

ANATOMÍA PATOLÓGICA DEL CARCINOMA DUCTAL *IN SITU*

El diagnóstico del carcinoma ductal *in situ* (CDIS) generalmente se realiza con la tinción histológica habitual de hematoxilina y eosina y únicamente en casos seleccionados se recurre a las técnicas de inmunohistoquímica para diferenciarlas de otras lesiones ⁽¹⁾.

El CDIS es generalmente una lesión subclínica, por ende, es muy importante la intervención de la imagenología tanto en su detección, como en el estudio de las biopsias y resecciones.

El diagnóstico histopatológico y la realización de pruebas complementarias con interés diagnóstico, pronóstico y predictivo son altamente susceptibles de la fase pre-analítica siendo irreversible y, por tanto, fundamental el proceso de fijación de la muestra, en el cual toma parte todo el equipo multidisciplinario.

TOMA DE LA MUESTRA Y PROCESAMIENTO DE MATERIAL OBTENIDO POR BIOPSIA POR PUNCIÓN CON AGUJA GRUESA (BAG)

Consideraciones para la interpretación del CDIS en la BAG

Las microcalcificaciones son el hallazgo radiológico más relacionado (83 %) con el diagnóstico de CDIS. Sin embargo, el 24 % de los CDIS diagnosticados en BAG podrían presentar un compromiso invasivo cuando la lesión es extirpada en su totalidad ^(2,3). De tal

manera, que es de suma importancia considerar algunos parámetros que pueden condicionar las posibilidades de sub-diagnóstico.

En la evaluación de la alteración imagenológica para establecer la estrategia de la toma de la muestra, se debe precisar el tipo de lesión (microcalcificaciones, distorsión del patrón, aumento de densidad, etc.) y la extensión, que le permitirán al imagenólogo establecer tipo de aguja a utilizar y calibre, así como el porcentaje de lesión obtenida en la BAG y el número de focos a estudiar por biopsia, lo cual debe ser de conocimiento del patólogo.

Tomando en cuenta estos parámetros, el patólogo podrá constatar si en el material recibido para estudio se encuentra la alteración imagenológica que motivó la toma de muestra y establecer así, la representatividad de esta. Correlacionando los hallazgos histológicos con la categorización por imágenes (BI-RADS[®]) el patólogo podrá establecer la **concordancia** entre estos dos aspectos (el hallazgo histológico y el grado de sospecha imagenológica).

Conocer el calibre de la aguja va a permitir calificar la suficiencia de cada cilindro de tejido individualmente, teniendo en cuenta que a mayor grosor de la aguja (8-9-11G) las características arquitecturales podrán evaluarse de mejor manera, siempre y cuando la lesión esté contenida en la muestra. Se debe tener en cuenta

en la interpretación de este tipo de material si se trata de BAG con una aguja de corte o de BAG con aguja de corte asistida por vacío, ya que la representatividad de la muestra que se puede lograr entre estos métodos de biopsia es muy distinta y en cuanto a lo que respecta a las BAG con aguja de corte asistidas por vacío, en aquellas lesiones ≤ 2 cm, es posible lograr la eliminación total de la imagen, pudiendo en casos de CDIS, llegarse a un diagnóstico concluyente y disminuir o evitar la posibilidad de sub-diagnóstico ⁽²⁾.

En tal sentido, se hacen las siguientes recomendaciones:

1. Se recomienda realizar la toma de la biopsia por el método de imagen que fue detectada la lesión asistiéndose del ultrasonido o estereotaxia. Entendiéndose que en el contexto del CDIS las IRM pueden tener con relación el estudio de extensión de la lesión y no necesariamente en el abordaje, dado que las microcalcificaciones son el hallazgo imagenológico más frecuentemente observado con relación al CDIS.
2. Hacer confirmación radiológica de la presencia de microcalcificaciones en los cilindros de tejido y enviarlos identificados al laboratorio de Anatomía Patológica.
3. Garantizar la fijación inmediata de los cilindros de tejido. Teniendo en cuenta la necesidad de control radiológico del material, se sugiere: colocar los cilindros en recipiente con formol buffer al 10 % al momento de la toma de biopsia, mientras se disponen para el control radiológico y luego devolverlos al envase contenedor de manera inmediata para continuar fijándose.
4. El tiempo de entrega de los cilindros al laboratorio de Anatomía Patológica no debe superar en ninguna circunstancia las 48 h después de la toma de la muestra, con la finalidad de no exceder el tiempo de fijación ideal para procesamiento (el cual no debe ser mayor a 72 h) ⁽⁴⁾.
5. Se recomienda colocar los cilindros de tejido de manera ordenada en el cassette de inclusión y posteriormente en el bloque de parafina, sin superposición, de tal manera que se puedan evaluar microscópicamente en toda su extensión.
6. Para el estudio histológico del material se recomienda tomar en cuenta el calibre de la aguja y el método de toma de biopsia utilizado. Se sugiere realizar un mínimo inicial de 4 cortes histológicos por bloque de parafina (2 cortes por lámina histológica) y considerar cortes histológicos adicionales de acuerdo al calibre y a los hallazgos observados.
7. Tener en cuenta que con frecuencia el imagenólogo selecciona por separado los cilindros con presencia de microcalcificaciones de aquellos sin microcalcificaciones, los cuales conviene (los de las microcalcificaciones) procesar por separado y prestar especial atención en su valoración microscópica, dado que estos son los que con mayor probabilidad contendrán la lesión objeto de estudio.
8. Se llama la atención al uso con precaución de términos diagnósticos como: carcinoma papilar "*in situ*", carcinoma papilar encapsulado, papiloma intraductal con CDIS o papiloma intraductal con hiperplasia ductal atípica (HDA), por ser diagnósticos complejos que ameritan el estudio histológico de la lesión completa para su adecuada categorización. Se sugiere usar diagnósticos de "compatibilidad" o usar términos descriptivos como "lesión papilar con atipias" acompañado de nota explicativa en el informe histopatológico con sugerencia de extirpación de la lesión con margen sano para su adecuado estudio histopatológico y conclusión diagnóstica en la pieza quirúrgica ⁽⁵⁾.

