

Carcinoma *in situ* de la mama: actualización

In situ breast cancer: an update

Gildardo Antonio Gallego Noreña MD¹, José Velázquez Vega MD²

Resumen: los carcinomas *in situ* de la mama son el primer estado de cáncer de mama morfológicamente reconocible y pueden evolucionar a un carcinoma de mama invasivo, aunque se desconoce la tasa precisa de progresión. Debido a que el carcinoma ductal *in situ* es un predictor de carcinoma ductal invasivo en el futuro, es importante la participación de la paciente en la toma de decisiones sobre el tratamiento; actualmente, existen indicaciones precisas para realizar tratamiento conservador o radical, pero cada caso se debe analizar en forma independiente. Por su parte, el carcinoma lobulillar *in situ* es solo un marcador de riesgo de carcinoma invasivo, muchas de las pacientes no requieren tratamiento y se pueden dejar bajo observación. En este módulo se presentan los avances sobre el carcinoma *in situ* de mama en sus dos variedades, ductal y lobulillar, en lo relacionado con las manifestaciones clínicas, las alteraciones genéticas, el diagnóstico, el pronóstico, el tratamiento y el seguimiento. De igual forma, se hará una actualización de la enfermedad de Paget.

Palabras clave: carcinoma *in situ*, carcinoma intraductal no infiltrante, neoplasias de la mama, enfermedad de Paget mamaria, mamografía.

Abstract: Carcinoma *in situ* of the breast is the first morphologically recognizable stage of breast cancer; it can progress to invasive disease; however, the precise rate of progression to invasive cancer is yet unknown. As ductal carcinoma *in situ* is a predictor of invasive ductal carcinoma, the decision-making process for treatment should be achieved with the patient. Currently, there are particular indications on which cases require conservative treatment and which require a radical treatment; nevertheless, each case must be considered independently. Regarding lobular carcinoma *in situ*, it is only considered a risk factor to develop invasive cancer, many of the patients do not need treatment and a close follow-up is suggested. In this review article, an update in signs and symptoms of ductal carcinoma *in situ* and lobular carcinoma *in situ* is included, as well as an update of their genetic abnormalities, diagnosis, prognosis, treatment and follow-up. In addition, an update in Paget disease is included.

Key words: Carcinoma *in situ*; carcinoma, intraductal, noninfiltrating; breast neoplasms; Paget's disease, mammary; mammography.

Gallego-Noreña GA, Velásquez-Vega J. Carcinoma *in situ* de la mama: actualización. Medicina & Laboratorio 2013; 19:127-160

¹ Médico Ginecólogo Oncólogo Mastólogo. Profesor emérito de la Facultad de Medicina de la Universidad de Antioquia. Medellín, Colombia. Correspondencia: E-mail: gildardogn@yahoo.es

² Médico residente de Patología. Jackson Memorial Hospital, University of Miami, Department of Pathology. Miami, Estados Unidos

Conflicto de intereses: los autores declaran que no tienen conflicto de intereses.

Medicina & Laboratorio 2013; 19: 127-160

Módulo 10 (Oncología), número 12. Editora Médica Colombiana S.A., 2013^o.

Recibido el 23 de octubre de 2012; aceptado el 7 de diciembre de 2012.

Los carcinomas *in situ* de la mama representan el primer estadio de carcinoma de mama morfológicamente reconocible, ya sea confinado a la región ductal (carcinoma ductal *in situ*) o a la región lobulillar (carcinoma lobulillar *in situ*); pueden evolucionar a un carcinoma de mama invasivo, aunque se desconoce la tasa precisa de progresión [1]. La definición, la caracterización y el tratamiento de los carcinomas *in situ* de la mama han evolucionado a medida que aumenta el conocimiento sobre los cambios genéticos, biológicos e histopatológicos asociados. Es así, como se ha modificado el esquema de tratamiento, pasando de terapias radicales a otras menos agresivas y más conservadoras, teniendo en cuenta las características del tumor y los factores pronósticos. Antes de 1985, el carcinoma *in situ* era sinónimo de mastectomía radical, mientras que hoy, con la modalidad de tratamientos conservadores para carcinomas invasivos, parecería ilógico no ofrecer esta alternativa para las pacientes con carcinoma *in situ*.

En este sentido, es de gran importancia la identificación de los avances en la caracterización biológica, genética, histopatológica y clínica del carcinoma *in situ* de la mama, pues la comprensión de sus mecanismos biológicos, clínicos e histopatológicos es lo que permite el desarrollo y la instauración de terapias cada vez más adecuadas y menos radicales. Por lo anterior, este módulo tiene como propósito presentar los avances en el carcinoma *in situ* de mama en sus dos variedades, ductal y lobulillar, en lo relacionado con las manifestaciones clínicas, los aspectos genéticos, los cambios histológicos, el pronóstico, el diagnóstico y el seguimiento. De igual forma, se hará una actualización en enfermedad de Paget, que es una neoplasia confinada al pezón y en algunos casos se presenta con un carcinoma *in situ* o un ductal invasivo subyacente.

Conceptos básicos de histología mamaria

Para comprender los cambios histológicos, el diagnóstico y el pronóstico del carcinoma ductal *in situ* y del carcinoma lobulillar *in situ*, es importante una breve revisión de la histología mamaria normal.

La glándula mamaria femenina está compuesta por 15 a 20 glándulas sudoríparas modificadas. En la mama de una mujer adulta no lactante, la porción glandular está compuesta por cúmulos de pequeños lóbulos secretores, denominados acinos o unidades lobulares, las cuales se conectan por pequeños ductos hasta que se comunican con el ducto lactífero excretor dirigido hacia el pezón. Cada acino está compuesto de pequeñas células cuboides que se alinean con el lumen de la glándula, donde se almacenan secreciones; a su vez, las células glandulares están rodeadas por una capa de células mioepiteliales. Los ductos están revestidos por una capa de células cuboides, con una membrana externa de células mioepiteliales, y el ducto lactífero excretorio tiene una configuración cada vez más columnar a medida que se acerca al pezón. El estroma está compuesto por tejido conectivo y grasa [1]. En la [figura 1](#) se presenta un corte histológico de tejido mamario normal.

Origen celular del carcinoma de mama: los carcinomas *in situ* como lesiones precursoras

Tanto el carcinoma ductal *in situ* como el carcinoma lobulillar *in situ* se consideran lesiones precursoras, no obligadas, del carcinoma de mama invasivo, ya que ambos pueden o no

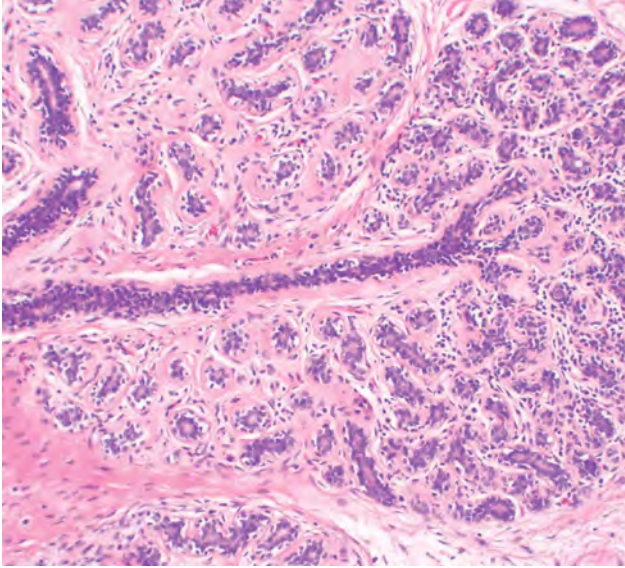


Figura 1. Corte histológico de tejido mamario normal. Se observa la parte terminal del ducto y el lóbulo. Hematoxilina-eosina, 100X. Jackson Memorial Hospital, University of Miami, Department of Pathology. Miami, Estados Unidos.

progresar a una neoplasia más agresiva que se extiende por todo el tejido mamario; no obstante, el carcinoma lobulillar *in situ* se considera un factor de riesgo para carcinoma invasivo, como se discutirá posteriormente.

Debido a su característica precursora, se han planteado diferentes teorías relacionadas con el origen del carcinoma de mama, específicamente, de los estadios iniciales, los carcinomas *in situ*. Una de ellas es la teoría de la evolución clonal esporádica, en la que cualquier célula epitelial de la mama puede ser el blanco de mutaciones al azar y con el tiempo, si estas células sufren alteraciones genéticas y epigenéticas que les confieran ventajas de proliferación y crecimiento, se seleccionan positivamente y contribuyen a la progresión tumoral. Otra teoría es el modelo de las células madre, en el que se postula que dichas células sufren las mutaciones y, por lo tanto, pueden iniciar y sostener la progresión tumoral [2, 3].

En condiciones normales, las células madre (*stem cells*) presentes en el tejido mamario son células que se dividen lentamente, son indiferenciadas, tienen alto potencial de crecimiento, tienen posibilidad de diferenciarse y producir líneas celulares enteras para conservar la arquitectura mamaria, carecen de expresión de marcadores endoteliales y de receptores de progesterona y estrógeno, y residen principalmente en ductos [2, 4, 5]. Se cree que las células madre acumulan cambios genéticos y epigenéticos que resultan en la desregulación del proceso de autorrenovación, lo que conduce al desarrollo de una célula madre neoplásica con capacidad para originar los diferentes tipos de carcinoma de mama, entre ellos, el ductal y el lobulillar [2, 6]. Dicha diferenciación, explicaría la diversidad fenotípica que se observa en los carcinomas *in situ* y en los invasivos [7].

En este sentido, en la variedad ductal inicialmente se presenta una atipia epitelial (usualmente precedida, según algunos autores, por una hiperplasia ductal), que evoluciona a una hiperplasia ductal atípica y posteriormente a un carcinoma ductal *in situ*, con potencial de diferenciación a un carcinoma ductal invasivo (ver [figura 2](#)). Para la variedad lobulillar, la neoplasia se inicia con una hiperplasia lobulillar atípica que se transforma a un carcinoma lobulillar *in situ* y posteriormente a un carcinoma invasivo [2].

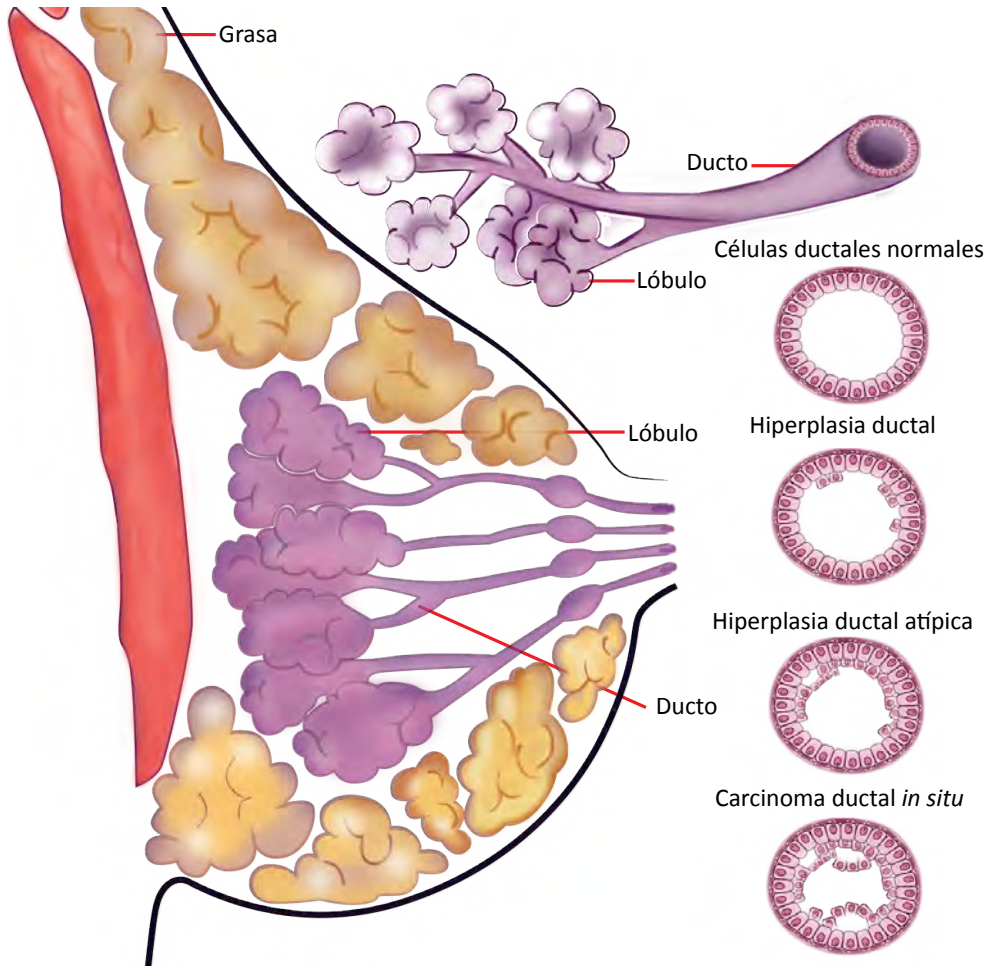


Figura 2. Origen y evolución del carcinoma ductal *in situ*. A partir del tejido normal, se produce una hiperplasia ductal que progresa a una hiperplasia ductal atípica, con capacidad de transformación a un carcinoma ductal *in situ*. Debido a que el carcinoma ductal *in situ* es una lesión precursora, si no se trata adecuadamente evoluciona a un carcinoma ductal invasivo.

Carcinoma ductal *in situ*

El carcinoma ductal *in situ* corresponde aproximadamente al 90% de los carcinomas *in situ* de la mama [8]. Broders, en 1932, definió el carcinoma ductal *in situ* como la transformación maligna de las células del epitelio ductal de la mama y que permanece confinado al mismo, sin ruptura de la membrana basal, angiogénesis o invasión del estroma de canales vasculares o linfáticos y, por tanto, son mínimas las posibilidades de aparición de metástasis.

En la evolución del carcinoma mamario, se ha demostrado que el carcinoma ductal *in situ* es un fenómeno local y no una enfermedad sistémica. Además, se considera un verdadero precursor anatómico con potencial de transformación a un carcinoma invasivo de la mama [9]. El riesgo de que este carcinoma, si no se trata, progrese a un carcinoma invasivo es de aproximadamente 30%, durante los 10 a 20 años posteriores al diagnóstico inicial [10].

Como se mencionó, se ha planteado la teoría lineal de progresión celular por acumulación de alteraciones genéticas y moleculares que originan los cambios responsables de pasar de tejido mamario normal a hiperplasia ductal, hiperplasia ductal atípica, carcinoma *in situ* y por último, carcinoma invasivo. No obstante, la teoría más aceptada es que las células madre acumulan mutaciones genéticas durante años y de ellas se origina el carcinoma [9, 11].

Manifestaciones clínicas

El carcinoma ductal *in situ* no presenta síntomas especiales y en la mayoría de las pacientes el diagnóstico es incidental [7, 9], cuando se toma una biopsia de mama a causa de una lesión nodular palpable. Un porcentaje menor de pacientes se diagnostica por descarga sanguinolenta del pezón, por el hallazgo mamográfico de microcalcificaciones o por alteraciones del pezón que hacen sospechar enfermedad de Paget [12, 13]. Generalmente, si la paciente presenta síntomas sospechosos, es probable que la lesión sea palpable o que la neoplasia ya tenga un componente invasivo [9].

