aunque ya se conocía dicha asociación con el cáncer invasivo.

NO MODIFICABLES

Historia familiar de cáncer de mama

Una historia familiar de cáncer de mama se asocia a mayor riesgo de CDIS, especialmente en aquellas mujeres con muchos parientes afectados en edades tempranas. Además, las pacientes con DCIS con una historia familiar de cáncer de mama tienen más riesgo de cáncer de mama invasivo contralateral y más riesgo de mortalidad si el diagnóstico se da en la juventud (30).

Edad avanzada al diagnóstico

Como ya se ha apuntado previamente, el CDIS es una enfermedad de mujeres mayores (29). El caso de DCIS diagnosticado a menor edad que puede encontrarse en la literatura médica se publicó hace unos años: se trata de una mujer de 23 años, nulípara, en la que en el seno de un tumor filodes benigno se encontró un carcinoma *in situ* de alto grado (31).

Sin embargo, es preciso recalcar que la asociación de cáncer con edad avanzada es más fuerte en el caso del cáncer invasivo (32).

Edad de la menarquia

No hay datos consistentes al respecto, pero parece que la edad de la menarquia no está asociada al riesgo de presentar CDIS (33).

Edad de la menopausia

La edad de la menopausia por encima de 55 años aumenta el riesgo de CDIS en casi un 40 % en comparación con una edad de la menopausia más temprana (34).

Densidad mamaria elevada

Está bien establecido que la densidad mamaria elevada en la mamografía se asocia a mayor riesgo de cáncer de mama. En un estudio se observó que una densidad mamaria ≥ 50 % estaba estrechamente relacionada con CDIS y cáncer de mama invasivo en comparación con una densidad mamaria < 10 %. Esta asociación fue mayor en el caso del CDIS (odds ratio de 6,0) en comparación con el cáncer invasivo (odds ratio de 3,0) (35).

Por otra parte, una paciente con un CDIS puro y una densidad mamaria aumentada es más probable que sea premenopáusica, más joven en el momento del diagnóstico y que presente un alto grado histológico (36).

Patología mamaria benigna

Se probó que una historia personal de patología mamaria benigna demostrada por biopsia conllevaba un aumento de riesgo de CDIS (37). Sin embargo, parece que dicho incremento de riesgo es a expensas fundamentalmente de CDIS de bajo grado más que de alto grado (38).

Hiperplasia ductal atípica

La hiperplasia ductal atípica es un factor de riesgo reconocido de CDIS. Sin embargo, existen lesiones de mama con características de hiperplasia ductal atípica y de CDIS que pueden presentar variabilidad diagnóstica interobservador (39).

Por otra parte, se ha visto que la probabilidad de progresión a CDIS es mayor en el caso de la hiperplasia ductal atípica convencional (< 30 %) en comparación con la hiperplasia ductal atípica con características *borderline* con CDIS (> 45 %) (40).

Mutaciones en BRCA1 y BRCA2

Las mutaciones en los genes *BRCA1* y *BRCA2* aumentan el riesgo de CDIS en edades jóvenes. Especialmente el CDIS de alto grado es más frecuente en portadoras de la mutación de *BRCA1* que en las no portadoras de dicha mutación (41).

Otro de los genes cuya mutación también parece estar implicada en el aumento de riesgo de CDIS es el *PIK3CA* (42).

MODIFICABLES

Obesidad

La obesidad en la posmenopausia está fuertemente relacionada con el desarrollo de cáncer de mama (43). No obstante, se ha sugerido que el índice de masa corporal tiene mayor influencia en la progresión de la enfermedad (44).

Anticonceptivos orales

El empleo de anticonceptivos orales durante más de 10 años se ha asociado con un mayor riesgo de aparición de CDIS de tipo comedo. Sin embargo, se ha encontrado una asociación inversa entre la anticoncepción oral y el CDIS no comedo (33).

Tabaco

Con los datos disponibles en la actualidad no hay suficiente evidencia que asocie el tabaco con el desarrollo de CDIS. Ni siquiera puede demostrarse ninguna asociación tras ajustar por intensidad de tabaquismo, duración o número de paquetes al año (45).

Es más, tampoco se ha demostrado ningún efecto del tabaco sobre el desarrollo de lesiones proliferativas epiteliales de la mama en mujeres posmenopáusicas (46), y teniendo en cuenta que estas también podrían ser precursoras del CDIS, esto corrobora lo afirmado en el párrafo anterior.

