

# Anatomía patológica del carcinoma ductal *in situ* de mama

MARÍA REYES BERGILLOS GIMÉNEZ, ALEJANDRO PASCUAL MARTÍN

*Servicio de Anatomía Patológica. Hospital Clínico San Carlos. Madrid*

## RESUMEN

El carcinoma ductal *in situ* (CDIS) de mama es una proliferación neoplásica de células epiteliales dentro de la estructura ductal de la mama. Actualmente se conoce poco sobre la progresión del CDIS a carcinoma invasivo debido a la heterogeneidad molecular de estas lesiones. En este artículo nos enfocaremos en el estudio macroscópico y en el procesamiento de las muestras que se remiten al servicio de anatomía patológica, así como en el posterior análisis microscópico y en la redacción del informe según los protocolos del Colegio Americano de Patólogos (CAP protocols).

A nivel histológico no existe una clasificación universal aceptada para el CDIS. La más utilizada lo estratifica basándose en el grado nuclear y en la presencia de necrosis. El grado nuclear es el principal factor histopatológico de recurrencia local. La extensión del CDIS y los márgenes quirúrgicos deberán evaluarse e indicarse en el informe final, ya que de esto puede depender el tipo de tratamiento.

Existen varias líneas de investigación abiertas sin resultados concluyentes por el momento relacionadas con las características del estroma, los linfocitos infiltrantes del estroma de tumores o la angiogénesis periductal, entre otras.

**PALABRAS CLAVE:** Carcinoma ductal *in situ*. CDIS. Grado nuclear. Necrosis. Márgenes quirúrgicos.

## INTRODUCCIÓN

El carcinoma ductal *in situ* (CDIS) es una proliferación neoplásica de células epiteliales ductales de la mama confinada dentro del sistema ductal sin evidencia de invasión a través de la membrana basal hacia

## ABSTRACT

*Ductal carcinoma in situ (DCIS) of the breast is a neoplastic proliferation of epithelial cells within the ductal structure of the breast. Little is currently known about the progression of DCIS to invasive carcinoma, due to the molecular heterogeneity of these lesions. In this chapter we will focus on the macroscopic study and processing of the samples that are sent to the Pathological Anatomy service and the subsequent microscopic analysis and writing of the report according to the protocols of the American College of Pathologists (CAP protocols).*

*At the histological level, there is no universally accepted classification for DCIS. The most used classifies it based on the nuclear grade and the presence of necrosis, nuclear grade being the main histopathological factor of local recurrence. The extension of the DCIS and the surgical margins should be evaluated and indicated in the final report, since the type of treatment may depend on this.*

*There are several open lines of research without conclusive results at the moment, related to the characteristics of the stroma, the infiltrating lymphocytes of the tumor stroma, periductal angiogenesis, among others.*

**KEYWORDS:** Ductal carcinoma *in situ*. DCIS. Nuclear grade. Necrosis. Surgical margins.

el estroma circundante. La capa de células mioepiteliales que rodea los espacios de los conductos que contienen CDIS está intacta, pero puede atenuarse especialmente en CDIS de alto grado. Es una lesión precursora pero no obligada del cáncer de mama invasivo (1,2).

Actualmente, se sabe poco sobre la progresión del CDIS a carcinoma ductal invasivo (CDI) o sobre la etiología molecular detrás de cada lesión o grado de CDIS. Las lesiones pueden ser heterogéneas en morfología, genética, biología celular y comportamiento clínico, lo que plantea desafíos para la comprensión de los mecanismos moleculares por los que aproximadamente la mitad de todas las lesiones de CDIS progresan a estado invasivo (3).

#### TERMINOLOGÍA

Los términos más utilizados y aceptados por la literatura son “carcinoma ductal *in situ* (CDIS)” o “carcinoma intraductal de mama”. El término “neoplasia intraepitelial ductal”, nunca ampliamente adoptado, se eliminó de la clasificación de neoplasias mamarias en la cuarta edición del libro de clasificación de tumores de mama de la OMS (4).

Otro concepto es el de “neoplasia intraepitelial mamaria”, utilizado para incluir tanto la neoplasia intraepitelial ductal como la lobulillar, pero nunca se adoptó esta terminología y, por tanto, su utilización tampoco se recomienda (5).

El término “CDIS extenso” o “con componente intraductal extenso” solo debe usarse para describir el CDIS asociado con un carcinoma invasivo, en el que el componente del CDIS constituye > 25 % del área total del carcinoma invasivo y el CDIS se extiende más allá del carcinoma invasivo hacia el tejido mamario circundante (6).

El concepto “CDIS multicéntrico”, que no tiene una definición uniforme, generalmente se refiere a CDIS que involucra a múltiples cuadrantes mamarios y a diferentes regiones distintas de la misma mama (6).

#### MÉTODOS DE DETECCIÓN Y DIAGNÓSTICO

El CDIS se presenta con mayor frecuencia sin una masa claramente palpable. El 90 % de todos los casos se detectan a partir de mamografías de detección (7). Si el paciente fue remitido con una lesión sospechosa en la mamografía de detección, es importante además realizar una mamografía de diagnóstico para caracterizar la enfermedad ipsilateral y descartar una enfermedad bilateral.

La mamografía de detección consta de dos vistas de la mama y es sensible pero no específica para la malignidad. En las mamografías, las calcificaciones asociadas con malignidad tienden a ser de pequeño tamaño (de 0,1 a 1 mm de diámetro) y suelen estar agrupadas. Las microcalcificaciones que aparecen en patrones de ramificación lineal o tipos segmentarios de calcificaciones pleomórficas son altamente sospechosas de CDIS (6). Una vez que se identifican calcificaciones sospechosas

en la mamografía de detección, es importante proceder con la mamografía de diagnóstico, incluidos cortes adicionales e información importante para la planificación quirúrgica.

La biopsia guiada por imágenes realizada en el área sospechosa proporcionará un diagnóstico histológico. La biopsia asistida por vacío (BAV) permitirá obtener más muestras de tejido en comparación con la biopsia por aguja gruesa (BAG). Esto le permitirá al patólogo determinar si el cáncer de mama es invasivo o no invasivo (CDIS). Cabe destacar que existen limitaciones cuando una biopsia revela CDIS, ya que existe una probabilidad de hasta un 30 % de encontrar un componente invasivo en la muestra quirúrgica final por escisión, mientras que en el caso de BAV es de un 18,8 % (8).

La biopsia de tejido también debe evaluarse para determinar el estado de los receptores hormonales, en particular el estado del receptor de estrógeno (RE) o del receptor de progesterona (PR), ya que existen modalidades específicas de tratamiento que pueden administrarse para reducir aún más el riesgo en pacientes con positividad para estos receptores.

Con un diagnóstico positivo de CDIS la paciente deberá someterse a una cirugía de conservación de la mama o una mastectomía total. La determinación de qué cirugía se llevará a cabo se realiza con base en los hallazgos de la historia y del examen físico realizado durante la evaluación inicial; además, debe tenerse en cuenta la estética y el tamaño de la lesión. La enfermedad multifocal y multicéntrica y el gran tamaño de la lesión pueden hacer que la cirugía de conservación mamaria sea una opción menos cosmética que la mastectomía. Debe determinarse si la paciente es apta para la conservación de la mama evaluando si tiene una contraindicación para la radioterapia posquirúrgica, como embarazo o radioterapia previa. También debe obtenerse información sobre las preferencias del paciente y sobre su capacidad de seguimiento para tratamientos posteriores con radioterapia.