Características biológicas y genéticas

Existen múltiples características biológicas y genéticas que diferencian el carcinoma ductal *in situ* del tejido proliferativo y del tejido mamario normal. Los receptores de estrógeno, presentes normalmente en las células epiteliales luminales, se expresan aproximadamente en el 70% de los casos [14]. Por su parte, el protooncogén HER2 (receptor 2 del factor de crecimiento epidermal humano, ERBB2, que funciona como activador del crecimiento celular) se sobrexpresas entre el 20% y el 50% de los carcinomas ductales *in situ* y el gen P53 está mutado aproximadamente en el 20% al 30% [15], pero ninguna de estas alteraciones se observa en las hiperplasias ductales atípicas, el tejido proliferativo benigno o el tejido normal.

De igual forma, las características clínicas, moleculares, genéticas y patológicas difieren según el grado nuclear (bajo, intermedio o alto, como se explicará posteriormente). En el carcinoma ductal *in situ* de bajo grado, los receptores de estrógeno son positivos entre el 70% y el 90% de los casos, es frecuente la expresión de receptores de progesterona y solo en un 20% expresan HER2 o poseen mutaciones de P53. En el carcinoma ductal *in situ* de alto grado, la sobrexpresión de HER2, la mutación de P53 o ambas, están presentes en aproximadamente dos tercios de los casos, solo la cuarta parte expresan receptores de estrógeno y por lo general no hay expresión de los receptores de progesterona [14-16].

El perfil de expresión génica en el carcinoma ductal *in situ* es similar al que se expresa en el carcinoma invasivo. De hecho, algunos casos semejan los subtipos fenotípicos del carcinoma ductal invasivo, en especial los subtipos luminales y basales. Por ejemplo, los carcinomas ductales *in situ* de bajo grado, mediante microarreglos, se catalogan como luminales A; por su parte, aproximadamente el 9% de los carcinomas ductales *in situ* de alto grado se asocian con un fenotipo similar al basal y por ello se les relaciona con un posible potencial precursor para carcinoma invasivo de fenotipo basal, el cual tiene un desenlace clínico más adverso y tasas de proliferación más altas que los demás subtipos de carcinoma invasivo de mama [17].

En cuanto a las anormalidades citogenéticas, el carcinoma ductal *in situ* se caracteriza por ganancias del brazo largo de los cromosomas 1, +(1q); 8, +(8q), ó 17, +(17q); y por pérdidas del brazo corto de los cromosomas 8, del(8q); ó 17, del(17q); o del brazo largo del cromosoma

soma 16, del(16q). No obstante, la frecuencia de estas anormalidades varía según el grado del tumor; en los tumores de grado bajo o intermedio es más frecuente la pérdida del brazo largo del cromosoma 16, del(16q), o del brazo largo del cromosoma 17, del(17q), mientras que los tumores de alto grado usualmente tienen gran cantidad de alteraciones genéticas, siendo más frecuente la pérdida del brazo corto del cromosoma 8, del(8p), y las ganancias del brazo largo de los cromosomas 11, +(11q); 13, +(13q), y 17, +(17q) [18, 19].

Factores de riesgo para el desarrollo de carcinoma ductal *in situ*

Los principales factores de riesgo para el desarrollo de carcinoma ductal *in situ* son una historia familiar de carcinoma de mama, no tener hijos o presentar una edad avanzada al nacimiento del primer hijo, entre otros [20, 21].

En el caso de la historia familiar, se ha observado que esta neoplasia es más frecuente en mujeres con madre y hermana con carcinoma de mama; de igual forma, es más frecuente que una mujer con carcinoma ductal *in situ* tenga una familiar de primer grado con carcinoma de mama a que una mujer sin dicho carcinoma tenga un familiar de primer grado afectado [22].

Existe gran controversia con respecto al riesgo relacionado con la terapia de remplazo hormonal durante la menopausia, ya que si bien ha disminuido la frecuencia del carcinoma ductal *in situ*, desde que se redujo el uso de dicha terapia, ésta puede promover el crecimiento de poblaciones preexistentes de células progenitoras de carcinoma ductal *in situ* positivas para el receptor de estrógenos, fenómeno que se ha denominado aceleración-desaceleración [23-25]. En la [tabla 1](#) se resumen los principales factores de riesgo que se han evaluado para carcinoma ductal *in situ* [26].

Tabla 1. Factores de riesgo que se han evaluado para carcinoma ductal *in situ*. Tomado y modificado de Virnig y colaboradores [26]

Factor de riesgo	Descripción
Edad	Inusual antes de los 35 años, el pico de incidencia es entre los 60 y 74 años, y luego disminuye
Raza	Es menos común en mujeres afroamericanas, asiáticas e hispanicas que en mujeres blancas
Historia familiar	Las mujeres con historia familiar de carcinoma de mama tienen más riesgo de desarrollar carcinoma ductal <i>in situ</i>
Predisposición genética	Las mujeres con mutaciones de los genes BRCA1 o BRCA2 tienen más riesgo de desarrollar carcinoma ductal <i>in situ</i>
Densidad de la mama	Es un factor de riesgo discutido. Algunos autores sustentan que las mujeres con densidad aumentada tienen más riesgo de desarrollar la neoplasia
Índice de masa corporal	Asociación inconsistente
Partos e hijos	El riesgo aumenta en mujeres sin hijos o con un hijo El riesgo aumenta si la mujer tenía edad avanzada en el primer parto
Terapia de remplazo hormonal	No se ha demostrado asociación en ensayos aleatorizados. Los estudios observacionales son inconsistentes

Diagnóstico

Como se mencionó, el diagnóstico de carcinoma ductal *in situ* puede ser incidental, cuando se realiza una biopsia de mama por lesión nodular palpable o por el hallazgo mamográfico de microcalcificaciones [12, 13]; también se sospecha cuando hay secreción sanguinolenta por el pezón. En todos los casos, la mamografía y el estudio histopatológico son básicos para confirmar el diagnóstico.

■ Imagenología

Mamografía

Antes de la implementación del tamizaje con mamografía, el carcinoma ductal *in situ* tenía una frecuencia de 1% a 2%; pero, con los programas de tamizaje mamográfico, en diferentes países como Estados Unidos, Canadá y Europa, la incidencia ha aumentado progresivamente, con cifras que van del 15% al 30%. Por cada 1.300 mamografías de tamizaje se espera descubrir un carcinoma *in situ* [11, 27].

En las mamografías se observan diferentes alteraciones, siendo una de las de mayor interés las microcalcificaciones (ver figura 3), presentes en el 70% al 80% de las pacientes, las cuales corresponden a precipitaciones de calcio en los conductos mamarios; pueden ser heterogéneas y presentarse en cúmulos, y generalmente se asocian con detritus celulares y necrosis tisular. Las microcalcificaciones son frecuentes en las variedades comedo y cribiforme, y son menos frecuentes en la variedad micropapilar [11, 13]. Cuando se asocian con el carcinoma ductal *in situ* tipo comedo, las microcalcificaciones son finas, lineales, ramificadas y hacen pensar en un molde del sistema ductal.

En los casos en los que no se observan microcalcificaciones, la mamografía puede mostrar otros hallazgos, como nódulos sólidos, masas mal definidas, distorsión de la arquitectura y asimetrías ductales [9]; estas lesiones no son palpables y son sugestivas de carcinoma *in situ*.

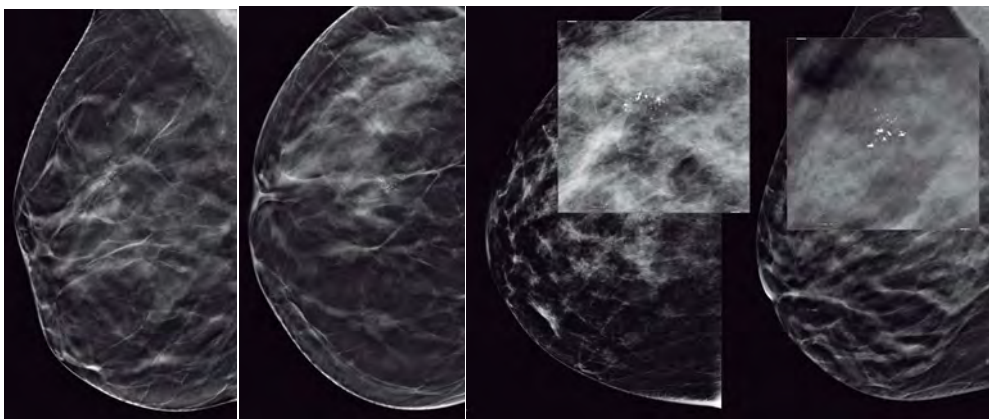


Figura 3. Alteraciones mamográficas en el carcinoma ductal *in situ*. El hallazgo más representativo es la presencia de microcalcificaciones. Fotografías por cortesía del Centro de Mastología, Clínica Las Américas, Medellín, Colombia.

Resonancia magnética

Aunque la combinación de la mamografía y de la resonancia magnética es la mejor estrategia para valorar la extensión de la enfermedad, la resonancia magnética no se indica rutinariamente en la evaluación del carcinoma ductal *in situ*, ya que tiene una especificidad baja para el carcinoma de mama [28-32]. Además, su utilidad en la evaluación del carcinoma ductal *in situ* no es totalmente clara, aunque puede ser útil para la determinación de la extensión de la lesión, y para la identificación de enfermedad multicéntrica o enfermedad sincrónica en la mama contralateral [28-32].

La resonancia magnética puede fallar en la identificación de focos ocultos de carcinoma ductal *in situ* detectados por mamografía y a veces subestima el tamaño del tejido afectado; además, no parece ser mejor que la mamografía para distinguir el carcinoma ductal *in situ* de las lesiones proliferativas atípicas benignas. Sin embargo, se debe tener en cuenta que la tecnología dinámica de contraste, que cada día tiende a mejorar, puede aumentar la utilidad de la resonancia magnética [28-31].

■ Estudio histopatológico

Una vez que una mamografía se considera sospechosa, se realiza biopsia de las microcalcificaciones que se presentan en grupo o en cúmulo de más de cinco. En caso que el área anormal sea extensa, se deben tomar múltiples cortes de varias áreas para aumentar la posibilidad de detectar si simultáneamente hay un tumor invasivo [9].

Las biopsias se pueden guiar con esterotaxia, ecografía o con marcación con arpón. El fragmento extirpado mediante biopsia con aguja cortante (también conocida como biopsia tru-cut) o el marcado con arpón se somete a control radiológico con el fin de confirmar la presencia de las microcalcificaciones, y de estos fragmentos se realiza el mayor número posible de secciones histológicas [33-35]. Cuando se utilizan agujas de 11 pulgadas o se realizan biopsias guiadas se reduce el riesgo de no diagnosticar un carcinoma invasivo [36]. Por su parte, la punción con aguja fina no es una prueba confiable para el diagnóstico de carcinoma ductal *in situ*, ya que no se puede discriminar si se trata de un carcinoma *in situ* o de uno invasivo [9] y en la mayoría de los centros del mundo no se recomienda la biopsia por congelación en el carcinoma ductal *in situ*, debido a la distorsión celular que se genera.

El material extirpado se debe manejar con mucho cuidado desde el momento de la extracción hasta que llegue al laboratorio de patología. El tejido obtenido no debe permanecer mucho tiempo en el quirófano, se debe colocar inmediatamente en formol al 10%, rotular con el nombre y el número de identificación de la paciente, y se debe enviar inmediatamente al laboratorio de patología. Las biopsias tomadas mediante arpón y las tomadas con aguja cortante se someten a control radiológico antes de enviar el tejido al laboratorio de patología.

Debido a que un fragmento de tejido mamario no tiene referencia de orientación, es importante que el cirujano marque la cara anterior, posterior, medial, lateral cefálica o superior, y caudal o inferior. Cada institución puede tener un convenio de marcaje en coordinación con los equipos quirúrgicos y de patología. Los bordes se deben incidir con bisturí frío porque el calor del electrobisturí puede alterar las márgenes [37]. Una vez se reciben las muestras en

el laboratorio de patología, los bordes o caras de la muestra se colorean con diferentes tintas, lo cual permite definir los márgenes. En muchas ocasiones la superficie de los bordes no es uniforme, sino irregular, y si tiene hendiduras, la tinta puede penetrarlas, lo que dificulta la interpretación de los márgenes [38]. Macroscópicamente, el tejido puede presentar zonas blanquecinas debido a depósitos de microcalcificaciones.

El objetivo principal del estudio histopatológico es determinar si se trata de un carcinoma ductal *in situ* o de un carcinoma invasivo. En el carcinoma ductal *in situ* hay afección de dos o más espacios ductales o de un área mayor que 2 mm [39]. Posteriormente, se procede a la clasificación histopatológica de la neoplasia [14].

Histológicamente, el carcinoma ductal *in situ* se caracteriza por una proliferación de células neoplásicas en el epitelio ductal y confinadas a la membrana basal, de forma que no invaden el parénquima normal [40]. El examen microscópico demuestra que el carcinoma ductal *in situ* se localiza en un solo segmento con progresión hacia el pezón, es unicéntrico, multifocal y segmentario. Cuando se observa multifocalidad, ésta se debe a que hay comunicación de un segmento a otro. En el carcinoma *in situ* de alto grado las lesiones tienden a ser continuas, sin espacios o lechos mayores de 5 mm, a diferencia de las lesiones de grado bajo e intermedio, las cuales tienen un crecimiento discontinuo, con lechos o espacios hasta de más de 1 mm entre los focos del tumor.

La obtención de márgenes adecuadas desde el punto de vista microscópico puede ser difícil, debido al crecimiento discontinuo de los focos de carcinoma *in situ* en medio de los fragmentos de epitelio sano, principalmente en el carcinoma de bajo grado; en la [figura 4](#) se ilustra el crecimiento del carcinoma ductal *in situ* y la dificultad para conseguir márgenes sanos. Así mismo, el electrocauterio causa dificultad en la lectura de márgenes porque la electricidad y el calor alteran la morfología alargando los núcleos celulares especialmente en zonas de fibrosis.

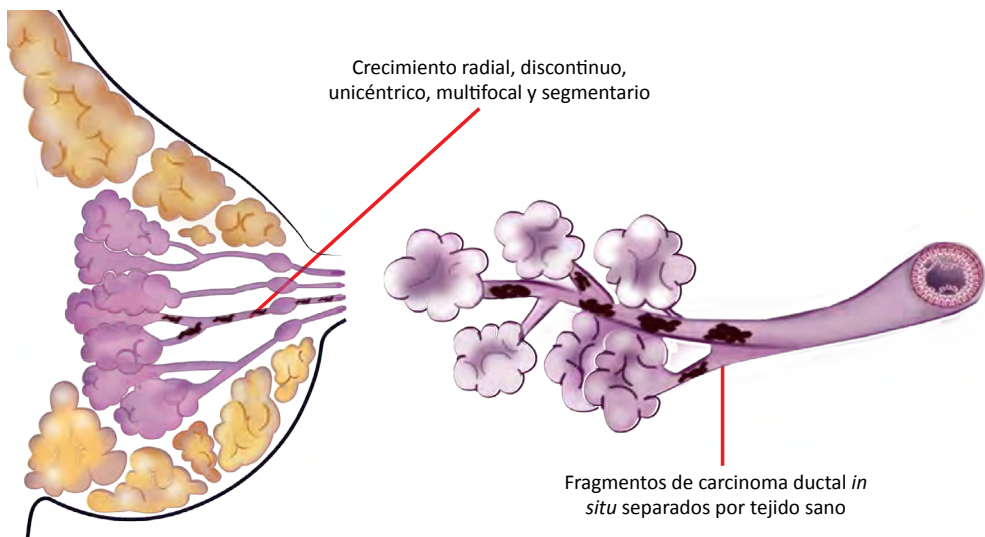


Figura 4. Crecimiento del carcinoma ductal *in situ* y sus implicaciones para conseguir márgenes sanos en el estudio histopatológico.