Alcohol

El consumo de dos o más bebidas alcohólicas por día es un factor de riesgo de cáncer de mama invasivo bien conocido. Sin embargo, la relación entre el consumo moderado de alcohol y el riesgo de CDIS no se demuestra y solo se encuentra con un alto consumo (47).

Edad en el momento del primer recién nacido vivo

Una edad por encima de 30 años en el momento del primer recién nacido vivo aumenta el riesgo de aparición de CDIS en comparación con aquellas que tienen el primer parto de un recién nacido vivo por debajo de los 20 años (48).

Duración de la lactancia

Existen datos contradictorios entre la relación entre la duración de la lactancia y el riesgo de CDIS. Sin embargo, todo apunta a que probablemente no exista asociación entre ambos (33).

Terapia hormonal de la menopausia

Hoy en día no se considera la terapia hormonal de la menopausia como un factor de riesgo de CDIS (29), a pesar de trabajos antiguos que sí encontraban dicha asociación (49) o no resultaban concluyentes (50).

FACTORES PROTECTORES

RALOXIFENO, ANASTROZOL Y TAMOXIFENO

Aunque el raloxifeno está asociado a un descenso en el riesgo de cáncer de mama invasivo, no ha demostrado un efecto protector frente al CDIS (24).

El tamoxifeno reduce el riesgo de CDIS en mujeres en edad reproductiva (24).

En las pacientes posmenopáusicas diagnosticadas y tratadas por CDIS, los inhibidores de la aromatas también pueden tener un papel para reducir el riesgo de cáncer de mama invasivo ipsilateral o contralateral.

RIESGO DE RECURRENCIA

El riesgo de recurrencia tras el tratamiento de un CDIS es mayor en pacientes de raza afroamericana, en tumores de gran tamaño y con márgenes quirúrgicos < 2 mm (51). La radioterapia adyuvante y la hormonoterapia contribuyen a reducir el riesgo de recurrencia.

Otros factores de riesgo de recurrencia y de progresión a carcinoma invasivo son el alto grado histológico y el tipo comedo (52). Por el contrario, de las lesiones pequeñas, no-comedo y de bajo grado, solo entre el 25 y el 50 % evolucionarían a carcinoma invasivo si se dejaban sin tratar durante décadas (53).

PRONÓSTICO Y MORTALIDAD

El pronóstico a largo plazo es excelente, con una mortalidad esperada acumulada por cáncer de mama a 10 años del tratamiento de un CDIS del 2,3 % en mujeres menores de 50 años y del 1,4 % en mujeres mayores de 50 años (54). A 20 años la mortalidad específica por cáncer de mama es del 3,8 % (55). Sin embargo, aquellas mujeres que desarrollan un carcinoma de mama invasivo ipsilateral tras el diagnóstico inicial de CDIS presentan una supervivencia global y específica de cáncer de mama reducida, con una probabilidad 18 veces mayor de morir a causa del cáncer de mama en comparación con las que no desarrollan una recurrencia invasiva ipsilateral (56).

También merece la pena destacar en este apartado un estudio de cohortes publicado recientemente (57) en el que se incluyen pacientes diagnosticadas de CDIS

entre 1995 y 2014 (144 524 pacientes) tratadas con cirugía, y aproximadamente la mitad también con radioterapia. Se buscaba comparar la mortalidad por cáncer de mama en estas pacientes con la mortalidad por cáncer de mama en la población general. Se encontró que el riesgo de mortalidad por cáncer de mama tras 20 años del diagnóstico de un CDIS era aproximadamente 3 veces mayor que el riesgo en una mujer de la misma edad que no había recibido dicho diagnóstico (1540 muertes en el grupo de las pacientes con CDIS en comparación con 458 muertes en el grupo control). Asimismo, la mortalidad por cáncer de mama fue 12 veces mayor en las pacientes con diagnóstico de CDIS antes de los 40 años y 7 veces mayor en las mujeres negras con diagnóstico de CDIS en comparación con la población general. Todo ello sugiere que el tratamiento actual, orientado a prevenir la recurrencia invasiva, es insuficiente para eliminar todas las muertes por cáncer de mama tras el diagnóstico de CDIS. Sin embargo, este estudio tiene limitaciones, como que el tratamiento no se asignó de manera aleatoria y, por tanto, puede hablarse de asociaciones, pero no de inferencias causales al tratarse de datos observacionales. Además, no está recogido el empleo de tamoxifeno o de otras hormonoterapias.

Conflicto de intereses: los autores declaran no tener conflicto de interés.