Además, en la evaluación debe determinarse si el paciente necesita una derivación para un asesoramiento genético. Esto estará determinado por un historial personal y familiar cuidadoso que descubre tasas de cáncer de mama y de otro tipo más altas de lo esperado, particularmente a edades jóvenes. Estas pacientes pueden decidir renunciar a la terapia de conservación mamaria para la mastectomía si descubren que tienen una predisposición genética a desarrollar cáncer de mama (9).

#### EVALUACIÓN MACROSCÓPICA Y TALLADO

Tras la cirugía escisional de la lesión, ya sea cirugía conservadora de la mama o mastectomía total, la pieza se remitirá al servicio de anatomía patológica, donde se evaluarán la pieza, la lesión y la distancia a los márgenes quirúrgicos.

En las piezas de cirugía de conservación de la mama deberá ofrecerse información sobre la medición de la pieza en tres dimensiones y si se identifica zona de piel o el complejo areola-pezones. Se teñirán los márgenes quirúrgicos con diferentes colores, según la orientación remitida por el cirujano. Posteriormente se realizarán cortes seriados y protocolizados para identificar la lesión, medirla e identificar la distancia a los márgenes quirúrgicos. Los márgenes a evaluar dependen del tipo de pieza remitida, de si esta contiene piel, de si contamos con márgenes craneal, caudal, lateral, medial, profundo y superficial; este último si la pieza remitida no consta de piel o complejo areola-pezones.

La valoración de los márgenes quirúrgicos respecto a la lesión puede realizarse durante la operación para que el cirujano amplíe márgenes si alguno de ellos está en contacto, y en un segundo tiempo, tras la fijación en formol, se incluirá material para realizar bloques en parafina. En algunos casos la pieza se remitirá directamente para su fijación en formol sin realizar la valoración durante la intervención (Fig. 1).



Fig. 1. Pieza de tumorectomía con cada margen quirúrgico tinto de un color y seccionada secuencialmente.

Si la pieza remitida es una mastectomía, se realizará la medición de la pieza, se indica si consta de fragmento cutáneo, y si este incluye el complejo areola-pezones, se pesa la mama y se realiza la tinción del margen profundo. Tras la orientación de la pieza según el cirujano, se realizarán cortes seriados para identificar la lesión, se indicará la localización dentro de la mama, se realizará una medición en tres dimensiones y la distancia a los márgenes quirúrgicos.

En el caso de lesiones mal definidas o no visibles macroscópicamente, se marcará la zona lesional con un coil metálico o un arpón guiado por imagen. En estos casos, en la evaluación macroscópica no podrá darse una medida del tumor ni distancia a los márgenes, por lo que será fundamental identificar el coil o la zona marcada con arpón y muestrear la zona en el tallado (9,10).

#### TIPO DE MUESTRA

Como anteriormente se ha comentado, el diagnóstico de CDIS requiere una biopsia de tejido, por lo que generalmente será la primera muestra que llegará al servicio de anatomía patológica realizada mediante aguja gruesa o asistida por vacío. Tras el diagnóstico de CDIS y la planificación del tipo de cirugía escisional, se remitirá la pieza de resección quirúrgica, se evaluará macroscópicamente, como se ha comentado anteriormente, y se realizará una selección de material para procesamiento y posterior análisis microscópico.

Para realizar el informe anatomopatológico tras la valoración macro- y microscópica de las muestras con CDIS, contamos con los protocolos realizados por el Colegio Americano de patólogos (CAP protocols), ampliamente utilizados, que aportan una información detallada, ordenada y precisa y que utilizaremos como base en este capítulo.

Se dispone de dos protocolos CAP para el CDIS en función de si nos enfrentemos a una biopsia de mama o a una pieza de resección quirúrgica. Ambos protocolos comparten varios apartados, sin embargo, en la muestra de biopsia, como la información que aporta es más limitada, veremos que carece de apartados que sí indicaremos en el correspondiente a la pieza de resección.

#### PROTOCOLO PARA EL EXAMEN DE BIOPSIA CON CARCINOMA DUCTAL *IN SITU*

En la mayoría de los casos el primer diagnóstico de CDIS de mama se hace sobre una biopsia. En el protocolo, se indica en primer lugar que se utilizará para muestras recogidas con biopsia con aguja gruesa y asistida por vacío. A continuación, se desarrollarán los diferentes apartados del protocolo, que deberán indicarse en el informe de anatomía patológica:

- En relación a la muestra, se indicará el procedimiento que se ha realizado para su obtención y la lateralidad de la mama biopsiada.
- Respecto al tumor se describirá la localización dentro de la mama (cuadrante superior interno, superior externo, inferior interno, inferior externo, central, pezón o posición horaria) y el tipo histológico (en este caso trataríamos casos de CDIS, pTis en la clasificación TNM), excluyendo de la clasificación el carcinoma invasivo o microinvasivo, que viene definido como infiltración del estroma  $\leq 1$  mm, y tampoco estaría incluido el carcinoma lobulillar (11).
- El patrón arquitectural, que no presenta relevancia clínica, por lo que este apartado aparece como un punto opcional y no obligatorio de incluir en el informe, excepto si nos encontramos ante el patrón tipo comedón, del que sí se informará, ya que es



el único patrón que tiene relevancia clínica (12). Existen seis patrones arquitecturales (13,14):

1. El patrón cribiforme, caracterizado por luces extracelulares rígidas y redondas en forma de “sacabocados” y las células con una distribución uniforme y polarizada con el eje largo de la célula perpendicular a la luz central.
  2. El patrón micropapilar, que se relaciona con volúmenes de enfermedad extensa, presenta papilas que carecen de ejes fibrovasculares y se proyectan hacia la luz del conducto. Estas papilas tienen a menudo células en forma de maza que componen las micropapilas y que tienen una apariencia uniforme. Sus puntas pueden fusionarse y formar puentes.
  3. El patrón papilar que forma papilas con ejes fibrovasculares prominentes que se proyectan hacia la luz del conducto y carecen de una capa de células mioepiteliales.
  4. El patrón sólido, en el que la luz de los conductos está llena de láminas de células cohesivas.
  5. El patrón plano o “pegado”. Suele darse generalmente en CDIS de alto grado. Se identifican una o dos capas de células malignas dentro del conducto.
  6. Por último, patrón tipo comedón, el único de los patrones que tiene relevancia clínica, por lo que sí se recomienda especificarlo en el informe anatomopatológico, en el que se observa una necrosis expansiva central que contiene restos celulares, generalmente asociada con CDIS de alto grado y frecuentemente asociada con microcalcificaciones gruesas en las pruebas de imagen.
- El siguiente punto a describir es el grado nuclear (hay que aclarar que no es lo mismo que grado histológico). Actualmente no existe un sistema de clasificación universalmente aceptado para el CDIS. El más respaldado estratifica el CDIS por el grado nuclear y la presencia de necrosis. El grado nuclear se ha convertido en un indicador biológico fiable, superando a la arquitectura, y ha surgido como factor histopatológico para identificar agresividad. En un análisis de pacientes con CDIS tratadas quirúrgicamente más radioterapia, el grado nuclear fue el único factor significativo en un análisis multivariable que predijo recidivas locales. El grado nuclear del CDIS está determinado por seis características morfológicas: el pleomorfismo, el tamaño nuclear, las características de la cromatina, la presencia de nucléolo, mitosis y la orientación respecto a los espacios luminales. Tras la valoración de estas seis características se clasifica el CDIS en bajo grado (grado I), grado intermedio (grado II) y alto grado (grado III) (15,16).
- El CDIS de bajo grado (grado I) se caracteriza por

núcleos redondeados, monótonos, con contornos suaves y tamaño pequeño, generalmente el de una célula epitelial ductal normal o 1,5-2 veces el diámetro de un glóbulo rojo normal. La cromatina es fina y difusa y el nucléolo está ausente o es casi indistinguible. Las mitosis son muy raras e infrecuentes y la necrosis suele estar ausente, aunque su presencia no descarta el diagnóstico. Por último, las células epiteliales se disponen orientadas hacia los espacios luminales (9,14).