Otro aspecto para tener presente es la dificultad para valorar la tridimensionalidad del carcinoma, puesto que en las placas histológicas se valoran únicamente dos dimensiones. Para evaluar la tridimensionalidad se realizan cortes cada 3 mm y se evalúan los cortes que tienen carcinoma ductal *in situ*. En cuanto al tamaño, éste se determina midiendo la distancia mayor entre el reborde de un conducto hasta el reborde de otro conducto [32, 41-44].

Perfil inmunohistoquímico

En general, casi todos los casos de carcinoma ductal *in situ* expresan E-cadherina, no expresan p120 citoplasmática y pueden perder la expresión de una o varias citoqueratinas de alto peso molecular, entre ellas 1, 5/6, 10 y 14 [45].

En ocasiones, el carcinoma ductal *in situ* tiene perfiles inmunohistoquímicos similares al carcinoma ductal invasivo, de ahí que ambos se pueden diferenciar en fenotipo luminal A, luminal B, positivo para HER2 o inclasificable. Lo anterior, se realiza con base en la expresión tisular de receptores de estrógenos, receptores de progesterona, HER2 y citoqueratinas 5/6 (CK 5/6) (ver tabla 2); estas similitudes soportan que el carcinoma ductal *in situ* se considere un precursor del carcinoma ductal invasivo [46-48]. Como se mencionó, existen diferencias en la expresión génica, el grado nuclear y el comportamiento clínico de cada subtipo fenotípico, de ahí que su diferenciación sea de gran importancia [46].

Tabla 2. Expresión inmunohistoquímica en cada subtipo fenotípico del carcinoma ductal

Fenotipo	Receptores de estrógeno	Receptores de progesterona	HER2	Citoqueratinas 5/6
Luminal A	Positivos	Positivos o negativos	Negativo	Positivas
Luminal B	Positivos	Positivos o negativos	Positivo	Positivas
Con expresión de HER2	Negativos	Negativos	Positivo	Positivas
Similar al fenotipo basal	Negativos	Negativos	Negativo	Positivas
No clasificable	Negativos	Negativos	Negativo	Negativas

En cuanto a HER2, ésta es una glicoproteína con actividad tirosina kinasa y se expresa de forma variable en el carcinoma de mama, tanto en los carcinomas *in situ* como en los invasivos. Su expresión se relaciona con mayor probabilidad de desenlaces clínicos adversos, como recurrencia de la neoplasia o muerte, y se recomienda su evaluación en el carcinoma ductal *in situ* [49].

Por su parte, la evaluación de la expresión de los receptores de estrógeno y progesterona cobra especial interés al ser predictores de respuesta a la terapia hormonal, entre ellas el tamoxifeno, por lo que es importante la estandarización de los procedimientos de inmunohistoquímica, incluyendo los aspectos metodológicos y los puntos de corte para definir una muestra como positiva [50, 51].

Clasificación histopatológica

El carcinoma ductal *in situ* se puede clasificar de acuerdo con el patrón histológico o el grado nuclear, siendo este último más preciso, pues es más homogéneo entre las muestras de

una paciente [7, 37, 52-54]. La clasificación histopatológica del carcinoma ductal *in situ* por subtipos, en conjunto con otros factores pronósticos, contribuye a la toma de decisiones terapéuticas. A continuación, se describen los dos sistemas de clasificación.

Según el patrón histológico

El carcinoma ductal *in situ* abarca un grupo heterogéneo de lesiones que clásicamente se clasifican en varios subtipos de acuerdo con el perfil histológico: carcinoma ductal *in situ* tipo comedo, sólido, cribiforme, micropapilar y *clinging* [7, 37, 39, 52-54]. Sin embargo, en una muestra se puede observar combinaciones de los subtipos histológicos y la categorización es poco reproducible [7, 55]. A continuación, se describen los principales patrones histológicos del carcinoma ductal *in situ*:

- El carcinoma ductal *in situ* tipo comedo se caracteriza por grupos de ductos de paredes gruesas que, cuando se comprimen, exudan material necrótico; además, se caracteriza por la presencia de células pleomórficas atípicas asociadas con necrosis intraluminal, frecuentemente con microcalcificaciones [39] (ver [figura 5-A](#)); estas últimas se observan por radiología. La evaluación macroscópica demuestra engrosamiento tisular que puede secretar material espeso y blanco amarillento, como el que se observa en los comedones; su aspecto es similar a la comedomastitis [43, 56, 57].
- El carcinoma ductal *in situ* tipo comedo parece ser un tumor más agresivo que los demás subtipos y se relaciona con una probabilidad mayor de carcinoma ductal infiltrante. Cuando se identifica esta lesión, se debe descartar invasión (ver [figura 5-B](#)). Adicionalmente, las lesiones de tipo comedocarcinoma tienen alta tasa de proliferación, tendencia a la microinfiltración y HER2 positivo [43, 56, 57].

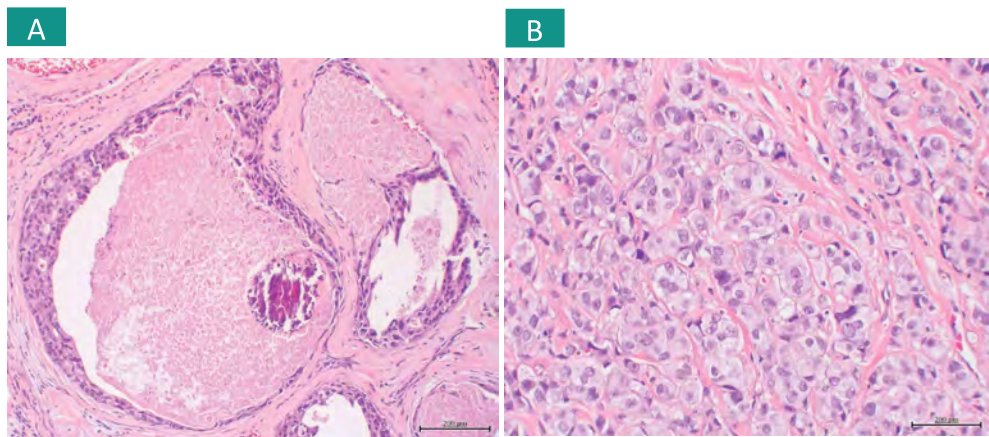


Figura 5. Carcinoma ductal *in situ* tipo comedo. **A.** Corte histológico en el que se observa necrosis abundante con calcificaciones. Hematoxilina-eosina, 100x. **B.** Corte histológico de la misma paciente de la [figura 5-A](#), pero la lesión corresponde a otro foco del mismo seno; en éste, se confirma la presencia de carcinoma ductal invasivo, moderadamente diferenciado. Hematoxilina-eosina, 200x. Jackson Memorial Hospital, University of Miami, Department of Pathology. Miami, Estados Unidos.

- El carcinoma ductal *in situ* tipo sólido se caracteriza por una proliferación compacta que llena casi todo el ducto. Por lo general, tiene un grado nuclear bajo o intermedio y el citoplasma puede ser claro, granular o eosinófilo; en ocasiones se observan pequeños focos de necrosis y calcificaciones [39] (ver [figura 6](#)).

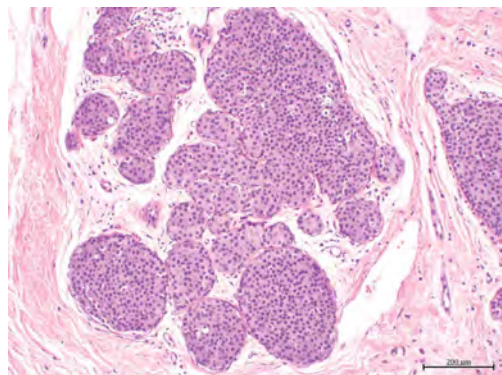


Figura 6. Carcinoma ductal *in situ* de bajo grado, tipo sólido. Se observa una proliferación celular con núcleos uniformes y monótonos. Hematoxilina-eosina, 100x. Jackson Memorial Hospital, University of Miami, Department of Pathology. Miami, Estados Unidos.

- El carcinoma ductal *in situ* tipo cribiforme se caracteriza por una proliferación central intraductal conectada al ducto periférico, en la que el lumen es redondo y rígido, y está rodeado por células cuboides, dando el aspecto de radios de bicicleta. Las células tienen escasa atipia nuclear y rara vez se presenta un grado nuclear alto [39] (ver figura 7).

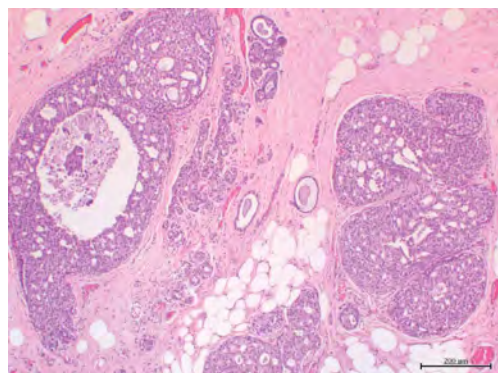


Figura 7. Corte histológico de carcinoma ductal *in situ* de grado intermedio, tipo cribiforme. Hematoxilina-eosina, 40x. Jackson Memorial Hospital, University of Miami, Department of Pathology. Miami, Estados Unidos.

- El carcinoma ductal *in situ* tipo micropapilar tiene papilas regulares que sobresalen en el lumen ductal. Normalmente no se observan secreciones, pero sí se puede observar mucina o microcalcificaciones. Por lo general, tiene un grado nuclear bajo y una tasa baja de mitosis [39] (ver figura 8).

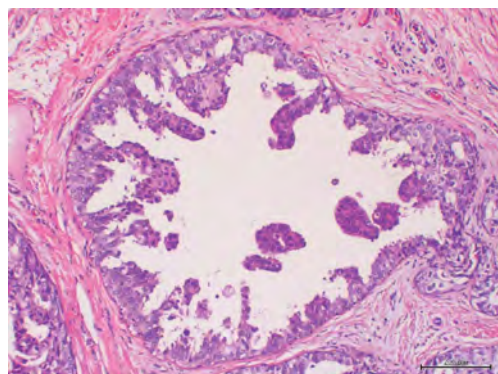


Figura 8. Corte histológico de carcinoma ductal *in situ* de grado intermedio, tipo micropapilar. Se observa pleomorfismo nuclear moderado. Hematoxilina-eosina, 100x. Jackson Memorial Hospital, University of Miami, Department of Pathology. Miami, Estados Unidos.

- El carcinoma ductal *in situ* tipo *clinging* (pegajoso), se caracteriza por ductos casi vacíos, alineados por algunas capas de células atípicas con grado nuclear bajo o alto, y la presen-

cia de necrosis es variable. Por lo general, se asocia con otro patrón histológico, siendo el más frecuente el comedo cuando hay necrosis [39].

- Existen otros patrones histológicos menos frecuentes como el papilar (ver figura 9), claro, apocrino, quístico secretorio y anillo de sello, entre otros, que usualmente están mezclados con los patrones histológicos característicos descritos anteriormente [7, 39].

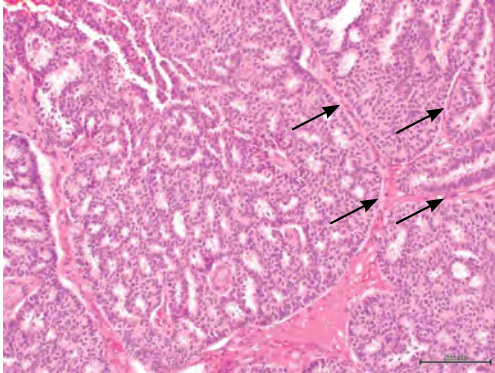


Figura 9. Corte histológico de carcinoma ductal *in situ* de bajo grado, tipo papilar. Se observa una proliferación celular con núcleos uniformes y monótonos. Se observan septas fibro-vasculares características de este tipo (flecha). Hematoxilina-eosina, 100x. Jackson Memorial Hospital, University of Miami, Department of Pathology. Miami, Estados Unidos.

Por otra parte, algunos autores clasifican el carcinoma ductal *in situ* como tipo comedo o no comedo, los cuales se diferencian por la presencia o ausencia de necrosis, respectivamente; el tipo no comedo abarca los demás subtipos histológicos [56, 58].

Según el grado nuclear

El grado nuclear, según varios autores, es la clave para clasificar el carcinoma ductal *in situ* en lesiones de grado bajo, intermedio o alto, ya que es menos variable que el patrón histológico en muestras del mismo paciente y, en conjunto con la evaluación de patrón comedo, permite diferenciar lesiones que indican un pronóstico más pobre [7, 55].

- El grado nuclear alto se caracteriza por la presencia de células grandes, pleomórficas, con cromatina en grumos, nucléolos prominentes, y núcleo grande y de contorno irregular. Generalmente se asocia con un patrón histológico tipo comedo y con presencia de microcalcificaciones; puede tener o no mitosis [7, 37, 39] (ver figura 10).
- El grado nuclear bajo está compuesto por células morfológicamente más uniformes y con núcleo redondo de localización central; normalmente no se observa necrosis. Por lo general, las células forman patrones cribiformes, micropapilares o ambos [7, 37, 39] (ver figura 11).
- El grado nuclear intermedio se define con menor certeza que el alto y el bajo, por lo que la reproducibilidad de esta categoría es baja. La clasificación de una lesión como grado nuclear intermedio requiere que se descarte el grado bajo y el alto. Las células tienen un pleomorfismo moderado y ocasionalmente se observan nucléolos. Además, pueden tener un patrón cribiforme, sólido o micropapilar [7, 37, 39] (ver figura 12).

Adicionalmente, se proponen tres grupos si se combina el grado nuclear con la evaluación de necrosis, dado que esta clasificación tiene mayor significancia pronóstica (ver figura 13) [59, 60].

En la **tabla 3** se resumen las características morfológicas de cada subtipo de carcinoma ductal *in situ*, según el grado nuclear.

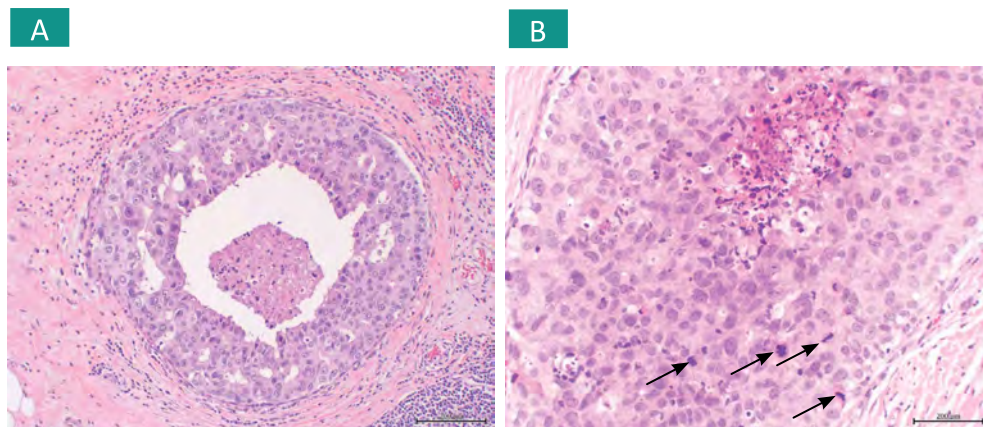


Figura 10. Cortes histológicas de carcinoma ductal *in situ* de alto grado. **A.** Se observa necrosis y pleomorfismo celular severo. Hematoxilina-eosina, 100x. **B.** Se observa grado nuclear alto con patrón histológico tipo sólido; se evidencia pleomorfismo celular severo, actividad mitótica aumentada (flechas) y necrosis. Hematoxilina-eosina, 200x. Jackson Memorial Hospital, University of Miami, Department of Pathology. Miami, Estados Unidos.