CORRESPONDENCIA:
 Marcos Nicolás Meléndez
 Unidad de Patología Mamaria
 Hospital Universitario La Paz
 Paseo de la Castellana, 261
 28046 Madrid
 e-mail: karlmarxengels1@hotmail.com

BIBLIOGRAFÍA

1. Dean L, Geschickter CF. Comedo carcinoma of the breast. Arch Surg 1938;36:225-32.
2. Pang JM, Gorringer KL, Fox SB. Ductal carcinoma in situ update on risk assessment and management. Histopathology 2016;68:96-109.
3. Pradier C, Cornuau M, Norcia J, Mesbah H, Poree P, Body G, et al. Differences in breast carcinoma in situ between menopausal and premenopausal women. Anticancer Res 2011;31:1783-8.
4. Francis A, Thomas J, Fallowfield L, Wallis M. Addressing overtreatment of screen detected DCIS: the LORIS trial. Eur J Cancer 2015;51:2296-303.
5. Ernster V, Barclay J. Increases in ductal carcinoma in situ (DCIS) of the breast in relation to mammography: a dilemma. J Natl Cancer Inst Monogr 1997;22:151-6.
6. Wellings S, Jensen H. On the origin and progression of ductal carcinoma in the human breast. J Natl Cancer Inst 1973;50:1111-8.
7. Dupont W, Page D. Risk factors for breast cancer in women with proliferative breast disease. N Engl J Med 1985;312:146-51.