- En el CDIS de alto grado (grado III) los núcleos son grandes, aproximadamente un 2,5 el tamaño de una célula epitelial normal, y presentan marcado pleomorfismo. La cromatina es vesicular, con distribución irregular, nucléolos prominentes y mitosis frecuentes. La necrosis de tipo comedón es frecuente pero no necesaria para el diagnóstico (9,14).
  - El CDIS de grado intermedio (grado II) es el que presenta características intermedias entre el bajo y el alto grado (9,14) (Figs. 2 y 3).
- Según el protocolo del CDIS del Colegio de Pa-

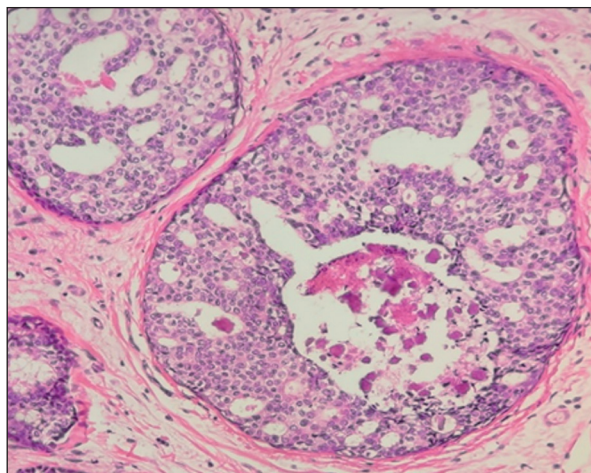


Fig. 2. CDIS grado nuclear 2 con necrosis.

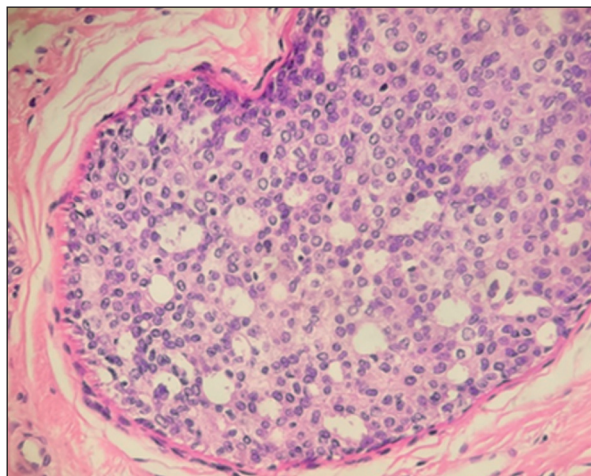


Fig. 3. CDIS grado nuclear 2 sin necrosis.

tólogos Estadounidenses se recomienda informar la necrosis como presente o no presente y, si está presente, debe diferenciarse como focal o comedón (14,15).

- La necrosis central (comedón) se define por la ocupación central del espacio ductal por más de un 50 % de necrosis (Fig. 4). Pueden observarse células fantasma y cariorrhexis. Aunque la necrosis central generalmente se asocia con un alto grado, también puede ocurrir con CDIS de grado nuclear bajo o intermedio. Existe una importante correlación con el hallazgo de calcificaciones mamográficas y la presencia de necrosis, ya que la mayoría de las áreas de necrosis se calcifican. Estas calcificaciones suelen presentarse en la mamografía con un patrón lineal o ramificado.
- La llamada necrosis focal o punteada se caracteriza por pequeños focos de necrosis que se identifican con dificultad a pequeño aumento y necrosis unicelular.

Es importante distinguir la necrosis del material secretor, que también puede estar asociado con calcificaciones. Sin embargo, este último no incluye desechos nucleares.

- Las microcalcificaciones encontradas en el examen microscópico en la biopsia deben aparecer en el informe anatomopatológico, indicando la relación con el CDIS. Casi siempre se encontrarán en la zona del CDIS o muy cercanas, por lo que a nivel de tallado el patólogo deberá quedar satisfecho de haber muestreado correctamente la zona responsable de las calcificaciones (17).

Las microcalcificaciones finas y granulosas se encuentran asociadas a la forma que no son de tipo comedón, mientras que las calcificaciones lineales

y ramificadas actúan a modo de molde del espacio intraductal de manera extensa y se presentan más en la forma comedoniana (18).

#### PROTOCOLO PARA EXAMEN DE PIEZA DE RESECCIÓN CON CARCINOMA DUCTAL *IN SITU*

El protocolo para piezas de resección del Colegio Americano de Patólogos incluye resecciones menores que una mastectomía y mastectomía. Se utilizará, al igual que en biopsias, para CDIS no asociados a carcinoma invasivo de mama. Se utiliza, además, para carcinoma papilar encapsulado sin carcinoma invasivo, carcinoma papilar sólido sin carcinoma invasivo.

Los puntos descritos anteriormente para el protocolo de biopsia de CDIS son compartidos con el protocolo de pieza resección, al que se le añade la valoración del tamaño o de la extensión del CDIS y la valoración de los márgenes, además del estudio de los ganglios linfáticos y de la metástasis a distancia si procede.

#### TAMAÑO O EXTENSIÓN DEL CARCINOMA DUCTAL *IN SITU*

El tamaño y la extensión tumoral no se requieren para la clasificación pT, aunque sí se trata de un factor importante en el manejo del paciente, ya que la extensión se correlaciona con la probabilidad de enfermedad residual después de la rescisión de márgenes cercanos o positivos (17,19). Pierde importancia para predecir la recurrencia local cuando se obtienen márgenes quirúrgicos amplios (20).

La extensión es una estimación del volumen de tejido mamario que involucra al CDIS para llevar a cabo una medida lo más exacta y reproducible posible. Se realizará una seriación protocolizada y una secuenciada del tejido con el tamaño medido por secciones seriadas y no del diámetro mayor de una sola sección de la lesión.

Algunos de los escenarios más complicados a la hora de valorar la extensión son las lesiones tridimensionales complejas de CDIS, que pueden parecer multifocales cuando se ven en dos dimensiones en un porta. Realmente son varias secciones de un mismo ducto.

Ante un CDIS multifocal, definido como dos focos de CDIS separados por 5 mm de tejido sano, el riesgo de desarrollar recurrencias es del 33,6 % comparado con el 15,5 % que no lo tienen. Este riesgo incrementado se debe a una mayor carga tumoral residual y a un aumento de la heterogeneidad molecular en los distintos focos.

La extensión media del CDIS se sitúa entre 14 y 27 mm, pero puede variar desde 1 mm a una extensa afectación a los 4 cuadrantes de la mama. Aunque a menudo no es posible una medición precisa, una estimación de la extensión del CDIS es clínicamente importante (19,21,22).

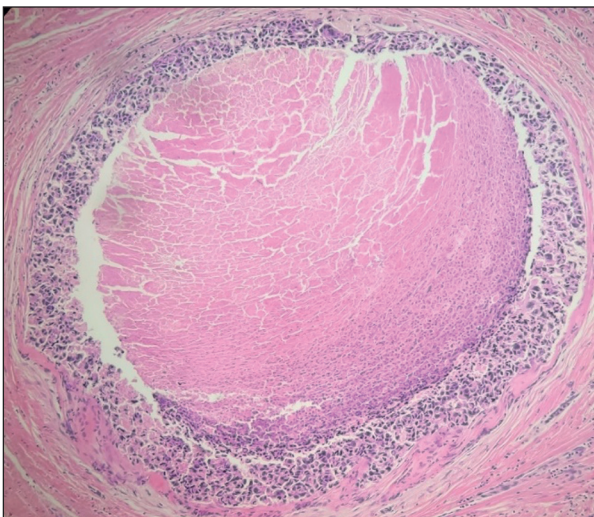


Fig. 4. CDIS tipo comedón, más del 50 % del ducto ocupado por necrosis central, grado nuclear 3.