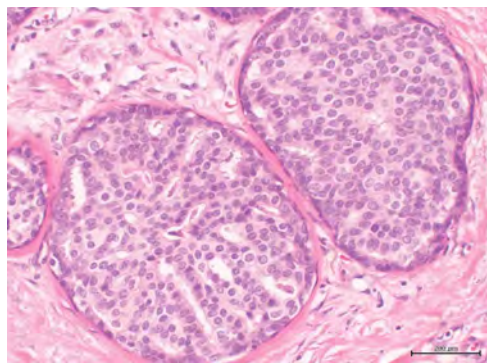


Figura 11. Corte histológico de carcinoma ductal *in situ* de bajo grado, tipos sólido (derecha) y cribiforme (centro). Se observa una proliferación celular con núcleos uniformes y monótonos. Hematoxilina-eosina, 100x. Jackson Memorial Hospital, University of Miami, Department of Pathology. Miami, Estados Unidos.

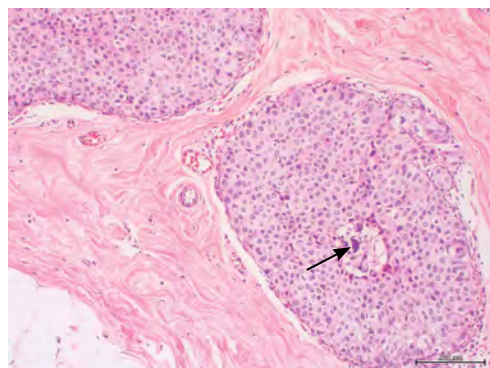


Figura 12. Corte histológico de carcinoma ductal *in situ* de grado intermedio, tipo sólido con microcalcificaciones (flecha). Hay pleomorfismo celular moderado. Hematoxilina-eosina, 200x. Jackson Memorial Hospital, University of Miami, Department of Pathology. Miami, Estados Unidos.

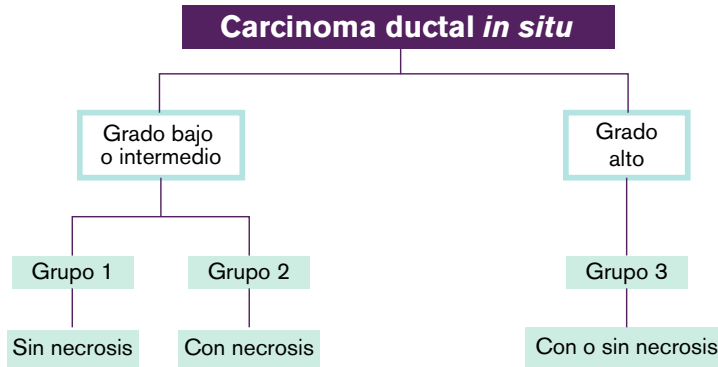


Figura 13. Clasificación histopatológica del carcinoma ductal *in situ* con base en el grado nuclear y el patrón histológico. El grupo 1 se caracteriza por grado nuclear bajo o intermedio sin necrosis tipo comedo, mientras que el grupo 2 presenta necrosis. Por su parte, el grupo 3 tiene un grado nuclear alto independiente del tipo histológico (necrosis tipo comedo o sin necrosis). Tomado y modificado de Silverstein [59].

Tabla 3. Características morfológicas de los subtipos de carcinoma ductal *in situ* según el grado nuclear. Tomado y modificado de Brown y colaboradores [7]

Característica histológica	Grado bajo	Grado intermedio	Grado alto
Pleomorfismo celular	Población monótona	Población intermedia	Población muy pleomórfica
Tamaño del núcleo	Entre 1,5 y 2,0 veces el tamaño de un eritrocito o del núcleo de una célula epitelial ductal normal	Entre 2,0 y 2,5 veces el tamaño de un eritrocito o del núcleo de una célula epitelial ductal normal	Más de 2,5 veces el tamaño de un eritrocito o del núcleo de una célula epitelial ductal normal
Patrón de cromatina	Generalmente difuso, finamente dispersa	Intermedia	Usualmente vesicular, distribución regular de la cromatina
Nucléolo	Ocasional	Intermedio	Prominente, generalmente múltiples
Presencia de mitosis	Ocasionales	En cantidad intermedia	Pueden ser frecuentes
Necrosis	Ausente	Variable	Presente
Polaridad celular	Presente, hacia los espacios lumbales	En algunas células	Ausente, no se polarizan hacia los espacios lumbales
Patrones histológicos frecuentemente asociados	Cribiforme y micropapilar	Cribiforme, sólido y micropapilar	Comedo

Pronóstico

Algunos de los factores pronósticos del carcinoma ductal *in situ* son el tamaño de la lesión, el subtipo histológico, el grado nuclear, la reacción fibrosa alrededor de la lesión y el grado de angiogénesis, entre otros. Se piensa que el grado nuclear es de gran importancia, es mejor marcador biológico que la misma arquitectura y es la llave histológica para expresar agresividad [37, 43].

Varios investigadores han demostrado que el grado nuclear, el tamaño del tumor, la presencia de comedonecrosis y el estado de las márgenes del tumor, son factores importantes para predecir la recurrencia local en las pacientes con carcinoma ductal *in situ* que eligen conservar la mama. Mediante la combinación de estos factores en un índice pronóstico es posible seleccionar grupos de pacientes que no requieren irradiación, y otro grupo de pacientes que presentan tasa elevada de recurrencia aun cuando reciben irradiación, por lo que se les

aconseja la mastectomía. En este sentido, en la Universidad del Sur de California, Silverstein y colaboradores [61], idearon una escala pronóstica, denominada índice pronóstico de Van Nuys, con el fin de servir de guía para tomar una decisión terapéutica. De esta forma, los factores clínicos, histopatológicos y de laboratorio se pueden usar como ayuda al médico y a las pacientes para definir el tratamiento [37, 42, 57, 62].

El índice pronóstico de Van Nuys se basa en la combinación de tres predictores estadísticamente significantes de recurrencia local en pacientes con carcinoma ductal *in situ*. Estos factores son: tamaño del tumor, márgenes (bordes) del tumor y clasificación patológica. Cada factor tiene gradación de 1 a 3 según el resultado (ver tabla 4); una puntuación de 1 es buen pronóstico y una de 3 es la de peor pronóstico. Luego, se suma la puntuación de cada predictor; el mejor grupo es el de una puntuación total de 3, con una puntuación de 1 para cada predictor, mientras que la peor puntuación total es de 9, con una puntuación de 3 para cada predictor. Con los tres predictores se agrupa a las pacientes en tres grupos y se usa la recurrencia local como un marcador de falla del tratamiento [37, 59, 61].

Tabla 4. Índice pronóstico de Van Nuys. Tomado y modificado de Silverstein [59]

Puntuación	1	2	3
Tamaño del tumor (mm)	<15	16 a 40	>41
Márgenes (mm)	>10	1 a 9	<1
Clasificación patológica (grado nuclear y necrosis tipo comedo)	Grado bajo o intermedio, sin necrosis	Grado bajo o intermedio, con necrosis	Alto grado, con o sin necrosis

La probabilidad de recurrencia local varía entre cada grupo de riesgo, siendo las pacientes con puntuación baja (3 a 4) las de menos riesgo, ya sea que reciban o no radioterapia; las de riesgo intermedio (puntuación entre 5 y 7) se ven beneficiadas de la radioterapia, y las pacientes con puntuaciones altas (8 ó 9) tienen recurrencia local alta a pesar de la radioterapia [59].

Posteriormente, a este índice pronóstico se le adicionó la edad [63]. En 1997, se analizó la edad como una variable continua y se apreció que tenía una relación inversa con la recidiva local. La Universidad de California del Sur, en el 2001 [64], en un estudio multivariado, demostró que la edad era un factor pronóstico independiente que se debía agregar al índice pronóstico de van Nuys con el mismo peso de los otros factores; la fórmula final del modificado es la suma de la puntuación de la clasificación histopatológica, las márgenes tumorales, el tamaño tumoral y la edad [63, 64] (ver tabla 5). En resumen, los factores claves para predecir una recidiva local son el grado nuclear, la presencia de comedonecrosis, el tamaño del tumor, el ancho de las márgenes y la edad de la paciente.

Tabla 5. Índice pronóstico de Van Nuys modificado. Tomado y modificado de Silverstein [63]

Puntuación	1	2	3
Tamaño del tumor (mm)	<15	16 a 40	>41
Márgenes (mm)	>10	1 a 9	<1
Clasificación patológica (grado nuclear y necrosis tipo comedo)	Grado bajo o intermedio, sin necrosis	Grado bajo o intermedio, con necrosis	Alto grado, con o sin necrosis
Edad (años)	>60	40-60	<40

Las pacientes con riesgo bajo (puntuación entre 4 y 6) no requieren tratamiento adicional. Si el riesgo es intermedio (puntuación entre 7 y 9) existe la posibilidad de una nueva extirpación, si técnicamente es posible; de lo contrario, se debe considerar la irradiación de la mama para disminuir la posibilidad de recurrencia local. A las pacientes con riesgo alto (puntuación entre 10 y 12) se les recomienda mastectomía, con o sin reconstrucción inmediata, debido al riesgo de recurrencia local. Además, cuando los márgenes están afectados, se debe considerar la posibilidad de una nueva extirpación, siempre que sea posible y el resultado estético sea aceptable [37, 63, 65].

En muchos centros no se acepta el índice pronóstico de Van Nuys, debido a la dificultad de precisar la extensión y el tamaño del carcinoma ductal *in situ*, teniendo en cuenta la tridimensionalidad del tumor y la progresión discontinua en algunos casos, especialmente en los de bajo grado. Por lo tanto, en muchas instituciones la decisión de tratamiento se toma de acuerdo con el grado nuclear y la valoración de las márgenes. No obstante, se debe tener en cuenta que es básica la ayuda complementaria con radioterapia para todos los casos [63]; en pocas instituciones dejan en observación a los pacientes con carcinoma ductal *in situ* de tamaño pequeño, con márgenes libres y de bajo grado nuclear, pero se requiere un seguimiento riguroso.

Por otra parte, el carcinoma *in situ* es bilateral en el 10% al 20% de los casos y es multicéntrico en el 60%. El carcinoma ductal *in situ* puede recurrir después del tratamiento y el 50% de estas recurrencias se presentan como un carcinoma invasivo. La recurrencia generalmente se presenta en el sitio del tratamiento inicial, posiblemente por cercanía de las márgenes de resección; también puede aparecer un verdadero segundo carcinoma. El riesgo de progresión del carcinoma ductal *in situ* al carcinoma invasivo es de 1% por año [11].

Tratamiento

Para el tratamiento del carcinoma ductal *in situ* se puede aplicar el índice modificado de Van Nuys en las instituciones que se rijan por éste. Así mismo, es de vital importancia que se cuente con un servicio de patología y con la posibilidad de discutir cada caso en el comité de oncología para tomar una decisión correcta.

En este momento, en el que se proclama el tratamiento conservador para lesiones pequeñas de carcinoma invasivo, es ilógico insistir en mastectomías para lesiones de carcinomas ductales *in situ*. Hasta 1980, el tratamiento ideal para el carcinoma ductal *in situ* era la mastectomía [43, 56, 65]; ahora, con mejor conocimiento del comportamiento biológico, las mejoras técnicas de la mamografía y la participación de la paciente en la toma de decisiones, surgen modalidades terapéuticas conservadoras con perspectivas más promisorias en el enfoque dinámico de esta entidad [11, 33, 65, 66].

La cirugía conservadora requiere una extirpación completa de la zona afectada y una orientación adecuada de espécimen, lo que facilita la ampliación de márgenes si es necesario. Algunos centros recomiendan incisiones radiales amplias, con resección de un fragmento de piel; en cuanto a la profundidad, se debe llegar hasta la fascia del pectoral. Es aconsejable dejar marcadores metálicos en el lecho quirúrgico, los cuales sirven para orientar la radioterapia y para el control mamográfico posterior [67].

Por otra parte, los carcinomas ductales *in situ* tipo no comedocarcinoma se pueden tratar con resección local amplia, siempre que esta resección tenga márgenes libres. En caso que el carcinoma se asocie con focos de microinvasión, se clasifica como carcinoma de mama microinvasivo y se debe tratar de acuerdo con las guías de manejo de la enfermedad invasiva.

■ Indicación de la radioterapia

Cuando el carcinoma ductal *in situ* se trata en forma conservadora, el pronóstico a 10 años es excelente; no obstante, se recomienda radioterapia para disminuir el riesgo de recaída; ésta se aplica a toda la mama y se da refuerzo al lecho tumoral. Varios estudios como NSA-BP-17, EORTC, UKCCC y el ensayo sueco, demuestran que la radioterapia asociada a tratamiento conservador reduce entre un 50% y un 60% el riesgo de recidiva local [43, 68, 69]; este beneficio relativo persiste al menos por 12 años. El efecto de la radioterapia es mayor en el grupo de mujeres con riesgo aumentado de recidiva local, tales como las mujeres jóvenes, aquellas con márgenes comprometidos, con carcinoma ductal *in situ* de grado nuclear alto o tipo comedo. No obstante, se debe tener en cuenta que la radioterapia nunca puede remediar el defecto de una cirugía incompleta o inadecuada.

■ Indicaciones de la mastectomía

En algunos casos la mastectomía es la mejor opción para las pacientes con carcinoma ductal *in situ*, como lo son [33, 40, 42]:

- Se observan microcalcificaciones difusas en la mamografía o la lesión es multicéntrica.
- Hay un área nodular mayor de 4 cm de diámetro.
- Hay dificultad para conseguir márgenes libres o el tumor se remueve con una margen negativa muy pequeña.
- La paciente es de difícil seguimiento.
- La paciente no se puede tratar con radioterapia, ya sea porque ha recibido radiación previa, tiene lupus eritematoso sistémico o no hay disponibilidad de radioterapia.
- La paciente no es apta para tratamiento conservador o tiene algún factor de riesgo de recurrencia local.
- La paciente expresamente pide la mastectomía.
- La paciente presenta recidiva local luego de cirugía conservadora y radioterapia.

A las pacientes sometidas a mastectomía se les recomienda la reconstrucción mamaria inmediata, denominada terapia de remplazo glandular, que consiste en mastectomía con conservación de piel y reconstrucción con tejido autólogo del músculo recto del abdomen o dorsal ancho. Algunos centros preconizan la conservación del pezón con biopsia por conge-

lación de conductos, situación que es controvertida por otros centros. El carcinoma ductal *in situ* no invade la piel, por lo que no es necesario realizar extirpación amplia de ella, así como tampoco se requiere vaciamiento axilar, puesto que no hay metástasis [70-73].