8. Tavassoli F. Ductal carcinoma in situ: introduction of the concept of ductal intraepithelial neoplasia. *Mod Pathol* 1998;11:140-54.
9. McCaffery K, Nickel B, Moynihan R, Hersch J, Teixeira-Pinto A, Irwig L, et al. How different terminology for ductal carcinoma in situ impacts women's concern and treatment preferences: a randomised comparison within a national community survey. *BMJ* 2015;5(11):e008094. DOI: 10.1136/bmjopen-2015-008094
10. Kopans DB, Rafferty E, Georgian-Smith D, Yeh E, D'Alessandro H, Moore R, et al. A simple model of breast carcinoma growth may provide explanations for observations of apparently complex phenomena. *Cancer* 2003;97(12):2951-9.
11. 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;328:1581-6.
12. Collins LC, Tamimi RM, Baer HJ, Connolly JL, Colditz GA, Schnitt SJ. Outcome of patients with ductal carcinoma in situ untreated after diagnostic biopsy: results from the Nurses' health study. *Cancer* 2005;103(9):1778-84.
13. Page DL, Dupont WD, Rogers LW, Landenberger M. Intraductal carcinoma of the breast: follow-up after biopsy only. *Cancer* 1982;49(4):751-8.
14. Sanders ME, Schuyler PA, Dupont WD, Page DL. The natural history of low-grade ductal carcinoma in situ of the breast in women treated by biopsy only revealed over 30 years of long-term follow up. *Cancer* 2005;103(12):2481-4.
15. Maxwell AJ, Clements K, Hilton B, Dodwell DJ, Evans A, Kearins O, et al. Risk factors for the development of invasive cancer in unresected ductal carcinoma in situ. *Eur J Surg Oncol* 2018;44:429-35.
16. Van Maaren MC, Lagendijk M, Tilanus-Linthorst MMA, de Munck L, Pijnappel RM, Schmidt MK, et al. Breast cancer-related deaths according to grade in ductal carcinoma in situ: a Dutch population-based study on patients diagnosed between 1999 and 2012. *Eur J Cancer* 2018;101:134-42.
17. DeSantis CE, Ma J, Goding Sauer A, Newman LA, Jemal A. Breast cancer statistics, 2017, racial disparity in mortality by state. *CA Cancer J Clin* 2017;67(6):439-48.
18. Rosner D, Bedwani RN, Vana J, Baker HW, Murphy GP. Non-invasive breast carcinoma: results of a national survey by the American College of Surgeons. *Ann Surg* 1980;192:139-47.
19. Barnes NL, Dimopoulos N, Williams KE, Howe M, Bundred NJ. The frequency of presentation and clinicopathological characteristics of symptomatic versus screen detected ductal carcinoma in situ of the breast. *Eur J Surg Oncol* 2014;40:249-54.
20. Scoggins ME, Fox PS, Kuerer HM, Rauch GM, Benveniste AP, Park YM, et al. Correlation between sonographic findings and clinicopathologic and biologic features of pure ductal carcinoma in situ in 691 patients. *AJR Am J Roentgenol* 2015;204(4):878e888.
21. Ozanne EM, Shieh Y, Barnes J, Bouzan C, Hwang ES, Esserman LJ. Characterizing the impact of 25 years of DCIS treatment. *Breast Canc Res Treat* 2011;129(1):165e173.
22. Howlader N, Noone AM, Krapcho M, Miller D, Bishop K, Kosary CL, et al (eds). SEER Cancer Statistics Review, 1975-2014, National Cancer Institute. Bethesda, MD, based on November 2016 SEER data submission, posted to the SEER web site, April 2017. Available from: https://seer.cancer.gov/csr/1975_2014/
23. Kerlikowske K. Epidemiology of ductal carcinoma in situ. *Review J Natl Cancer Inst Monogr* 2010;2010(41):139-41.
24. Virnig BA, Wang S-Y, Shamilyan T, Kane RL, Tuttle TM. Ductal Carcinoma in Situ: Risk Factors and Impact of Screening. *J Natl Cancer Inst Monogr* 2010;2010(41):113-6.
25. Punglia RS, Bifolck K, Golshan M, Lehman C, Collins L, Polyak K, et al. Epidemiology, Biology, Treatment, and Prevention of Ductal Carcinoma in Situ (DCIS). *JNCI Cancer Spectr* 2018;2(4):pky063.
26. Feinberg J, Wetstone R, Greenstein D, Borgen P. Is DCIS Over-rated? *Cancer Treat Res* 2018;173:53-72.
27. Badve SS, Polar YG. Ductal carcinoma in situ of breast: update 2019. *Pathology* 2019;51(6):563-9.
28. Thomas ET, del Mar C, Glasziou P, Wright G, Barratt A, Bell KJL. Prevalence of incidental breast cancer and precursor lesions in autopsy studies: a systematic review and meta-analysis. *BMC Cancer* 2017;17:808.
29. Peila R, Arthur R, Rohan TE. Risk factors for ductal carcinoma in situ of the breast in the UK Biobank cohort study. *Cancer Epidemiol* 2020;64:101648.
30. Sackey H, Hui M, Czene K, Verkooijen H, Frisell EGJ, Hartman M. The impact of in situ breast cancer and family history on risk of subsequent breast cancer events and mortality - a population-based study from Sweden. *Breast Cancer Res* 2016;18:105.
31. Chopra S, Muralikrishnan V, Brotto M. Youngest case of ductal carcinoma in situ arising within a benign phyllodes tumour: A case report. *Int J Surg Case Rep* 2016;24:67-9.
32. Kerlikowske K, Barclay J, Grady D, Sickles EA, Ernster V. Comparison of risk factors for ductal carcinoma in situ and invasive breast cancer. *Comparative Study J Natl Cancer Inst* 1997;89(1):76-82.
33. Phillips LS, Millikan RC, Schroeder JC, Barnholtz-Sloan JS, Levine BJ. Reproductive and hormonal risk factors for ductal carcinoma in situ of the breast. *Cancer Epidemiol Biomarkers Prev* 2009; 18(5):1507-14.
34. Kabat GC, Kim MY, Woods NF, Habel LA, Messina CR, Wactawski-Wende J, et al. Reproductive and menstrual factors and risk of ductal carcinoma in situ of the breast in a cohort of postmenopausal women. *Cancer Causes Control* 2011;22(10):1415-24.
35. Kerlikowske K, Phipps AI. Breast Density Influences Tumor Subtypes and Tumor Aggressiveness. *JNCI* 2011;103(15):1143-5.
36. Gooch JC, Chun J, Kaplowitz E, Kurz E, Guth A, Lee J, et al. Breast Density in a Contemporary Cohort of Women with Ductal Carcinoma In Situ (DCIS). *Ann Surg Oncol* 2019;26(11):3472-7.
37. Trentham-Dietz A, Newcomb PA, Storer BE, Remington PL. Risk factors for carcinoma in situ of the breast. *Cancer Epidemiol Biomarkers Prev* 2000; 9:697-703.
38. Puvanesarajah S, Gapstur SM, Gansler T, Sherman ME, Patel AV, Gaudet MM. Epidemiologic risk factors for in situ and invasive ductal breast cancer among regularly screened postmenopausal women by grade in the Cancer Prevention Study-II Nutrition Cohort. *Cancer Causes Control* 2020;31(1)95-103.
39. Tozbikian G, Brogi E, Vallejo CE, Giri D, Murray M, Catalano J, et al. Atypical Ductal Hyperplasia Bordering on Ductal Carcinoma In Situ: Interobserver Variability and Outcomes in 105 Cases. *Int J Surg Pathol* 2017;25(2):100-7.
40. Pawloski KR, Christian N, Knezevic A, Wen HY, Van Zee KJ, Morrow M, et al. Atypical ductal hyperplasia bordering on DCIS on core biopsy is associated with higher risk of upgrade than conventional atypical ductal hyperplasia. *Breast Cancer Res Treat* 2020; 184(3):873-80.
41. 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(26):642-7.
42. Agahozo MC, Sieuwerts AM, Doebar SC, Verhoef EIV, Beaufort CM, Ruigrok-Ritstier K, et al. PIK3CA mutations in ductal carcinoma in situ and adjacent invasive breast cancer. *Endocr Relat Cancer* 2019;26(5):471-82.
43. Amadou A, Hainaut P, Romieu I. Role of obesity in the risk of breast cancer: lessons from anthropometry. *J Oncol* 2013;2013:906495.
44. Reeves GK, Pirie K, Green J, Bull D, Beral V, Million Women Study Collaborators. Comparison of the effects of genetic and environmental risk factors on in situ and invasive ductal breast cancer. *Int J Cancer* 2012;131:930-7.
45. Williams LA, Casbas-Hernández P, Nichols HB, Tse CK, Allott EH, Carey LA, et al. Risk factors for Luminal A ductal carcinoma in situ (DCIS) and invasive breast cancer in the Carolina Breast Cancer Study. *PLoS One* 2019;14(1):e0211488.