En CDIS menores de 20 mm, la conservación de la mama con amplios márgenes negativos puede lograrse en la mayoría de las mujeres y se recomienda el examen microscópico de la lesión al completo si es posible. Cuando el tamaño oscila entre 20 y 40 mm, los márgenes negativos amplios pueden ser difíciles de lograr en algunas mujeres con cirugía conservadora de mama y en tamaños que excedan los 40 mm. La conservación de la mama con márgenes amplios negativos puede resultar imposible en algunos casos (22).

Se recomienda el examen microscópico de toda el área afectada por CDIS en busca de algún posible foco de carcinoma invasivo. Sin embargo, esto puede ser poco práctico en algunos casos de gran extensión, por lo que se realizará un examen microscópico a través de un muestreo selectivo en piezas de grandes escisiones o mastectomías para incluir áreas que probablemente contengan CDIS (microcalcificaciones radiológicas o anomalías del tejido macroscópicamente). Hay una posibilidad de despreciar áreas de invasión si el área involucrada por CDIS no quedara examinada al completo. En este caso, el muestreo de ganglios linfáticos puede ser útil.

Podemos encontrar varios métodos para la estimación de la extensión del CDIS:

- Medición a partir de un solo porta del área involucrada por CDIS si está presente en un solo bloque. Si hay varios focos separados, debe informarse de la distancia mayor entre los focos. Este método subestimaría la extensión del CDIS cuando se trate de múltiples bloques, por lo que no se recomendará en estos casos (23).
- Muestreo secuencial en serie: toda la muestra se sería en bloques de tal manera que la extensión del CDIS se calculará usando un esquema de la ubicación de los bloques con el tumor y el grosor de cada sección que se introducen en un bloque. Es el método recomendado para todas las escisiones que probablemente albergan CDIS o con CDIS previamente diagnosticado (22,23).
- Muestreo no secuencial: en CDIS mayores de 40 mm se correlaciona la extensión multiplicando el número de bloques involucrados por CDIS por el ancho aproximado de una sección de tejido, lo que da una estimación de la extensión (22,23).

En dos estudios, la multiplicación por 3 mm (como referencia del grosor de cada bloque) subestimó la extensión del CDIS y multiplicar por 5 mm puede sobrestimar la extensión. Por lo tanto, se recomienda multiplicar por 4 mm a menos que haya información adicional de que un número diferente daría un resultado más preciso (22,23).

Estos dos últimos métodos pueden aplicarse a cualquier espécimen y darán una mejor estimación de la extensión que medir la extensión en un solo portaobjetos cuando varios bloques contienen CDIS.

Si el CDIS involucra o está cerca de 2 márgenes opuestos, la distancia entre los márgenes puede utilizarse como la extensión del CDIS dentro de la muestra (14).

En lesiones macroscópicas, en algunos casos de CDIS de alto grado, puede haber una lesión macroscópica que puede ser medida, sin embargo, es necesaria la confirmación del tamaño medido macroscópicamente con la evaluación microscópica.

La estimación mayor, obtenida usando cualquiera de estos métodos, es la que debemos utilizar para informar del tamaño estimado (extensión) del CDIS en el informe anatomopatológico (14).

#### VALORACIÓN DE LOS MÁRGENES QUIRÚRGICOS

Siempre que sea posible, la muestra debe orientarse para identificar cada uno de los márgenes de forma precisa. Generalmente desde el quirófano el cirujano marcará los márgenes mediante suturas o clips colocados en la superficie de la muestra o por otros medios de comunicación entre el cirujano y el patólogo y debe documentarse en el informe de patología.

A nivel microscópico los márgenes podrán identificarse de diferentes maneras, como el uso de tintas de varios colores o incluyendo cada margen en casetes específicos. Si la manera que se elige de marcar los márgenes es con tintas, hay que recalcar que deben aplicarse en la superficie de la muestra teniendo cuidado de evitar la penetración en el espécimen.

Si los márgenes se muestrean con secciones perpendiculares, el patólogo debe informar de la distancia desde el CDIS al margen más cercano cuando sea posible. Debido al patrón de crecimiento del CDIS en el sistema ductal, un margen negativo pero cercano no asegura la ausencia de CDIS en el tejido adyacente (24) (Fig. 5).

Para considerar un margen positivo se requiere tinta en contacto con el CDIS. Si la muestra está orientada debe informarse también de los sitios específicos de afectación.

Si en el margen profundo se encuentra una fascia muscular, la probabilidad de encontrar tejido mamario más allá de esta es poco probable y, por tanto, el hallazgo de CDIS. Así, el margen fascial del músculo profundo es anatómico y conlleva poco interés. Por otro lado, un margen superficial puede estar inmediatamente debajo de la piel y la probabilidad de encontrar tejido mamario más allá es poco probable, pero en este caso puede quedar algo de tejido mamario en los colgajos de piel y la probabilidad de encontrar tejido mamario residual está en relación al grosor del colgajo.

Hay que destacar que la compresión de la muestra debe minimizarse, ya que puede comprometer gravemente la capacidad de evaluar la distancia del CDIS desde el margen quirúrgico (25). Los dispositivos de compresión



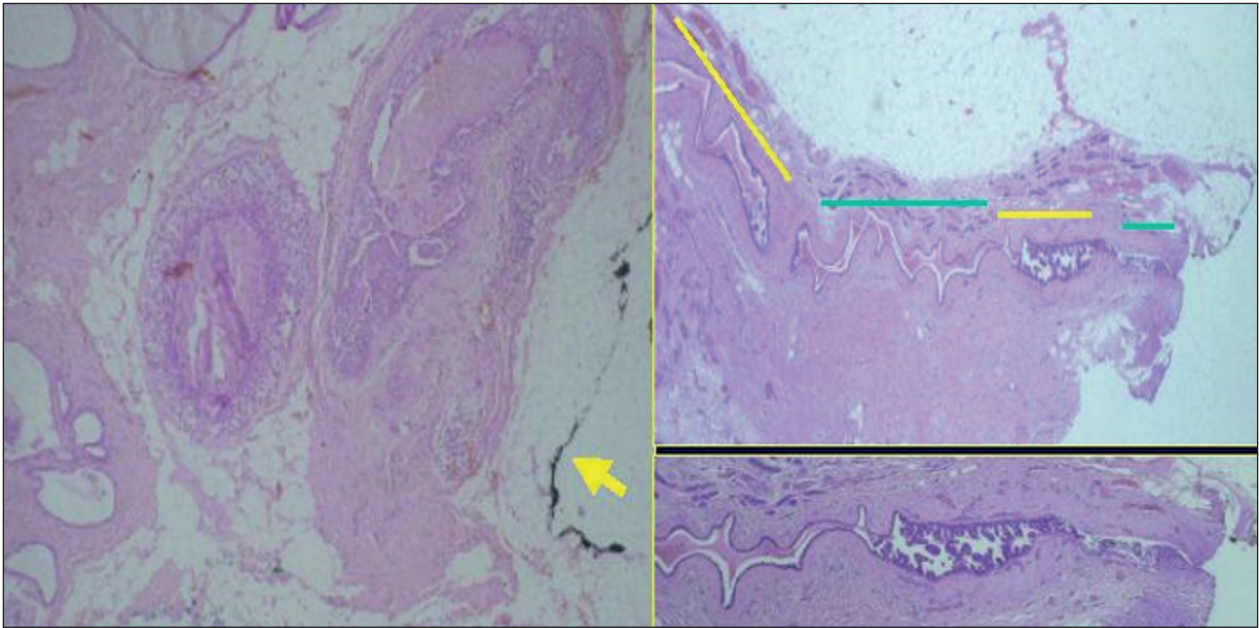


Fig. 5. Valoración de márgenes quirúrgicos tintados con tinta china negra, en este caso, márgenes libres. En la imagen derecha se observan márgenes libres, aunque la lesión tiene un carácter saltatorio que no asegura que más allá del margen pueda encontrarse CDIS (la línea amarilla representa el CDIS; la verde, el ducto libre).

mecánica, como la mamografía, deberán usarse con precaución y reservarse preferentemente para lesiones no palpables que requieran esta técnica de imagen (por ejemplo, microcalcificaciones).