Mastectomía y biopsia del ganglio centinela

El carcinoma ductal *in situ* no tiene capacidad de generar metástasis, por lo que el vaciamiento axilar y el estudio de ganglio centinela no son procedimientos de rutina; sin embargo, algunos investigadores recomiendan la biopsia por congelación del ganglio centinela para evaluar los posibles focos de microinvación [70-73]. Es posible que en el 4% al 7% de las pacientes exista una microinvación que haya pasado desapercibida o que se diagnostique en el estudio histológico definitivo, por lo que algunos centros justifican la necesidad de la biopsia selectiva del ganglio centinela [70]. Además, se sabe que los carcinomas ductales *in situ* multicéntricos y con comedonecrosis tienen mayor probabilidad de microinvación [71, 74].

El Instituto Europeo de Oncología preconiza el estudio de ganglio centinela en casos de carcinoma ductal *in situ* y presenta su experiencia de 854 pacientes diagnosticadas con dicha neoplasia entre 1996 y 2006. Durante este periodo, observaron 1,4% de metástasis al ganglio centinela; además, este trabajo cuestiona cuántas veces se está seguro del diagnóstico de carcinoma ductal *in situ* puro en pacientes con microcalcificaciones sospechosas [70]. Por estos cuestionamientos y a la luz de conocimientos actuales, ya se tienen establecidas unas indicaciones muy precisas sobre cuándo se debe realizar biopsia selectiva del ganglio centinela.

Actualmente, se acepta que a las pacientes con este carcinoma y que se someterán a mastectomía se les debe realizar biopsia selectiva del ganglio centinela, porque de resultar positivo, facilitará el vaciamiento axilar en el mismo acto operatorio, situación que es más difícil en un acto quirúrgico posterior. En Colombia, el Instituto Nacional de Cancerología informa su experiencia de biopsia de ganglio centinela en pacientes diagnosticadas entre 2000 y 2010 con carcinoma de mama en estadios tempranos. En total, se realizó estudio de ganglio centinela a 289 mujeres, de las cuales 39 tenían un carcinoma *in situ* y se les indicó este estudio, ya que tenían una lesión de alto grado o tipo comedo, se les iba a realizar mastectomía, tenían una masa palpable menor de 3 cm o había sospecha de microinvación. Del total de pacientes incluidas, el 30% tenían ganglios centinela con metástasis, aunque no se aclara cuántos fueron positivos en el grupo de pacientes con carcinoma *in situ* [72]. Lo anterior, demuestra en cuáles casos es importante el estudio de ganglio centinela a pesar de que se trate de un carcinoma *in situ*, y estas indicaciones también se cumplen para las pacientes a quienes se les realiza cirugía conservadora (cuadrantectomía).

Seguimiento de las pacientes

A las pacientes que se trataron con cirugía conservadora se les debe realizar el primer control mamográfico seis meses después de terminar la radioterapia, luego otro control a los seis meses y si éste es normal, se continúa con controles anuales. Por su parte, a las pacientes sometidas a mastectomía se les debe realizar control mamográfico anual de la mama contralateral.

Además, se recomienda quimioprevención con tamoxifeno por cinco años; se ha comprobado que las pacientes a las que se les administra tamoxifeno tienen menos ocurrencia de recidiva local a los cinco años comparadas con aquellas que reciben placebo [75].

En cuanto al uso de los biomarcadores CA 15-3 y antígeno carcinoembrionario, CEA (por su significado en inglés *carcinoembryonic antigen*), si bien tienen una utilidad limitada en el diagnóstico de estadios tempranos del carcinoma de mama, tales como los carcinomas *in situ* [76, 77], son de gran utilidad para la evaluación de la respuesta a la terapia, la detección de recurrencias y la identificación de evolución a fases avanzadas de la enfermedad, incluyendo la aparición de metástasis [78-81]. Por ejemplo, algunas pacientes con carcinoma ductal *in situ* tienen niveles circulantes altos de antígenos tumorales, como el CA 15-3, y después de la resección quirúrgica de la lesión, disminuye su concentración [82].

Carcinoma lobulillar *in situ*

El carcinoma lobulillar *in situ*, o lobular *in situ*, fue descrito por primera vez por Foote y Stewart, quienes en 1941 lo definieron como una lesión no palpable, sin expresión macroscópica, habitualmente multifocal y con capacidad de progresión, que se origina en los lóbulos y en los ductos terminales, es decir, en la unidad terminal ducto lobular y que se propaga a los canalículos en difusión pagetoide. Es una lesión no invasiva, ya que las células neoplásicas no atraviesan la membrana basal. El carcinoma lobulillar *in situ* se considera no solo como un marcador de riesgo, sino como una lesión precursora no obligada de carcinoma mamario lobular invasivo [27].

El carcinoma lobulillar *in situ* constituye entre el 0,5% y el 5% de los carcinomas de la mama, aunque esta cifra puede ser mayor, ya que al no cursar con manifestaciones clínicas, su diagnóstico es incidental [83-85]. Alrededor del 80% al 90% de estas lesiones ocurren en mujeres premenopáusicas, generalmente entre los 44 y los 46 años, y un rango de edad de 15 a 90 años; pero, en los últimos años, su incidencia está aumentando en mujeres posmenopáusicas [33, 34].

Así mismo, se ha observado un aumento en la incidencia. Ello se puede deber a la implementación generalizada de la mamografía, a una mayor tendencia a tomar biopsias de lesiones mamográficas sospechosas, o a mejoras en el estudio histológico y en el uso de tinciones especiales por parte de los patólogos. Al parecer, el aumento en la incidencia también se debe a los tratamientos hormonales sustitutivos con progestágenos, puesto que los gestágenos tienen un efecto estimulador sobre los lóbulos mamarios. Además, se ha evidenciado que la incidencia es más alta en mujeres blancas que en afroamericanas y es más frecuente en mujeres alcohólicas [86].

Con respecto a los factores de riesgo, una historia familiar de carcinoma de mama se relaciona con mayor riesgo de un carcinoma lobulillar *in situ*, en especial entre las mujeres con varias parientes afectadas a edades tempranas [22].

Actualmente, se considera que el carcinoma lobulillar *in situ* es un gran simulador, ya que no tiene una sintomatología clínica característica y no tiene una representación mamográfica específica. Además, el enfoque terapéutico ha cambiado debido al progreso en el conoci-

miento sobre los cambios genéticos, moleculares e histológicos del carcinoma y a la mejor observación de la evolución clínica de la entidad.

Manifestaciones clínicas

A pesar de la tendencia que tiene el carcinoma lobulillar *in situ* de presentarse con múltiples focos en uno o en ambos senos, las lesiones son asintomáticas, por lo que el diagnóstico por lo general es incidental [87-89].

Características biológicas y genéticas

Debido a la evolución del carcinoma lobulillar *in situ* hacia un carcinoma invasivo, se ha sugerido un origen común de este carcinoma y del carcinoma ductal *in situ* en una célula madre con capacidad de diferenciación a un tejido lobular o a uno ductal [86, 90].

En cuanto a las alteraciones genéticas, mediante hibridación genómica comparativa se ha observado pérdida de material genético en el brazo corto de los cromosomas 16 y 17, y en el brazo largo de los cromosomas 16 y 22, así como ganancias en el brazo largo del cromosoma 6 [91, 92].

Diagnóstico

El diagnóstico del carcinoma lobulillar *in situ* casi siempre es incidental, se suele diagnosticar en la biopsia de una lesión que se consideraba benigna, o por estudio histológico de microcalcificaciones, zonas de distorsión mamaria o nódulos ecográficamente no definidos. En general, muy pocos casos se presentan con nódulos palpables [86, 93].

■ Imagenología

El carcinoma lobular *in situ* no tiene una representación mamográfica específica, por lo que la mayoría de las pacientes se diagnostican incidentalmente mediante estudio histopatológico [94]. En algunos casos se pueden observar microcalcificaciones, las cuales por lo general son escasas, pleomórficas, en cúmulos y en menor cantidad que en el carcinoma ductal *in situ* [89, 95]; adicionalmente, las microcalcificaciones se observan principalmente en la variante pleomórfica [95].

Con respecto al uso de la resonancia magnética como ayuda diagnóstica, el carcinoma lobulillar *in situ* se puede relacionar con un aumento del contraste, aunque éste por lo general se enmascara a causa de un incremento generado por un cambio fibrótico secundario, lo cual dificulta su interpretación [84]. Adicionalmente, la resonancia magnética es una herramienta diagnóstica de gran importancia, debido a la bilateralidad de este carcinoma.

■ Histopatología

El estudio macroscópico del carcinoma lobulillar *in situ* no tiene alguna característica especial, se puede asociar con condición fibroquística, y en ocasiones con material necrótico. En

algunos casos, en el área de fibrosis se pueden observar nódulos pequeños rosados, que contienen en su interior material similar al comedo [89].

El estudio microscópico muestra una unidad terminal ducto lobular repleta de células monótonas, pequeñas, redondas a cuboides, escasamente diferenciadas, de núcleo moderadamente uniforme y cromatina hipercromática; estas células están poco cohesionadas, debido a la falta de proteínas de unión, como la E-cadherina. Los acinos, aunque llenos de estas células, conservan la arquitectura global del lobulillo [45, 89, 96].

Para el diagnóstico histológico de carcinoma lobulillar *in situ*, se requiere que más de la mitad de los acinos en la unidad terminal ducto lobular afectada estén rellenos y distendidos por células características (ver figura 14-A); en caso que menos del 50% de los acinos estén afectados, se debe diagnosticar como hiperplasia lobular atípica [97] (Ver figura 14-B).

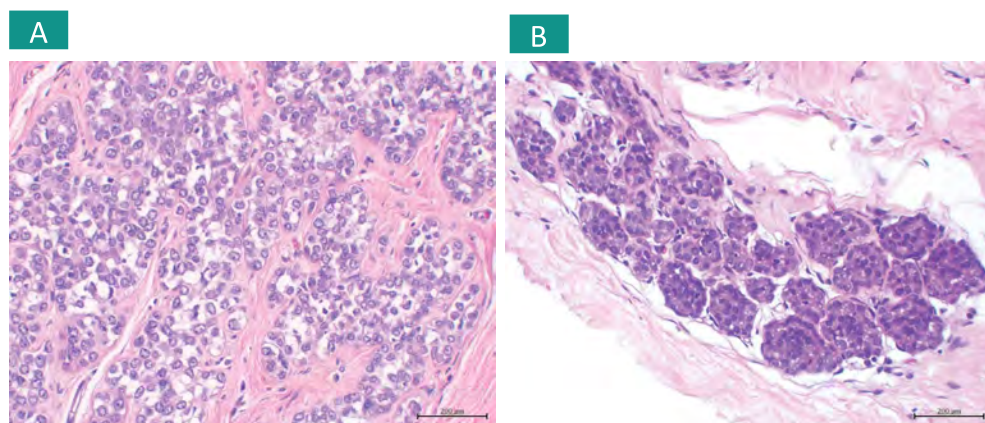


Figura 14. Diferencias histológicas entre el carcinoma lobulillar *in situ* y la hiperplasia lobular atípica. **A.** Corte histológico de carcinoma lobulillar *in situ*. Hay pobre cohesión celular; aunque algunos acinos están distendidos, se conserva el estroma intralobular. Hematoxilina-eosina, 100x. **B.** Corte histológico de hiperplasia lobular atípica. La proliferación celular llena los acinos y oblitera el lumen; la distensión es mínima, por lo que se conserva la arquitectura del lóbullo mamario. Hematoxilina-eosina, 100x. Jackson Memorial Hospital, University of Miami, Department of Pathology. Miami, Estados Unidos.

En el carcinoma lobulillar *in situ* no hay ruptura de la membrana basal y las células mioepiteliales están presentes; las células cuboides características no han invadido los tejidos más profundos del seno, ni se han propagado a otros órganos del cuerpo [12, 13, 89]. No obstante, se requiere la observación cuidadosa de los cortes histológicos, ya que el carcinoma lobulillar *in situ* puede coexistir con el carcinoma lobulillar invasivo [98, 99].

Raramente se ve necrosis o calcificación [89] (ver figura 15) y, de aparecer, ocurre en etapas más avanzadas de la enfermedad. En la propagación celular del carcinoma lobulillar *in situ* se pueden formar brotes alrededor de los conductos y ascender a éstos en una forma que se ha denominado diseminación pagetoide, ya que puede semejar a la enfermedad de Paget del pezón [12, 13].

Con respecto a la toma de la muestra, no se recomienda la citología por aspiración con aguja fina, ya que no permite distinguir entre un carcinoma lobulillar *in situ*, una hiperplasia lobulillar atípica o un carcinoma lobular invasivo [84].

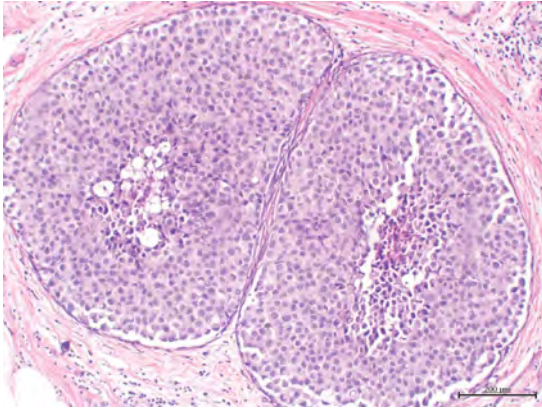


Figura 15. Corte histológico de carcinoma lobular *in situ* de alto grado con necrosis central. Hematoxilina-eosina, 100x. Jackson Memorial Hospital, University of Miami, Department of Pathology. Miami, Estados Unidos.

Perfil inmunohistoquímico

El carcinoma lobulillar *in situ* es negativo para la E-cadherina, lo cual lo diferencia del carcinoma ductal *in situ* [45, 90]; no obstante, en algunos casos se puede observar expresión citoplasmática, pero no de membrana, de dicha proteína [45]. A diferencia del carcinoma ductal *in situ*, en el lobulillar hay expresión de p120, una molécula citoplasmática que, en condiciones normales, ancla la E-cadherina a los filamentos citoplasmáticos de actina [45].

Adicionalmente, el carcinoma lobulillar *in situ* es negativo para las citoqueratinas 5/6 y es positivo para otras citoqueratinas de alto peso molecular [73]. En cuanto a los receptores hormonales para estrógenos y progesterona, éstos son positivos en los estadios de neoplasia intraepitelial lobulillar I y II, mientras que el HER2 es negativo. Por su parte, en el estadio III la expresión de receptores de estrógenos y progesterona, y de HER2 es variable [86]. En general, más del 90% de los casos expresan receptores de estrógenos y menos del 10% HER2 [100].

Tanto en el carcinoma ductal *in situ* como en el lobulillar *in situ* la expresión de p63, un homólogo de p53 que se expresa en las células basales del epitelio estratificado y en las células mioepiteliales, indica que la lesión es localizada y que no se trata de un carcinoma invasivo [92]. Ello resulta de gran utilidad cuando el estudio histopatológico se realiza en muestras obtenidas mediante biopsia por aspiración con aguja fina. En la [figura 16](#) se presentan las características inmunohistoquímicas del carcinoma lobulillar *in situ*.

Clasificación histopatológica

En 1978, Haagensen propuso el término de neoplasia lobulillar para agrupar la hiperplasia lobular atípica y el carcinoma lobulillar *in situ*, pensando en una terapia conservadora para ambas [83]. Él definió dos tipos de células en el carcinoma *in situ*: las tipo A (carcinoma lobulillar *in situ* clásico) correspondiente a células pequeñas y uniformes, y las tipo B, células más grandes y pleomórficas que pueden dificultar la diferenciación con el carcinoma ductal *in situ* [83, 97].