46. Cui Y, Page DL, Chlebowski RT, Hsia J, Hubbell FA, Johnson KC, et al. Cigarette smoking and risk of benign proliferative epithelial disorders of the breast in the Women's Health Initiative. *Cancer Causes Control* 2007;18(4):431-8.
47. Claus EB, Stowe M, Carter D. Breast carcinoma in situ: risk factors and screening patterns. *J Natl Cancer Inst* 2001;93(23):1811-7.
48. Lambe M, Hsieh CC, Tsaih SW, Ekblom A, Trichopoulos D, Adami HO. Parity, age at first birth and the risk of carcinoma in situ of the breast. *Int J Cancer* 1998;77(3):3302.
49. Longnecker MP, Bernstein L, Paganini-Hill A, Enger SM, Ross RK. Risk factors for in situ breast cancer. *Cancer Epidemiol Biomarkers Prev* 1996;5:961-5.
50. Calvocoressi L, Stowe MH, Carter D, Claus EB. Postmenopausal hormone therapy and ductal carcinoma in situ: a population-based case-control study. *Cancer Epidemiol* 2012;36(2):161-8.
51. Collins LC, Achacoso N, Haque R, Nekhlyudov L, Fletcher SW, Quesenberry Jr CP, et al. Risk factors for non-invasive and invasive local recurrence in patients with ductal carcinoma in situ. *Breast Cancer Res Treat* 2013;139(2):453-60.
52. Silverstein MJ, Waisman JR, Gamagami P, Gierson ED, Colburn WJ, Rosser RJ, et al. Intraductal carcinoma of the breast (208 cases): clinical factors influencing treatment choice. *Cancer* 1990;66:102-8.
53. Betsill WL Jr, Rosen PP, Lieberman PH, Robbins GFI. Intraductal carcinoma: long-term follow-up after treatment by biopsy alone. *JAMA* 1978;239:1863-7.
54. Elshof LE, Schmidt MK, Rutgers EJT, van Leeuwen FE, Wesseling J, Schaapveld M. Cause-specific mortality in a population-based cohort of 9799 women treated for ductal carcinoma in situ. *Ann Surg* 2018;267(5):952e958.
55. Sopik V, Sun P, Narod SA. Impact of microinvasion on breast cancer mortality in women with ductal carcinoma in situ. *Breast Cancer Res Treat* 2018;167:787-95.
56. Narod SA, Iqbal J, Giannakeas V, Sopik V, Sun P. Breast cancer mortality after a diagnosis of ductal carcinoma in situ. *JAMA Oncol* 2015;1:888-96.
57. Giannakeas V, Sopik V, Narod SA. Association of a Diagnosis of Ductal Carcinoma in Situ with Death from Breast Cancer. *JAMA Netw Open* 2020;3(9):e2017124. DOI: 10.1001/jamanetworkopen.2020.17124