Si el CDIS está en contacto con el margen quirúrgico, la extensión de la afectación del margen se asocia con la probabilidad de enfermedad residual. Se considera margen positivo focal si el CDIS toca el margen en un área menor a 1 mm en un bloque y margen positivo extenso cuando entra en contacto con el margen en un área  $\geq 15$  mm, en 5 o más campos de bajo aumento o en 8 o más bloques. Se denomina margen positivo mínimo o moderado cuando se encuentra entre focal y extenso.

Los criterios que definían márgenes positivos eran bastante arbitrarios hasta el reciente consenso de CDIS de la Sociedad de Oncología Quirúrgica-Sociedad Estadounidense de Oncología Radioterápica-Sociedad Estadounidense de Oncología Clínica (SSO-ASTRO-ASCO) sobre el estado del margen. Estas pautas recomiendan la adopción de más de 2 mm como definición de márgenes libres claros y el uso del juicio clínico para la nueva escisión de lesiones con un estado de margen de 0-2 mm. Estos se han implementado con éxito dentro de la comunidad quirúrgica (19).

El estado del margen es el principal factor de riesgo para recidiva local. Por tanto, consideraremos (24,26):

- Margen  $>$  de 10 mm: claramente negativo, pero puede ser excesivo y comprometer el resultado estético.
- Margen  $<$  2 mm: insuficiente.
- Margen  $\geq$  2 mm: adecuado.

En caso de que el margen próximo ( $<$  1 mm) sea el superficial o el profundo, al tratarse de barreras anatómicas la rescisión no sería necesaria. Podría ser una indicación de radioterapia en el lecho de la tumorectomía.

#### MUESTREO DE GANGLIOS LINFÁTICOS

Por definición, un CDIS no debería tener metástasis en los ganglios linfáticos, ya que se trata de una neoplasia no invasiva y, por tanto, no metastatizante. Sin embargo, puede presentarse el caso de un CDIS que contenga un área de invasión o microinvasión (menos de 1 mm) no examinada que provoque una metástasis del carcinoma a los ganglios linfáticos axilares. A los pacientes con CDIS se les tomarán muestras de los ganglios linfáticos en las siguientes situaciones:

- CDIS extenso: existe mayor probabilidad de tener áreas de invasión y puede ser difícil o poco práctico examinar microscópicamente todas las áreas involucradas de la mama. La presencia de un ganglio linfático positivo para metástasis de carcinoma indicaría un área oculta de invasión (27,28).
- Hallazgo patológico dudoso de invasión o microinvasión en una biopsia previa con aguja o escisión. Si se ha documentado invasión, se usará el protocolo para carcinoma invasivo de mama.
- Hallazgos de imagen (por ejemplo, una masa irregular) o hallazgos clínicos (por ejemplo, gran masa palpable) que aumentan la probabilidad de que haya invasión estromal.

- Mastectomía planificada: la muestra adicional de ganglios linfáticos bajos o de un ganglio linfático centinela durante la cirugía de mastectomía no resulta en un aumento de la morbilidad. Si el ganglio o los ganglios linfáticos son negativos y se encuentra cáncer invasivo en la pieza quirúrgica, puede evitarse otro procedimiento quirúrgico para el muestreo de ganglios.

La mayoría de las células tumorales en los ganglios linfáticos de los pacientes con CDIS se clasificarán como células tumores aisladas (29,30). Tras realizar una biopsia con aguja gruesa puede ocurrir un desplazamiento artificial del epitelio a un ganglio linfático, sin embargo, este hallazgo no debe considerarse como metástasis de células tumorales aisladas o una micrometástasis (31,32).

Si encontramos metástasis de carcinoma en el ganglio linfático y el tejido mamario no se ha sometido por completo al examen microscópico, debe considerarse un muestreo adicional para intentar identificar el carcinoma invasivo.

Los ganglios linfáticos centinela se identifican como tales por el cirujano generalmente mediante la captación de radiosonda o colorante. Los ganglios linfáticos deberán enviarse en su totalidad para el examen histológico. Una evaluación precisa del número de ganglios linfáticos positivos es un indicador pronóstico crítico.

La notificación de ganglios linfáticos en el informe patológico debe indicar el número total de ganglios linfáticos examinados (incluido el número de ganglios centinela), el número de ganglios con metástasis y la dimensión mayor del foco de metástasis. Si un paciente tiene al menos una macrometástasis, solo se incluirán los ganglios con micro- y macrometástasis en el conteo del número total de ganglios linfáticos positivos para determinar la categoría N, obviando los ganglios con células tumorales aisladas, que no se incluirán en este conteo. Para determinar la categoría N patológica se requiere al menos 1 ganglio con presencia o ausencia de carcinoma documentado por histológica.

El modificador (sn) indica que la categorización ganglionar se basa en menos de una disección axilar. Cuando la combinación de ganglios centinela y no centinela extirpados es menor que una disección axilar baja estándar, es decir, menos de seis ganglios linfáticos, se utiliza el modificador (sn), por ejemplo, pN0(sn). El modificador (sn) no se usa si hay 6 o más ganglios examinados, incluidos los ganglios linfáticos centinela y no centinela.

Las células tumorales aisladas se definen como células tumorales únicas o grupos pequeños de células, de no más de 0,2 mm y con menos de 200 células. Pueden detectarse mediante un examen histológico de rutina o mediante métodos inmunohistoquímicos (IHC) o moleculares. La micrometástasis viene definida por células tumorales de entre 0,2 y 2 mm y la macrometástasis, cuando excede los 2 mm.

Casi todas las células tumorales presentes en los ganglios linfáticos de pacientes con CDIS son células tumorales aisladas que pueden deberse a un desplazamiento artificial tras un procedimiento previo de toma de biopsia (31,32). Las células tumorales aisladas detectadas en casos de CDIS no han demostrado que tengan importancia pronóstica (29,33). Si se encontrase una metástasis mayor a células tumorales aisladas se requerirá un muestreo adicional del tejido y una revisión de las portas en busca de un área de invasión (28).

#### CLASIFICACIÓN DEL ESTADIO PATOLÓGICO

El sistema de estadificación tumor-ganglios-metástasis (TNM) ha sido realizado por la American Joint Committee on Cancer (AJCC) en colaboración con la International Union Against Cancer (UICC) (34-38).

La clasificación patológica de un cáncer se basa en la información adquirida antes de realizar el tratamiento complementada por la información adicional adquirida durante y a partir de la cirugía y, particularmente, del examen histológico de los tejidos resecados. La clasificación patológica proporciona información adicional, precisa y objetiva. El informe de las categorías T, N y M dado por el patólogo se indica mediante el uso de un prefijo “p” en minúsculas (pT, pN, pM).