Posteriormente, en la clasificación de la Organización Mundial de la Salud [101] se propone el término de neoplasia intraepitelial lobular, LIN (por su significado en inglés *lobular intraepithelial neoplasia*), el cual tiene una subdivisión en tres grados [97, 101, 102]:

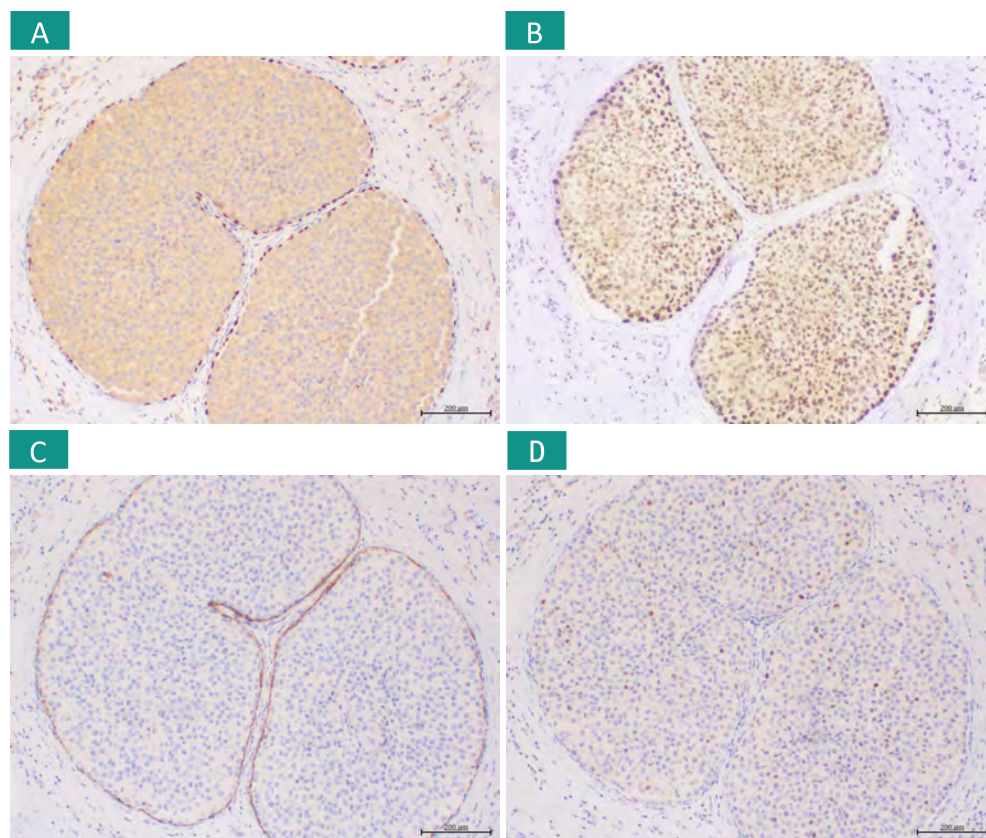


Figura 16. Hallazgos inmunohistoquímicos en carcinoma lobulillar *in situ*, correspondiente a la misma paciente de la figura 15. **A.** Tinción de inmunohistoquímica para p63. La presencia de células mioepiteliales queda confirmada con la positividad del marcador p63, lo cual es consistente con un diagnóstico de un carcinoma *in situ*. **B.** Tinción de inmunohistoquímica para E-cadherina. La proliferación celular caracterizada por pobre cohesión es negativa para E-cadherina. **C.** Tinción de inmunohistoquímica para los receptores de estrógeno. El tejido es fuertemente positivo (patrón nuclear) para los receptores de estrógeno. **D.** Tinción de inmunohistoquímica para los receptores de progesterona. Este resultó ser positivo (patrón nuclear) para los receptores de progesterona, entre 1% y 10% de las células. Hematoxilina, 100x. Jackson Memorial Hospital, University of Miami, Department of Pathology. Miami, Estados Unidos.

- Grado I: presenta sustitución parcial o completa de las células epiteliales normales de los acinos dentro de uno o más lóbulos por una proliferación de células uniformes de margen mal definida y que pueden llenar, pero no distender, la luz de los acinos.
- Grado II: se observa una proliferación más abundante de las células similares a las del grado I, que llenan y distienden algunos o todos los acinos lobulillares, con conservación del estroma interlobulillar.
- Grado III: cursa con un alto grado de distensión acinar, hay contacto entre los acinos y el estroma casi no se aprecia. Este grado tumoral se subdivide en necrótico (ver figura 15), pleomórfico y células en anillo de sello.

La variedad pleomórfica se considera un subtipo de carcinoma lobulillar *in situ*, el cual se caracteriza por poca cohesión celular y pleomorfismo de las células, las cuales por lo gene-

ral tienen un núcleo excéntrico, citoplasma eosinófilo y en ocasiones nucléolo visible. Debido a que por lo general presenta necrosis tipo comedo y microcalcificaciones, es posible confundirlo con un carcinoma ductal *in situ* de grado alto. Además, la variedad pleomórfica se relaciona con más agresividad y se requiere descartar que no haya un carcinoma lobulillar invasivo [90, 95, 103-105]. En cuanto al perfil inmunohistoquímico, es más frecuente la expresión de HER2 y el porcentaje de Ki-67 es superior al de los demás casos de carcinoma lobulillar *in situ* [104].

Pronóstico

Dado que el carcinoma lobulillar *in situ* no tiene manifestaciones clínicas ni mamográficas, permanece silencioso y no todas las pacientes evolucionan a un carcinoma invasivo, no se debe considerar una verdadera enfermedad. Además, las mujeres con diagnóstico de carcinoma lobulillar *in situ* tienen entre ocho a diez veces más riesgo de carcinoma invasivo [95], por lo que se considera un marcador de riesgo no obligado [93].

El carcinoma lobulillar *in situ* se diagnostica cinco a 15 años antes que se desarrolle un carcinoma invasivo. El riesgo absoluto es de 25% a 30% entre 15 y 20 años después del diagnóstico, y el riesgo es el mismo en la mama ipsilateral que en la contralateral [83, 106, 107]. La observación más curiosa en cuanto al carcinoma lobulillar *in situ* es que la lesión invasora predominante que aparece más tarde no es necesariamente un lobulillar invasivo, sino que puede ser un carcinoma ductal invasivo [86, 93, 108]. Por las razones anteriores, se considera que este carcinoma *in situ*, más que una lesión precursora, es un factor de riesgo para carcinoma invasivo.

Tratamiento

El carcinoma lobulillar *in situ* tiende a ser multifocal (60% a 85% de los casos) y bilateral (30% a 70% de los casos). Una resección local amplia no solucionaría lo primero y una mastectomía tampoco solucionaría lo segundo [83, 106, 107]. Por lo tanto, la terapia se debe seleccionar de acuerdo con las características clínicas de cada paciente.

La presencia de carcinoma lobulillar *in situ* no parece condicionar un riesgo mayor de recidiva, por lo que no se requiere abordaje quirúrgico complementario y no se recomienda radioterapia. En resumen, si hay carcinoma lobulillar *in situ*, una biopsia excisional no requiere cirugía posterior. Se recomienda que esta estrategia terapéutica también se aplique en las pacientes con hiperplasia lobular atípica o con hiperplasia ductal atípica [84, 109, 110]. No obstante, algunos autores recomiendan la mastectomía profiláctica o la mastectomía de reducción para las pacientes portadoras de mutaciones de los genes BRCA. En caso que se realice una extirpación quirúrgica y las márgenes del espécimen sean positivas para carcinoma lobulillar *in situ*, no hay necesidad de ampliar las márgenes.

La conducta de observación se recomienda cuando la lesión mamográfica no es muy extensa y no hay otras lesiones asociadas [100]. Por su parte, cuando se diagnostica carcinoma lobulillar *in situ* mediante una biopsia con aguja gruesa, en los siguientes casos se recomienda una extirpación quirúrgica amplia [108, 109]:

- Cuando en la biopsia coexiste otra lesión en la que está indicada la extirpación quirúrgica.

- Cuando los hallazgos clínicos, radiológicos e histológicos son discordantes.
- Cuando se asocia a una lesión nodular con bordes difusos o hay una zona de distorsión de la arquitectura tisular.
- Cuando corresponde a la variante pleomórfica.

Seguimiento

Debido a que varios investigadores han seguido esta entidad por años y han demostrado la ocurrencia de carcinoma invasivo en el 7% al 30% de las pacientes, se recomienda una vigilancia estricta; así, el riesgo de morir por esta causa es mínimo. El seguimiento de las mujeres afectadas debe ser con autoexamen mensual, como también con examen clínico y mamografía cada seis meses durante los dos primeros años; además, se recomienda quimioprevención con antiestrógenos, como el tamoxifeno [111, 112], concepto que no lo comparten muchos investigadores.

La Sociedad Americana de Cáncer recomienda que las mujeres con riesgo aumentado de carcinoma de mama, como aquellas con historia familiar de carcinoma de mama o seno y quienes fueron tratadas para linfoma de Hodgkin, se sometan a seguimiento con resonancia magnética; sin embargo, se considera que no hay suficiente evidencia para recomendar esta estrategia a las pacientes con carcinoma *in situ* [113]. Sung y colaboradores, realizaron seguimiento durante una mediana de tres años a 220 mujeres con diagnóstico de carcinoma lobulillar *in situ*, realizaron evaluación periódica con resonancia magnética y mamografía cuando esta última fuese necesario y encontraron que 17 (7,7%) evolucionaron a carcinoma de mama, y en promedio transcurrieron cuatro años desde el diagnóstico de carcinoma *in situ* hasta el diagnóstico de carcinoma de mama invasivo [94]. Lo anterior, sustenta la importancia del control imaginológico en estas pacientes.

Enfermedad de Paget

Sir James Paget, en 1856, describió la enfermedad de Paget, considerada como una enfermedad específica de la mama desde hace más de 100 años. Su incidencia es rara, representa entre 1% y 4% de todas las neoplasias de la mama y es más frecuente en mujeres posmenopáusicas [114, 115].

En la actualidad, más que un carcinoma *in situ*, se considera como una presentación clínica de un carcinoma mamario subyacente, es generalmente unilateral y es excepcional que se presente en hombres. Afecta sólo el pezón, y en ocasiones se puede presentar simultáneamente con un carcinoma ductal *in situ* subyacente o con un carcinoma ductal invasor [114, 116].

Manifestaciones clínicas

La enfermedad de Paget se manifiesta como un eczema localizado, con inflamación, enrojecimiento, comezón, ardor y sensación de quemadura en todo el pezón y la areola, y se puede extender a la piel adyacente. La lesión inicial corresponde a un eczema sutil que afecta el

pezón, que luego se extiende a la areola; puede aparecer secreción, posteriormente erosión y, finalmente, ulceración del pezón [12, 13, 114, 115].

Algunas pacientes pueden presentar masas palpables al examen físico, en cuyos casos la enfermedad de Paget se relaciona con un carcinoma invasivo y con metástasis a ganglios linfáticos, mientras que aquellas en las que no se palpan masas por lo general no tienen neoplasia subyacente o bien, cursan con un carcinoma ductal *in situ* de base [114]. En la figura 17 se observa el aspecto de la lesión en una paciente con enfermedad de Paget.



Figura 17. Lesión en el pezón en una paciente con enfermedad de Paget. Fotografía de Lily Chu, National Naval Medical Center Bethesda.

Por otra parte, aunque poco frecuente, la enfermedad de Paget puede afectar otros órganos, denominándose enfermedad de Paget extramamaria, y las áreas afectadas con mayor frecuencia son la genital y la perianal [117].

Diagnóstico

El diagnóstico se realiza con base en las manifestaciones clínicas, los hallazgos de la mamografía y el estudio histopatológico de la lesión.

■ Imaginología

La mamografía puede demostrar microcalcificaciones subyacentes debajo del pezón o de distribución difusa; además, se observa engrosamiento del pezón, de la areola y de la piel, así como retracción del pezón y distorsión de la arquitectura. Si existe un tumor subyacente, se pueden ver lesiones sospechosas de éste [118, 119].

Dado que hasta en el 50% de las pacientes la mamografía puede ser normal, se recomienda que el estudio se complemente con ultrasonografía, en especial si la paciente presenta una lesión característica [118].

■ Histopatología

El diagnóstico inicial se realiza mediante citología exfoliativa o raspado de la secreción del pezón, donde se observan las células típicas de Paget; sin embargo, la confirmación histológica es fundamental a través de una biopsia profunda de pezón que incluya la areola, ya que ésta permite identificar si la enfermedad de Paget se relaciona con un carcinoma *in situ* o con un carcinoma invasivo [114, 115].

Histológicamente, la enfermedad de Paget semeja un eczema, una psoriasis o una dermatitis, en cuyo caso, si la paciente no tiene una masa palpable ni alteraciones mamográficas asociadas, contribuirá a un retraso en el diagnóstico [115]. En el análisis microscópico se aprecian células de citoplasma amplio y claro, a veces eosinófilo o con vacuolas; el núcleo se caracteriza por ser hiper cromático [114]. Las células neoplásicas se disponen en el epitelio escamoso, ya sea de forma aislada, en pequeños nidos o en agrupación en perdigón [114]; se pueden ubicar en la capa basal y rara vez invaden la dermis [120] (ver figura 18).

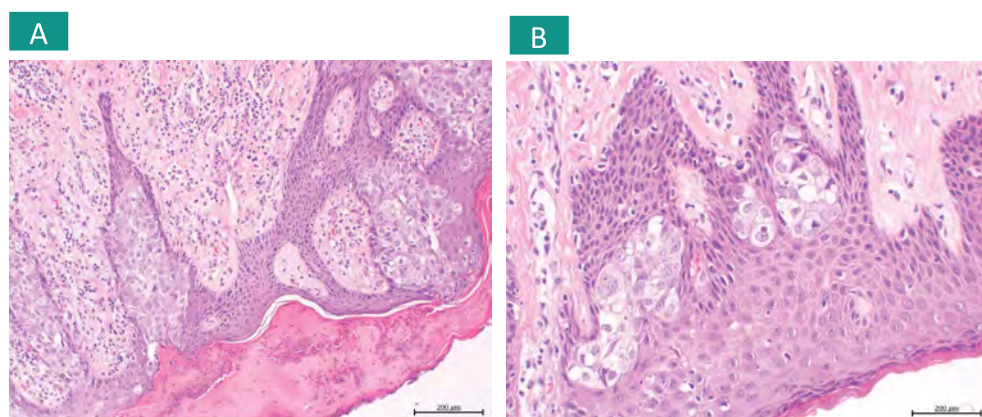


Figura 18. Corte histológico de enfermedad de Paget de una paciente en la cual se diagnosticó un pequeño foco de carcinoma ductal invasivo subyacente. **A.** Se observan células que demuestran pleomorfismo severo infiltrando la epidermis. Sobre la epidermis hay una capa de material fibrinoso e inflamatorio que correlaciona clínicamente con el eczema, la inflamación y el enrojecimiento del pezón. Hematoxilina-eosina, 100x. **B.** Se observan células con pleomorfismo severo; se aprecian células de citoplasma amplio y claro, algunas con vacuolas; en otras células se evidencia un núcleo hiper cromático. Hematoxilina-eosina, 200x. Jackson Memorial Hospital, University of Miami, Department of Pathology. Miami, Estados Unidos.