La clasificación T patológica en el CDIS lo clasifica como pTis.

La clasificación N patológica requiere de al menos un ganglio linfático con o sin presencia de carcinoma documentado por examen histológico. Si encontramos un nódulo tumoral en un área de ganglio regional, se considera ganglio positivo y se considerará el tamaño de la metástasis como criterio para la clasificación N, no el tamaño del nódulo.

Puede hacerse uso de técnicas especializadas, como inmunohistoquímica y moleculares, para identificar metástasis. En los casos en que solo se identifiquen células tumorales aisladas, se clasificará como pN0. Esta regla también se aplica generalmente a casos con hallazgos de células tumorales aisladas mediante técnicas no morfológicas, como la citometría de flujo o el análisis de ADN.

Para la clasificación M patológica se requiere una biopsia positiva para carcinoma en el sitio metastásico.

No es recomendable el uso del concepto pM0 en CDIS por ser un concepto indefinido y solo sería posible afirmar la ausencia de metástasis a distancia en una autopsia, ya que sería extremadamente raro tener una metástasis a distancia en CDIS. Probablemente indicaría que la muestra no había sido correctamente muestreada y que se ha dejado alguna zona de invasión sin estudiar.

La clasificación TNM en pacientes con CDIS que han recibido tratamiento previo a la cirugía se indica con el prefijo “y” (ypTNM). En el caso de CDIS esto



ocurre de manera excepcional. El componente T y N se valoran tras el tratamiento, mientras que el componente M, sin embargo, debe clasificarse antes de la terapia. A los CDIS que tras un periodo libre de enfermedad recurren y reciben de nuevo un tratamiento se le designará con el prefijo “r” (rTNM).

Debe tenerse en mente dos situaciones especiales: la primera, si nos encontramos ante múltiples áreas simultáneas de CDIS. Si están en la misma mama, el término apropiado continuará siendo pTis. Sin embargo, para áreas simultáneas de CDIS bilaterales se clasificará cada mama de manera independiente.

#### ESTUDIO INMUNOHISTOQUÍMICO

No existe un consenso universal del beneficio de la determinación de receptores hormonales en CDIS, sin embargo, hay alguna evidencia de que el tratamiento adyuvante hormonal reduce el riesgo de recurrencia ipsilateral. Algunas de las guías ordenan la determinación de receptores de estrógenos o progesterona en CDIS y en otras lo indican de manera opcional (39).

La mayoría de las lesiones de CDIS son positivas para receptores de estrógenos (RE) (Fig. 6) y receptores de progesterona (RP) y negativas para el receptor 2 del factor de crecimiento epidérmico humano (HER2). Estas lesiones pueden clasificarse como de grado 1 o 2.

El análisis de comparación de las lesiones de CDIS y carcinomas ductales invasivos de mama (CDI) no ha mostrado diferencias significativas en la expresión de RE y PR (40).

El HER2 se amplifica en el 20 % de los CDI, lo que se asocia con un aumento de las anomalías de proliferación y promueve la motilidad celular, que contribuye a la metástasis de las células tumorales. En cuanto

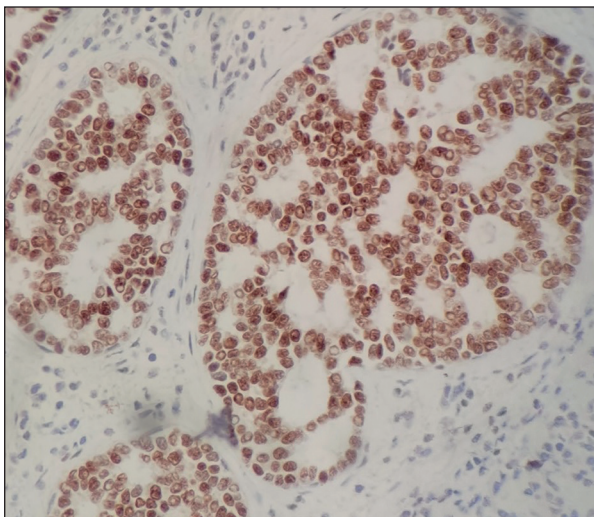


Fig. 6. Receptores estrógenos. Tinción nuclear de las células neoplásicas del CDIS.

a las lesiones de CDIS, HER2 se sobreexpresa en grados superiores, como el grado 3. Curiosamente, las lesiones con amplificación de HER2 se encontraron con mayor frecuencia en CDIS que en tumores CDI (33).

La expresión de HER2 se ha analizado en varias cohortes revisadas por Sanati. La expresión se ha asociado con una mayor probabilidad de desarrollo de recurrencia. De interés, la expresión de HER2 se observa en alrededor del 40 % de los casos de CDIS, que es una tasa significativamente más alta que en el cáncer invasivo. Las teorías para explicar este hallazgo incluyen la pérdida de HER2 durante la progresión, la invasión que surge de un clon distinto con células positivas para HER2, que actúan como “habilitadores” durante el proceso. Se piensa que el tratamiento de pacientes HER2 positivas con trastuzumab también puede ser beneficioso y los datos disponibles de un protocolo B-43 de NRG Oncology/NSABP 2020 presentado en una reunión de la Sociedad Estadounidense de Oncología Clínica (ASCO) sugieren un posible beneficio, pero las diferencias hasta el momento no son estadísticamente significativas y es necesario realizar más investigaciones. Esta es un área que está investigándose activamente con nuevos receptores y terapias dirigidas que están desarrollándose y estudiándose (40,41).

Como métodos adicionales para marcar células mioepiteliales y comprobar si existe o no infiltración del estroma, pueden solicitarse calponina o p63. Si está prevista una mastectomía, y por lo tanto una toma de muestras de los ganglios axilares, como anteriormente se comentó, se realizará CK19 en previsión de un examen por el método one-step nucleic acid amplification (OSNA) si esta es expresada por las células tumorales.

Comentaremos el método (OSNA) para el análisis molecular intraoperatorio de las metástasis de ganglio linfático centinela mediante el método de amplificación de ácido nucleico en un solo paso (OSNA) basado en la amplificación mediada por bucle de transcripción inversa (RT-LAMP). El diagnóstico molecular detecta el nivel de expresión de la citoqueratina 19 (CK19). El ARNm de la citoqueratina 19 es un marcador adecuado para identificar los depósitos de cáncer de mama en los ganglios linfáticos porque prácticamente todos los cánceres de mama expresan esta proteína del citoesqueleto (42).

#### SISTEMA DE CLASIFICACIÓN VAN NUYS

Como información adicional, en el informe anatómico patológico puede añadirse el que se ha visto que es el sistema de clasificación más reproducible: el índice pronóstico de Van Nuys (Tabla I), que se basa en 4 variables: la edad de la paciente, el tamaño tumoral, la distancia entre el borde del tumor y el tejido sano (márgenes) y el grado histológico en que cada una de estas variables recibe una puntuación, con lo que se forman así 3 grupos

TABLA I.  
ÍNDICE PRONÓSTICO DE VAN NUYS

<i>Puntuación</i>	<i>1 punto</i>	<i>2 puntos</i>	<i>3 puntos</i>
Tamaño (mm)	1-15	16-40	≥ 41
Márgenes (mm)	≥ 10	1-9	< 1
Histología	Grado nuclear 1-2 sin necrosis	Grado nuclear 1 o 2 con necrosis	Grado nuclear 3 con o sin necrosis
Edad (años)	> 60	40-60	< 40
<i>Puntuación</i>	<i>Riesgo de recurrencia local</i>		<i>Tratamiento</i>
De 4 a 6	Bajo		Tumorectomía
De 7 a 9	Intermedio		Tumorectomía + RT
De 10 a 12	Alto		Mastectomía con o sin biopsia de ganglio centinela

de pacientes, que se clasificarán como índice pronóstico bajo, intermedio o alto. Están preconizados tratamientos específicos para cada uno de los grupos. En el grupo 1, de menor gravedad, se indica exclusivamente la tumorectomía; en el grupo 2, de moderada gravedad, también está indicada una cirugía conservadora (tumorectomía o cuadrantectomía) con radioterapia adyuvante, y finalmente en el grupo 3, de mayor gravedad, se propone la mastectomía como tratamiento (43,44).

#### DIAGNÓSTICO DIFERENCIAL

- Hiperplasia ductal usual constituida por una proliferación heterogénea de células con tamaños y formas variables distribuidas irregularmente con crecimiento cohesivo o sincitial, orientación irregular de los núcleos, superposición nuclear y fenestraciones periféricas no rígidas en forma de hendidura con núcleos paralelos a la luz. La heterogeneidad puede imitar el CDIS de grado intermedio. Muestra un patrón variable o mosaico de expresión de CK5/6 y CK5 y receptor de estrógeno.
- Hiperplasia ductal atípica, que presenta características arquitectónicas y citológicas sugestivas, pero no diagnósticas para un diagnóstico de CDIS de bajo grado. Se utilizan criterios de tamaño y de extensión para definir la hiperplasia ductal atípica, que presente una afectación menor de 2 espacios ductales o una extensión contigua ≤ 2 mm. Con técnicas de inmunohistoquímica se observa fuerte expresión de RE y RP y CK5/6 negativa (positiva en periferia).

#### CONSIDERACIONES HACIA EL FUTURO

Existen diferentes líneas de investigación en relación al CDIS, sin resultados concluyentes por el momento. Las características del estroma se han utilizado para el pronóstico y la presencia de fibrosis periductal se ha asociado con una mayor probabilidad de recurrencia. Algunos estudios han implicado a los fibroblastos asociados al cáncer como la base del estroma alterado y para hacer que el microambiente tumoral sea más propicio para el desarrollo del cáncer invasivo. La angiogénesis periductal también se observa a menudo en CDIS. El significado de esta característica aún es incierto y el fracaso de las terapias antiangiogénicas en el tratamiento del cáncer de mama invasivo ha provocado una disminución del interés por comprender la base molecular de esta característica (45).

Los linfocitos infiltrantes de tumores del estroma (LIT) en el cáncer de mama, en particular el cáncer de mama triple negativo, han dado lugar a una serie de estudios que investigan las células inmunitarias en el CDIS. Los casos de CDIS albergan TIL estromales, se asocian con una edad más joven, con una presentación sintomática, con un tamaño más grande, con un grado nuclear más alto y con necrosis de comedón y negatividad de ER, así como con un intervalo libre de recurrencia más corto. De manera similar, es probable que los casos de CDIS de alto grado muestren expresión de FOXP3, CD68, CD4, CD20, HLA-DR y PD-L1. Es necesario analizar más los datos para identificar la función exacta de los TIL en CDIS. La asociación de células inmunitarias con CDIS de mal pronóstico podría ser indicativa de una ruptura de la integridad de la membrana basal, al menos a nivel molecular (45).

Ha habido un progreso constante, aunque lento, en la comprensión de la biología del CDIS. Existen múltiples líneas de evidencia que demuestran que el CDIS no es una sola entidad, sino un acúmulo de lesiones biológicamente heterogéneas. Las células de estas lesiones parecen haber adquirido todas las mutaciones necesarias y están preparadas para invadir, sin embargo, el evento crítico necesario para la invasión aún no está identificado, pero podría ser un evento epigenético que involucre interacciones tumor-estroma (45).

Aunque la histología, los marcadores tumorales como RE y HER2 y los marcadores estromales como los TIL brindan algunas pistas sobre la probabilidad de recurrencia, el conocimiento sobre los mecanismos asociados con la progresión del CDIS a cáncer invasivo aún está por determinar. Existe una necesidad crítica de comprender la heterogeneidad intralesional e interlesional y su impacto en la probabilidad de recurrencia/progresión (45).

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

#### CORRESPONDENCIA:

María Reyes Bergillos Giménez  
Servicio de Anatomía Patológica  
Hospital Clínico San Carlos  
Calle del Prof. Martín Lagos, s/n  
28040 Madrid.  
e-mail: reyesbg900@gmail.com