Cuando la enfermedad de Paget se relaciona con un carcinoma invasivo, se observan múltiples focos neoplásicos; además, puede tener menor expresión de receptores de estrógeno y de receptores de progesterona, y mayor expresión de HER2 [114]. Por su parte, cuando se asocia con un carcinoma ductal *in situ*, la lesión por lo general es multifocal, por lo que se recomienda la evaluación histológica de toda la mama y no solo del sitio de la lesión [115].

Tratamiento

Aunque la mastectomía fue el tratamiento estándar por muchos años, en la actualidad se prefieren las terapias conservadoras seguidas por radioterapia cuando la lesión es unifocal. También se ha utilizado radioterapia sin intervención quirúrgica para el tratamiento de lesiones confinadas al pezón y sin carcinoma *in situ* o carcinoma invasivo subyacente [114, 121].

En caso que la enfermedad de Paget coexista con una lesión invasora subyacente, el esquema terapéutico se apoya en los protocolos establecidos de acuerdo con el tipo de neoplasia, los factores pronósticos respectivos, el tamaño de la lesión y si ésta es unifocal o multifocal [114, 115].

Conclusiones

En las últimas décadas, la incidencia de los carcinomas *in situ* de la mama ha aumentado [11, 27] debido a las mejoras tecnológicas de la mamografía, más conciencia de los médicos al solicitarla y más motivación por parte de las mujeres para acudir rápidamente a consulta o a los programas de tamizaje. Es por ello, que el personal médico debe tener claro el comportamiento clínico de los carcinomas *in situ* de la mama, su evolución y su tratamiento.

Las diferencias biológicas entre el carcinoma ductal *in situ* y el carcinoma lobulillar *in situ* son la base para que su tratamiento no sea igual. Es así, como el carcinoma ductal *in situ* se considera una lesión precursora del carcinoma ductal invasivo, mientras que el carcinoma lobulillar *in situ* es un factor de riesgo y como tal, puede progresar a un carcinoma invasivo, ya sea ductal o lobular [9]. Por ello, en la mayoría de las pacientes con carcinoma lobulillar *in situ* la terapia consiste únicamente en observación clínica y mamográfica, mientras que las pacientes con carcinoma ductal *in situ* requieren de tratamientos, bien sea conservadores o agresivos, según las características clínicas y biológicas, y el índice pronóstico de Van Nuys, el cual se debe aplicar en las instituciones hospitalarias se rigen por éste.

Para el carcinoma ductal *in situ*, cada día se implementan más los tratamientos conservadores, a causa de las mejoras en la mamografía, el desarrollo de indicadores pronósticos precisos y el estudio adecuado de las márgenes [17]. No obstante, las indicaciones de la mastectomía están ampliamente discutidas y en ocasiones es el mejor tratamiento si se desea disminuir la probabilidad de desenlaces adversos, entre ellos, las recaídas. En cuanto al seguimiento, se recomiendan los controles clínicos y mamográficos periódicos, así como la quimioprevención con tamoxifeno, un medicamento antiestrogénico, en las pacientes con expresión de receptores hormonales [68, 111].

Debido a la posibilidad de quimioprevención con tamoxifeno, en toda paciente con carcinoma ductal o lobulillar *in situ* es obligatorio el estudio de receptores hormonales en los cortes histológicos [50, 51, 75]; así mismo, es importante el análisis de la expresión de HER2, que por su actividad oncogénica puede afectar el pronóstico de la enfermedad [49]. Es por ello, que se deben tener presentes las recomendaciones para el procesamiento de los tejidos y la interpretación de los resultados [49-51], ya que de un análisis adecuado depende la posibilidad de quimioprevención y de disminución del riesgo de recaídas.

Finalmente, aunque poco frecuente, la enfermedad de Paget no es más que una manifestación clínica del carcinoma ductal *in situ* y en ocasiones de un carcinoma invasivo [114], por lo que la identificación de las pacientes con base en las características de la lesión y los hallazgos imaginológicos, permitirá realizar los estudios para confirmar el diagnóstico [118] y, posteriormente, establecer el esquema terapéutico más adecuado.

En conclusión, los carcinomas *in situ*, en sus variedades ductal y lobulillar, debido a su alto potencial oncogénico para evolucionar a un carcinoma invasivo, requieren el tratamiento más adecuado según las características biológicas, clínicas, histopatológicas y pronósticas y, por sus repercusiones, la decisión se debe tomar con la paciente, la cual debe ser informada previamente sobre los beneficios y los eventos adversos relacionados con los tratamientos disponibles.

Bibliografía

1. **Koss LG, Melamed MR, editors.** Koss' diagnostic cytology and its histopathologic bases (ed 5). United States: Lippincott Williams & Wilkins; 2006.
2. **Bombonati A, Sgroi DC.** The molecular pathology of breast cancer progression. *J Pathol* 2011; 223: 307-317.
3. **Reya T, Morrison SJ, Clarke MF, Weissman IL.** Stem cells, cancer, and cancer stem cells. *Nature* 2001; 414: 105-111.
4. **Villadsen R, Fridriksdottir AJ, Ronnov-Jessen L, Gudjonsson T, Rank F, LaBarge MA, et al.** Evidence for a stem cell hierarchy in the adult human breast. *J Cell Biol* 2007; 177: 87-101.
5. **Gudjonsson T, Villadsen R, Nielsen HL, Ronnov-Jessen L, Bissell MJ, Petersen OW.** Isolation, immortalization, and characterization of a human breast epithelial cell line with stem cell properties. *Genes Dev* 2002; 16: 693-706.
6. **Dontu G, Al-Hajj M, Abdallah WM, Clarke MF, Wicha MS.** Stem cells in normal breast development and breast cancer. *Cell Prolif* 2003; 36 Suppl 1: 59-72.
7. **Brown JP, Pinder SE.** Ductal carcinoma *in situ*: current morphological and molecular subtypes. *Diagnostic Histopathology* 2012; 18: 112-118.
8. **Glover JA, Bannon FJ, Hughes CM, Cantwell MM, Comber H, Gavin A, et al.** Increased diagnosis and detection rates of carcinoma *in situ* of the breast. *Breast Cancer Res Treat* 2012; 133: 779-784.
9. **Barnes NL, Ooi JL, Yarnold JR, Bundred NJ.** Ductal carcinoma *in situ* of the breast. *BMJ* 2012; 344: e797.
10. **Skinner KA, Silverstein MJ.** The management of ductal carcinoma *in situ* of the breast. *Endocr Relat Cancer* 2001; 8: 33-45.
11. **Silverstein MJ, Woo C.** Carcinoma ductal *in situ*: controversias diagnósticas y terapéuticas. In: Bland KI, Copeland III E, eds. *La mama Manejo multidisciplinario de las enfermedades benignas y malignas* (ed 3). Buenos Aires: Editorial Médica Panamericana; 2007: 1029-1062.
12. **Aguilar-Bernier M, de Troya-Martín M, Blázquez-Sánchez N, García-Rodrigo I, Maañón C, Blanco-Eguren G.** Enfermedad de Paget de la mama: análisis descriptivo de cinco pacientes. *Piel* 2008; 23: 400-404.
13. **Haagensen CD.** Enfermedades de la mama. Buenos Aires: Editorial Médica Panamericana; 1987.
14. **Burstein HJ, Polyak K, Wong JS, Lester SC, Kaelin CM.** Ductal carcinoma *in situ* of the breast. *N Engl J Med* 2004; 350: 1430-1441.
15. **Wiechmann L, Kuerer HM.** The molecular journey from ductal carcinoma *in situ* to invasive breast cancer. *Cancer* 2008; 112: 2130-2142.
16. **Balleine RL, Webster LR, Davis S, Salisbury EL, Palazzo JP, Schwartz GF, et al.** Molecular grading of ductal carcinoma *in situ* of the breast. *Clin Cancer Res* 2008; 14: 8244-8252.
17. **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: 197-204.
18. **Hwang ES, DeVries S, Chew KL, Moore DH, 2nd, Kerlikowske K, Thor A, et al.** Patterns of chromosomal alterations in breast ductal carcinoma *in situ*. *Clin Cancer Res* 2004; 10: 5160-5167.
19. **Buerger H, Otterbach F, Simon R, Poremba C, Diallo R, Decker T, et al.** Comparative genomic hybridization of ductal carcinoma *in situ* of the breast-evidence of multiple genetic pathways. *J Pathol* 1999; 187: 396-402.
20. **Claus EB, Stowe M, Carter D.** Breast carcinoma *in situ*: risk factors and screening patterns. *J Natl Cancer Inst* 2001; 93: 1811-1817.
21. **Kerlikowske K, Barclay J, Grady D, Sickles EA, Ernster V.** Comparison of risk factors for ductal carcinoma *in situ* and invasive breast cancer. *J Natl Cancer Inst* 1997; 89: 76-82.
22. **Claus EB, Stowe M, Carter D.** Family history of breast and ovarian cancer and the risk of breast carcinoma *in situ*. *Breast Cancer Res Treat* 2003; 78: 7-15.
23. **Beral V.** Breast cancer and hormone-replacement therapy in the Million Women Study. *Lancet* 2003; 362: 419-427.
24. **Chlebowski RT, Hendrix SL, Langer RD, Stefanick ML, Gass M, Lane D, et al.** Influence of estrogen plus progestin on breast cancer and mammography in healthy postmenopausal women: the Women's Health Initiative Randomized Trial. *JAMA* 2003; 289: 3243-3253.

25. **Menes TS, Kerlikowske K, Jaffer S, Seger D, Migliorini DL.** Rates of atypical ductal hyperplasia have declined with less use of postmenopausal hormone treatment: findings from the Breast Cancer Surveillance Consortium. *Cancer Epidemiol Biomarkers Prev* 2009; 18: 2822-2828.
26. **Virnig BA, Tuttle TM, Shamiyan T, Kane RL.** Ductal carcinoma *in situ* of the breast: a systematic review of incidence, treatment, and outcomes. *J Natl Cancer Inst* 2010; 102: 170-178.
27. **Hindle WH.** *In situ* breast carcinoma: diagnosis and treatment. *Clin Obstet Gynecol* 2002; 45: 774-777.
28. **Goto M, Yuen S, Akazawa K, Nishida K, Konishi E, Kajihara M, et al.** The role of breast MR imaging in pre-operative determination of invasive disease for ductal carcinoma *in situ* diagnosed by needle biopsy. *Eur Radiol* 2012; 22: 1255-1264.
29. **Kneeshaw PJ, Lowry M, Manton D, Hubbard A, Drew PJ, Turnbull LW.** Differentiation of benign from malignant breast disease associated with screening detected microcalcifications using dynamic contrast enhanced magnetic resonance imaging. *Breast* 2006; 15: 29-38.
30. **Kropcho LC, Steen ST, Chung AP, Sim MS, Kirsch DL, Giuliano AE.** Preoperative breast MRI in the surgical treatment of ductal carcinoma *in situ*. *Breast J* 2012; 18: 151-156.
31. **Vanderwalde LH, Dang CM, Bresee C, Phillips EH.** Discordance between pathologic and radiologic tumor size on breast MRI may contribute to increased re-excision rates. *Am Surg* 2011; 77: 1361-1363.
32. **Virnig BA, Shamiyan T, Tuttle TM, Kane RL, Wilt TJ.** Diagnosis and management of ductal carcinoma *in situ* (DCIS). *Evid Rep Technol Assess (Full Rep)* 2009: 1-549.
33. **Olarte G.** Guías de manejo de tumores mamaros. *Revista Colombiana de Obstetricia y Ginecología* 1999; 48: 3-40.
34. **McNelis J, Wise L.** Carcinoma *in situ*. *Clin Obstet Gynecol* 1994; 37: 988-992.
35. **Lourenco AP, Mainiero MB, Lazarus E, Giri D, Schepps B.** Stereotactic breast biopsy: comparison of histologic underestimation rates with 11- and 9-gauge vacuum-assisted breast biopsy. *AJR Am J Roentgenol* 2007; 189: W275-279.
36. **Brennan ME, Turner RM, Ciatto S, Marinovich ML, French JR, Macaskill P, et al.** Ductal carcinoma *in situ* at core-needle biopsy: meta-analysis of underestimation and predictors of invasive breast cancer. *Radiology* 2011; 260: 119-128.
37. **Marchant DJ.** *Breast Disease*. Philadelphia: Saunders Company; 1997.
38. **Lester SC, Bose S, Chen YY, 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: 15-25.
39. **Jaffer S, Bleiweiss JJ.** Histologic classification of ductal carcinoma *in situ*. *Microsc Res Tech* 2002; 59: 92-101.
40. **Badruddoja M.** Ductal carcinoma *in situ* of the breast: a surgical perspective. *Int J Surg Oncol* 2012; 2012: 761364.
41. **Fisher ER, Leeming R, Anderson S, Redmond C, Fisher B.** Conservative management of intraductal carcinoma (DCIS) of the breast. Collaborating NSABP investigators. *J Surg Oncol* 1991; 47: 139-147.
42. **Sakorafas GH, Farley DR, Peros G.** Recent advances and current controversies in the management of DCIS of the breast. *Cancer Treat Rev* 2008; 34: 483-497.
43. **Silverstein MJ, Barth A, Waisman JR, Colburn WJ, Gierson ED, Gamagami P.** Predicting local recurrence in patients with intraductal breast carcinoma (DCIS). *Proc Am Soc Clin Oncol* 1995; 14: 117.
44. **Silverstein MJ, Lagios MD, Groshen S, Waisman JR, Lewinsky BS, Martino S, et al.** The influence of margin width on local control of ductal carcinoma *in situ* of the breast. *N Engl J Med* 1999; 340: 1455-1461.
45. **de Deus Moura R, Wludarski SC, Carvalho FM, Bacchi CE.** Immunohistochemistry applied to the differential diagnosis between ductal and lobular carcinoma of the breast. *Appl Immunohistochem Mol Morphol* 2012.
46. **Gupta S, Deka L, Gupta R, Pant L, Singh S.** Molecular phenotypes of ductal carcinoma-in-situ and invasive ductal carcinoma: a comparative study. *Indian J Pathol Microbiol* 2012; 55: 43-46.
47. **Arrechea-Irigoyen MA, Vicente-García F, Córdoba-Iruriagoitia A, Ibañez-Beroiz B, Santamaría-Martínez M, Guillén-Grima F.** Subtipos moleculares del cáncer de mama: implicaciones pronósticas y características clínicas e inmunohistoquímicas. *Anales Sis San Navarra* 2011; 34: 219-233.
48. **Steinman S, Wang J, Bourne P, Yang Q, Tang P.** Expression of cytokeratin markers, ER-alpha, PR, HER-2/neu, and EGFR in pure ductal carcinoma *in situ* (DCIS) and DCIS with co-existing invasive ductal carcinoma (IDC) of the breast. *Ann Clin Lab Sci* 2007; 37: 127-134.
49. **Wolff AC, Hammond ME, Schwartz JN, Hagerty KL, Allred DC, Cote RJ, et al.** American Society of Clinical Oncology/College of American Pathologists guideline recommendations for human epidermal growth factor receptor 2 testing in breast cancer. *J Clin Oncol* 2007; 25: 118-145.
50. **Yu J, Monaco SE, Onisko A, Bhargava R, Dabbs DJ, Cieply KM, et al.** A validation study of quantum dot multispectral imaging to evaluate hormone receptor status in ductal carcinoma *in situ* of the breast. *Hum Pathol* 2012.
51. **Gown AM.** Current issues in ER and HER2 testing by IHC in breast cancer. *Mod Pathol* 2008; 21 Suppl 2: S8-S15.