#### BIBLIOGRAFÍA

1. Van Seijen M, Lips EH, Thompson AM, Nik-Zainal S, Futreal A, Hwang ES, et al. Ductal carcinoma in situ: to treat or not to treat, that is the question. *Br J Cancer* 2019;121(4):285-92. DOI: 10.1038/s41416-019-0478-6
2. Tan PH, Ellis I, Allison K, Brogi E, Fox SB, Lakhani S, et al. WHO Classification of Tumours Editorial Board. The 2019 World Health Organization classification of tumours of the breast. *Histopathology* 2020;77(2):181-5.
3. Hophan SL, Odnokoz O, Liu H, Luo Y, Khan S, Gradishar W, et al. Ductal carcinoma in situ of breast: From molecular etiology to therapeutic management. *Endocrinology* 2022;163(4). DOI: 10.1210/endo/bqac027
4. Lokuhetty D, White VA, Watanabe R, Cree IA, International Agency for Research on Cancer, Weltgesundheitsorganisation. Breast tumours WHO classification of tumours editorial board. 5.<sup>a</sup> ed. Ginebra, Suiza: World Health Organization; 2019.
5. Solin LJ. Management of ductal carcinoma in situ (DCIS) of the breast: Present approaches and future directions. *Curr Oncol Rep* 2019;21(4):33. DOI: 10.1007/s11912-019-0777-3
6. DCIS. *Pathologyoutlines.com* [citado el 15 de julio de 2022]. Disponible en: <https://www.pathologyoutlines.com/topic/breast-malignantDCIS.html>
7. Dershaw DD, Abramson A, Kinne DW. Carcinoma ductal in situ: hallazgos mamográficos e implicaciones clínicas. *Radiología* 1989;170(2):411-5.
8. Mannu GS, Wang Z, Broggio J, Charman J, Cheung S, Kearins O, et al. Cáncer de mama invasivo y mortalidad por cáncer de mama después de un carcinoma ductal in situ en mujeres que acuden a exámenes de detección de mama en Inglaterra, 1988-2014: estudio de cohorte observacional basado en la población. *BMJ* 2020;369.
9. Pant VP, Dallakoti N, Pokhrel N, Chaudhary S, Dulal S, Paudyal P. Metastases after mastectomy for ductal carcinoma in situ of the male breast; A case report [citado el 15 de julio de 2022]. *Ann Med Surg (Lond)* 2022;75(103451):103451.
10. Agahozo MC, Berghuis SAM, van den Broek E, Koppert LB, Obdeijn I-M, van Deurzen CHM. Radioactive seed versus wire-guided localization for ductal carcinoma in situ of the breast: Comparable resection margins. *Ann Surg Oncol* 2020;27(13):5296-302. DOI: 10.1245/s10434-020-08744-8
11. 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 invasive carcinoma of the breast. *Arch Pathol Lab Med* 2009;133(10):1515-38. DOI: 10.5858/133.10.1515
12. Badve S, 'hern A, Ward RP. Predicción de recurrencia local de carcinoma ductal in situ de mama utilizando cinco clasificaciones histológicas: un estudio comparativo con seguimiento prolongado. *Hum Pathol* 1998;29:915-23.
13. Stanciu-Pop C, Nollevaux M-C, Berlière M, Duhoux FP, Fellah L, Galant C, et al. Morphological intratumor heterogeneity in ductal carcinoma in situ of the breast. *Virchows Arch* 2021;479(1):33-43. DOI: 10.1007/s00428-021-03040-6
14. Protocol for the examination of resection specimens from patients with ductal carcinoma in situ (DCIS) of the breast. *Cap.org* [citado el 15 de julio de 2022]. Disponible en: [https://documents.cap.org/protocols/Breast.DCIS\\_4.4.0.0.REL\\_CAPCP.pdf](https://documents.cap.org/protocols/Breast.DCIS_4.4.0.0.REL_CAPCP.pdf)
15. Schwartz GF, Lagios MD, Carter D. Consensus conference on the classification of ductal carcinoma in situ. *Cancer* 1997;80:1798-802.
16. Radiation Therapy Oncology Group (RTOG). Evaluation of Breast Specimens Removed by Needle Localization Technique [Accesed 20 Feb 2019]. Available at: <http://www.rtog.org/qa/98-04/9804images/9804path1.html>
17. Silverstein MJ, Lagios MD, Recht A, Allred DC, Harms SE, Holland R, et al. Image-detected breast cancer: state of the art diagnosis and treatment. *J Am Coll Surg* 2005;201(4):586-97. DOI: 10.1016/j.jamcollsurg.2005.05.032
18. Bellahcyene A, Castronovo V. Increased expressions of osteonectin and osteopontin, two bone matrix proteins, in human breast cancer. *Am J Pathol* 1995;146(1):95-100.
19. Desnyder SM, Hunt KK, Dong W. Patrones de práctica de la Sociedad Estadounidense de Cirujanos de Mama después de la publicación de la Guía de consenso de SSO-ASTRO-ASCO DCIS sobre los márgenes para la cirugía conservadora de mama con irradiación de mama completa. *Ann Surg Oncol* 2018;25:2965-74.
20. 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;109:404-16.
21. 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;94(7):1917-24. DOI: 10.1002/cncr.10460
22. Dadmanesh F, Fan X, Dastane A, Amin MB, Bose S. Comparative analysis of size estimation by mapping and counting number of blocks with DCIS in breast excision specimens. *Arch Pathol Lab Med* 2009;133:26-30.
23. Grin A, Horne G, Ennis M, O'Malley FP. Measuring extent of DCIS in breast excision specimens: a comparison of four methods. *Arch Pathol Lab Med* 2009;133:31-7.
24. Morrow M, Van Zee KJ, Solin LJ, Houssami N, Chávez-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. *Practical Radiation Oncology* 2016;6(5):287-95. DOI: 10.1016/j.prro.2016.06.011
25. Clingan R, Griffen M, Phillips J, Coberly W, Jennings W. Potential margin distortion in breast tissue by specimen mammography. *Arch Surg* 2003;138:1371-4.
  26. Kuerer HM, Smith BD, Chávez-MacGregor M, Albarracín C, Barcenas CH, Santiago L, et al. DCIS margins and breast conservation: MD Anderson cancer center multidisciplinary practice guidelines and outcomes. *Journal of Cancer* 2017;8(14):2653-62. DOI: 10.7150/jca.20871
  27. Maffuz A, Barroso-Bravo S, Nájera I, Zarco G, Alvarado-Cabrero I, Rodríguez-Cuevas SI. Tumor size as predictor of microinvasion, invasion, and axillary metastasis in ductal carcinoma in situ. *J Exp Clin Cancer Res* 2006;25:223-7.
  28. Moore KH, Sweeney KJ, Wilson ME, Goldberg JI, Buchanan CL, Tan LK, et al. Outcomes for women with ductal carcinoma-in-situ and a positive sentinel lymph node: a multi-institutional audit. *Ann Surg Oncol* 2007;14:2911-17.
  29. Broekhuizen LN, Wijsman JH, Peterse JL, Rutgers EJT. The incidence and significance of micrometastases in lymph nodes of patients with ductal carcinoma in situ and T1a carcinoma of the breast. *Eur J Surg Oncol* 2006;32:502-6.
  30. Lara JF, Young SM, Velilla RE, Santoro EJ, Templeton SF. The relevance of occult axillary micrometastasis in DCIS: a clinicopathologic study with long-term follow-up. *Cancer* 2003;98:2105-13.
  31. Carter BA, Jensen RA, Simpson JF, Page DL. Benign transport of breast epithelium into axillary lymph nodes after biopsy. *Am J Clin Pathol* 2000;113:259-65.
  32. Bleiweiss IJ, Nagi CS, Jaffer S. Axillary sentinel lymph nodes can be falsely positive due to iatrogenic displacement and transport of benign epithelial cells in patients with breast carcinoma. *J Clin Oncol* 2006;24:2013-8.
  33. Amin MB, Edge SB, Greene FL, et al, eds. *AJCC Cancer Staging Manual*. 8<sup>th</sup> ed. New York, NY: Springer; 2017.
  34. Connolly JL. Changes and problematic areas in interpretation of the AJCC Cancer Staging Manual, 6<sup>th</sup> Edition, for breast cancer. *Arch Pathol Lab Med* 2006;130:287-91.
  35. Singletary SE, Connolly JL. Breast cancer staging: working with the sixth edition of the AJCC Cancer Staging Manual. *CA Cancer J Clin* 2006;56:37-47.
  36. Singletary SE, Greene FL, Sobin LH. Classification of isolated tumor cells: clarification of the 6<sup>th</sup> edition of the American Joint Committee on Cancer Staging Manual. *Cancer* 2003;90:2740-1.
  37. O'Sullivan B, Brierley J, Byrd D, Bosman F, Kehoe S, Kossary C, et al. The TNM classification of malignant tumours-towards common understanding and reasonable expectations. *Lancet Oncol* 2017;18(7):849-51. DOI: 10.1016/s1470-2045(17)30438-2
  38. Lokuhetty D, White VA, Watanabe R, Cree IA, International Agency for Research on Cancer, Weltgesundheitsorganisation. *Breast tumours WHO classification of tumours editorial board*. 5<sup>a</sup> ed. Ginebra, Suiza: World Health Organization; 2019.
  39. Hophan SL, Odnokoz O, Liu H, Luo Y, Khan S, Gradishar W, et al. Ductal carcinoma in situ of breast: From molecular etiology to therapeutic management. *Endocrinology* 2022;163(4). DOI: 10.1210/endo/bqac027
  40. Goldhirsch A, Wood WC, Coates AS, Gelber RD, Thürlimann B, Senn H-J, et al. 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;22(8):1736-47. DOI: 10.1093/annonc/mdr304
  41. Smolarz B, Krawczyk T, Westfal B, Maciejczyk R, Zadrożny M, Samulak D, et al. Comparison of one-step nucleic acid amplification (OSNA) method and routine histological investigation for intraoperative detection of lymph node metastasis in Polish women with breast cancer. *Polish J Pathol* 2013;64(2):104-8. DOI: 10.5114/pjp.2013.36014
  42. 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. DOI: 10.1016/s0002-9610(03)00265-4
  43. Bodin A, de Assis F. Utilidad del índice pronóstico de Van Nuys en el manejo del carcinoma intraductal de mama. Universidad de Murcia; 2019.
  44. Badve SS, Gökmen-Polar Y. Ductal carcinoma in situ of breast: update 2019. *Pathology* 2019;51(6):563-9. DOI: 10.1016/j.pathol.2019.07.005