52. Fisher ER. Pathobiological considerations relating to the treatment of intraductal carcinoma (ductal carcinoma *in situ*) of the breast. *CA Cancer J Clin* 1997; 47: 52-64.
53. Fonseca R, Hartmann LC, Petersen IA, Donohue JH, Crotty TB, Givold JJ. Ductal carcinoma *in situ* of the breast. *Ann Intern Med* 1997; 127: 1013-1022.
54. van de Vijver MJ. Biological variables and prognosis of DCIS. *Breast* 2005; 14: 509-519.
55. Quinn CM, Ostrowski JL. Cytological and architectural heterogeneity in ductal carcinoma *in situ* of the breast. *J Clin Pathol* 1997; 50: 596-599.
56. Hetelekidis S, Schnitt SJ, Morrow M, Harris JR. Management of ductal carcinoma *in situ*. *CA Cancer J Clin* 1995; 45: 244-253.
57. Hughes KS, Lee AK, Rolfs A. Controversies in the treatment of ductal carcinoma *in situ*. *Surg Clin North Am* 1996; 76: 243-265.
58. 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: 370-378.
59. Silverstein MJ. Ductal carcinoma *in situ* of the breast: controversial issues. *Oncologist* 1998; 3: 94-103.
60. 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: 1154-1157.
61. Silverstein MJ, Lagios MD, Craig PH, Waisman JR, Lewinsky BS, Colburn WJ, et al. A prognostic index for ductal carcinoma *in situ* of the breast. *Cancer* 1996; 77: 2267-2274.
62. Silverstein MJ, Barth A, Poller DN, Gierson ED, Colburn WJ, Waisman JR, et al. Ten-year results comparing mastectomy to excision and radiation therapy for ductal carcinoma *in situ* of the breast. *Eur J Cancer* 1995; 31A: 1425-1427.
63. Silverstein MJ. The University of Southern California/Van Nuys prognostic index for ductal carcinoma *in situ* of the breast. *Am J Surg* 2003; 186: 337-343.
64. Goldstein NS, Vicini FA, Kestin LL, Thomas M. Differences in the pathologic features of ductal carcinoma *in situ* of the breast based on patient age. *Cancer* 2000; 88: 2553-2560.
65. Fisher ER, Dignam J, Tan-Chiu E, Costantino J, Fisher B, Paik S, et al. Pathologic findings from the National Surgical Adjuvant Breast Project (NSABP) eight-year update of Protocol B-17: intraductal carcinoma. *Cancer* 1999; 86: 429-438.
66. Hortobagyi GN, Buzdar AU. Current status of adjuvant systemic therapy for primary breast cancer: progress and controversy. *CA Cancer J Clin* 1995; 45: 199-226.
67. Sigal-Zafrani B, Lewis JS, Clough KB, Vincent-Salomon A, Fourquet A, Meunier M, et al. Histological margin assessment for breast ductal carcinoma *in situ*: precision and implications. *Mod Pathol* 2004; 17: 81-88.
68. 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; 362: 95-102.
69. Julien JP, Bijker N, Fentiman IS, Peterse JL, Delledonne V, Rouanet P, et al. Radiotherapy in breast-conserving treatment for ductal carcinoma *in situ*: first results of the EORTC randomised phase III trial 10853. EORTC Breast Cancer Cooperative Group and EORTC Radiotherapy Group. *Lancet* 2000; 355: 528-533.
70. Bass SS, Dauway E, Mahatme A, Ku NN, Berman C, Reintgen D, et al. Lymphatic mapping with sentinel lymph node biopsy in patients with breast cancers <1 centimeter (T1A-T1B). *Am Surg* 1999; 65: 857-861; discussion 861-852.
71. Intra M, Veronesi P, Mazzaro G, Galimberti V, Luini A, Sacchini V, et al. Axillary sentinel lymph node biopsy in patients with pure ductal carcinoma *in situ* of the breast. *Arch Surg* 2003; 138: 309-313.
72. Perry F, Figueredo C, Ossa C, Guzmán L, Castillo J, Ángel J, et al. Ganglio centinela en cáncer de mama: experiencia 2000-2010 en el Instituto Nacional de Cancerología de Colombia. *Rev Col Cancerología* 2012; 16: 234-239.
73. van Deurzen CH, Hobbelenk MG, van Hillegersberg R, van Diest PJ. Is there an indication for sentinel node biopsy in patients with ductal carcinoma *in situ* of the breast? A review. *Eur J Cancer* 2007; 43: 993-1001.
74. 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: 315-319.
75. Fisher B, Costantino JP, Wickerham DL, Cecchini RS, Cronin WM, Robidoux A, et al. Tamoxifen for the prevention of breast cancer: current status of the National Surgical Adjuvant Breast and Bowel Project P-1 study. *J Natl Cancer Inst* 2005; 97: 1652-1662.
76. Kerin MJ, McAnena OJ, O'Malley VP, Grimes H, Given HF. CA15-3: its relationship to clinical stage and progression to metastatic disease in breast cancer. *Br J Surg* 1989; 76: 838-839.
77. O'Hanlon DM, Kerin MJ, Kent PJ, Skehill R, Maher D, Grimes H, et al. A prospective evaluation of CA15-3 in stage I carcinoma of the breast. *J Am Coll Surg* 1995; 180: 210-212.
78. Chevinsky AH. CEA in tumors of other than colorectal origin. *Semin Surg Oncol* 1991; 7: 162-166.
79. Hayes DF, Zurawski VR, Jr., Kufe DW. Comparison of circulating CA15-3 and carcinoembryonic antigen levels in patients with breast cancer. *J Clin Oncol* 1986;

- 4: 1542-1550.
80. **Barak V, Carlin D, Sulkes A, Treves A, Biran S.** CA15-3 serum levels in breast cancer and other malignancies--correlation with clinical course. *Isr J Med Sci* 1988; 24: 623-627.
 81. **Lee JS, Park S, Park JM, Cho JH, Kim SI, Park BW.** Elevated levels of preoperative CA 15-3 and CEA serum levels have independently poor prognostic significance in breast cancer. *Ann Oncol* 2012.
 82. **Ichihara S, Aoyama H.** Intraductal carcinoma of the breast associated with high levels of circulating tumor-associated antigens (CA 15-3 and NCC-ST-439). *Cancer* 1994; 73: 2181-2185.
 83. **Haagensen CD, Lane N, Lattes R, Bodian C.** Lobular neoplasia (so-called lobular carcinoma *in situ*) of the breast. *Cancer* 1978; 42: 737-769.
 84. **Lakhani SR, Audretsch W, Cleton-Jensen AM, Cutuli B, Ellis I, Eusebi V, et al.** The management of lobular carcinoma *in situ* (LCIS). Is LCIS the same as ductal carcinoma *in situ* (DCIS)? *Eur J Cancer* 2006; 42: 2205-2211.
 85. **Page DL, Kidd TE, Jr., Dupont WD, Simpson JF, Rogers LW.** Lobular neoplasia of the breast: higher risk for subsequent invasive cancer predicted by more extensive disease. *Hum Pathol* 1991; 22: 1232-1239.
 86. **Schwartz GF.** Biología y conducta terapéutica del carcinoma lobulillar *in situ* de la mama. In: Bland KI, Copeland III E, eds. *La mama Manejo multidisciplinario de las enfermedades benignas y malignas* (ed 3). Buenos Aires: Editorial Médica Panamericana; 2007: 1029-1062.
 87. **Rosen PP, Kosloff C, Lieberman PH, Adair F, Braun DW, Jr.** Lobular carcinoma *in situ* of the breast. Detailed analysis of 99 patients with average follow-up of 24 years. *Am J Surg Pathol* 1978; 2: 225-251.
 88. **Rosen PP, Senie R, Schottenfeld D, Ashikari R.** Non-invasive breast carcinoma: frequency of unsuspected invasion and implications for treatment. *Ann Surg* 1979; 189: 377-382.
 89. **Sapino A, Frigerio A, Peterse JL, Arisio R, Coluccia C, Bussolati G.** Mammographically detected *in situ* lobular carcinomas of the breast. *Virchows Arch* 2000; 436: 421-430.
 90. **Buchanan CL, Flynn LW, Murray MP, Darvishian F, Cranor ML, Fey JV, et al.** Is pleomorphic lobular carcinoma really a distinct clinical entity? *J Surg Oncol* 2008; 98: 314-317.
 91. **Lu YJ, Osin P, Lakhani SR, Di Palma S, Gusterson BA, Shipley JM.** Comparative genomic hybridization analysis of lobular carcinoma *in situ* and atypical lobular hyperplasia and potential roles for gains and losses of genetic material in breast neoplasia. *Cancer Res* 1998; 58: 4721-4727.
 92. **Reis-Filho JS, Lakhani SR.** The diagnosis and management of pre-invasive breast disease: genetic alterations in pre-invasive lesions. *Breast Cancer Res* 2003; 5: 313-319.
 93. **Anderson BO, Calhoun KE, Rosen EL.** Evolving concepts in the management of lobular neoplasia. *J Natl Compr Canc Netw* 2006; 4: 511-522.
 94. **Sung JS, Malak SF, Bajaj P, Alis R, Dershaw DD, Morris EA.** Screening breast MR imaging in women with a history of lobular carcinoma *in situ*. *Radiology* 2011; 261: 414-420.
 95. **Hanby AM, Hughes TA.** *In situ* and invasive lobular neoplasia of the breast. *Histopathology* 2008; 52: 58-66.
 96. **Jacobs TW, Pliss N, Kouria G, Schnitt SJ.** Carcinomas *in situ* of the breast with indeterminate features: role of E-cadherin staining in categorization. *Am J Surg Pathol* 2001; 25: 229-236.
 97. **Gao F, Carter G, Tseng G, Chivukula M.** Clinical importance of histologic grading of lobular carcinoma *in situ* in breast core needle biopsy specimens: current issues and controversies. *Am J Clin Pathol* 2010; 133: 767-771.
 98. **Newman W.** Lobular carcinoma of the female breast. Report of 73 cases. *Ann Surg* 1966; 164: 305-314.
 99. **DiCostanzo D, Rosen PP, Gareen I, Franklin S, Lesser M.** Prognosis in infiltrating lobular carcinoma. An analysis of "classical" and variant tumors. *Am J Surg Pathol* 1990; 14: 12-23.
 100. **Mohsin SK, O'Connell P, Allred DC, Libby AL.** Biomarker profile and genetic abnormalities in lobular carcinoma *in situ*. *Breast Cancer Res Treat* 2005; 90: 249-256.
 101. **Tavassoli FA, Devilee P, editors.** 43 World health organization. Classification of tumors. Pathology and genetics of tumors of the breast and female genital organs. Tumors of the breast Lyon: IARC; 2003.
 102. **Simpson PT, Gale T, Fulford LG, Reis-Filho JS, Lakhani SR.** The diagnosis and management of pre-invasive breast disease: pathology of atypical lobular hyperplasia and lobular carcinoma *in situ*. *Breast Cancer Res* 2003; 5: 258-262.
 103. **Middleton LP, Palacios DM, Bryant BR, Krebs P, Otis CN, Merino MJ.** Pleomorphic lobular carcinoma: morphology, immunohistochemistry, and molecular analysis. *Am J Surg Pathol* 2000; 24: 1650-1656.
 104. **Sneige N, Wang J, Baker BA, Krishnamurthy S, Middleton LP.** Clinical, histopathologic, and biologic features of pleomorphic lobular (ductal-lobular) carcinoma *in situ* of the breast: a report of 24 cases. *Mod Pathol* 2002; 15: 1044-1050.
 105. **Chivukula M, Haynik DM, Brufsky A, Carter G, Dabbs DJ.** Pleomorphic lobular carcinoma *in situ* (PLCIS) on breast core needle biopsies: clinical significance and immunoprofile. *Am J Surg Pathol* 2008; 32: 1721-1726.
 106. **National Comprehensive Cancer Network.** National Comprehensive Cancer Network (NCCN) guidelines. 2012. www.nccn.org Consultado el 15 de mayo de 2012.
 107. **Levi F, Randimbison L, Te VC, La Vecchia C.** Invasive

- breast cancer following ductal and lobular carcinoma *in situ* of the breast. *Int J Cancer* 2005; 116: 820-823.
108. Chuba PJ, Hamre MR, Yap J, Severson RK, Lucas D, Shamsa F, et al. Bilateral risk for subsequent breast cancer after lobular carcinoma-in-situ: analysis of surveillance, epidemiology, and end results data. *J Clin Oncol* 2005; 23: 5534-5541.
 109. Cangiarella J, Guth A, Axelrod D, Darvishian F, Singh B, Simsir A, et al. Is surgical excision necessary for the management of atypical lobular hyperplasia and lobular carcinoma *in situ* diagnosed on core needle biopsy?: a report of 38 cases and review of the literature. *Arch Pathol Lab Med* 2008; 132: 979-983.
 110. Ghofrani M, Tapia B, Tavassoli FA. Discrepancies in the diagnosis of intraductal proliferative lesions of the breast and its management implications: results of a multinational survey. *Virchows Arch* 2006; 449: 609-616.
 111. Fisher B, Costantino JP, Wickerham DL, Redmond CK, Kavanah M, Cronin WM, et al. Tamoxifen for prevention of breast cancer: report of the National Surgical Adjuvant Breast and Bowel Project P-1 Study. *J Natl Cancer Inst* 1998; 90: 1371-1388.
 112. 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.
 113. Saslow D, Boetes C, Burke W, Harms S, Leach MO, Lehman CD, et al. American Cancer Society guidelines for breast screening with MRI as an adjunct to mammography. *CA Cancer J Clin* 2007; 57: 75-89.
 114. Zheng S, Song QK, Zhao L, Huang R, Sun L, Li J, et al. Characteristics of mammary Paget's disease in China: a national-wide multicenter retrospective study during 1999-2008. *Asian Pac J Cancer Prev* 2012; 13: 1887-1893.
 115. Sakorafas GH, Blanchard DK, Sarr MG, Farley DR. Paget's disease of the breast: a clinical perspective. *Langenbecks Arch Surg* 2001; 386: 444-450.
 116. Nance FC, DeLoach DH, Welsh RA, Becker WF. Paget's disease of the breast. *Ann Surg* 1970; 171: 864-874.
 117. Polanco D, Manzanedo I, Bouayadi L, Núñez G, Tartas A. Enfermedad de Paget perianal. *Rev Chilena de Cirugía* 2010; 62: 623-626.
 118. Ikeda DM, Helvie MA, Frank TS, Chapel KL, Anderson IT. Paget disease of the nipple: radiologic-pathologic correlation. *Radiology* 1993; 189: 89-94.
 119. Sawyer RH, Asbury DL. Mammographic appearances in Paget's disease of the breast. *Clin Radiol* 1994; 49: 185-188.
 120. Duan X, Sneige N, Gullett AE, Prieto VG, Resetskova E, Andino LM, et al. Invasive paget disease of the breast: clinicopathologic study of an underrecognized entity in the breast. *Am J Surg Pathol* 2012; 36: 1353-1358.
 121. Fourquet A, Campana F, Vielh P, Schlienger P, Jullien D, Vilcoq JR. Paget's disease of the nipple without detectable breast tumor: conservative management with radiation therapy. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 1987; 13: 1463-1465.



Pato de carolina hembra, *Aix sponsa*
La Ceja, Antioquia
Alejandro Campuzano Zuluaga