De acuerdo con lo expuesto, con la finalidad de lograr adecuada correlación entre la imagen y los hallazgos histopatológicos, el médico

intervencionista debe ofrecer la siguiente información para la evaluación de la BAG:

- Datos de identificación y contacto del paciente, así como del médico tratante
- Tipo de lesión imagenológica
 - Microcalcificaciones
 - Distorsión de patrón
 - Asimetría de densidad
 - Nódulo
- Método de abordaje por imágenes US
 - Estereotaxia
- Tipo de aguja Corte
 - Corte y vacío
- Calibre de la aguja: (8 - 9 - 11- 12 - 14 - 16 G)
- Extensión de la alteración
- Porcentaje de muestra obtenida
- Biopsias previas o adicionales

INMUNOHISTOQUÍMICA

Hay dos tipos de inmunohistoquímica (IHQ), la diagnóstica y la pronóstica/predictiva, descritas a continuación.

IHQ diagnóstica. Se plantea en las siguientes condiciones:

1. Cuando existe duda si existe o no invasión estromal. Se pueden emplear marcadores de células mioepiteliales/basales (p63, CK5/6, calponina, CD10, p120, miosina de músculo liso, actina de músculo liso) o de membrana basal (laminina, colágeno IV). Se recomienda utilizar un panel de al menos dos anticuerpos ⁽⁶⁾.
2. Los marcadores mioepiteliales/basales son de utilidad para precisar la proporción de áreas neoplásicas atípicas e hiperplásicas en lesiones no invasivas ^(7,8).
3. Cuando existe duda si la neoplasia es lobulillar o ductal, se utiliza la E-Caderina, frecuentemente ausente en las neoplasias lobulillares ^(8,9). También 34βE12, CK8, p120, catenina y β-catenina producen resultados consistentes.

4. Para confirmar una enfermedad de Paget del pezón, las células son positivas a CK7, HER2 y GATA3 ⁽¹⁾.

IHQ pronóstica/predictiva

1. En CDIS solo se justifica la determinación de la expresión de receptores hormonales: estrógeno y progesterona, ante la posibilidad de terapia adyuvante hormonal, a título preventivo, para reducir el riesgo de recurrencia local ^(1,2,10). Se debe reportar el porcentaje de células positivas y la intensidad del marcaje nuclear.
2. La utilidad de la determinación de HER2 y Ki-67 como factores pronósticos y/o predictivos en el CDIS aún está en estudio ⁽¹¹⁾. Estos marcadores podrían utilizarse a discreción del equipo multidisciplinario, representando el HER2 para el CDIS un posible indicador de recurrencia local, a considerar su uso en los casos de CDIS de alto grado ⁽¹²⁻¹⁴⁾.
3. El uso de otros marcadores debe quedar para casos de pacientes incluidos en protocolos de estudios controlados ⁽¹⁵⁻¹⁷⁾.
4. En aquellos casos de BAG en los que se observe CDIS asociado a densa esclerosis periductal acompañada de abundante componente inflamatorio periductal, que pudieran advertir al patólogo la presencia de respuesta estromal a un posible componente invasor no presente en el material de la BAG (signos indirectos de microinvación), sobre la base de la correlación de los hallazgos morfológicos observados junto con el grado de sospecha imagenológica y el tamaño imagenológico de la lesión, se podría recomendar en una nota explicativa en el informe histopatológico, realizar el estudio de inmunohistoquímica una vez obtenida la pieza quirúrgica, con la finalidad de seleccionar el mejor material para el estudio de inmunohistoquímica (seleccionar la lesión de mayor grado o invasiva si se da el caso).
5. La inclusión de marcadores adicionales con carácter imprescindible en el panel de

inmunohistoquímica para el CDIS (tal y como son actualmente los receptores de estrógeno y progesterona) dependerá de los avances médicos en la creación de nuevas moléculas y terapias *target* que justifiquen el beneficio de ejercer clasificaciones adicionales u ofrecer información de biomarcadores adicionales por beneficios a las pacientes que sean comprobables.

TEST GENÓMICOS

Existe el test *12-gene molecular expression assay (Oncotype Breast DCIS Score®)* supuesto a determinar cualquier riesgo de recurrencia local individualizado para el CDIS, receptores hormonales positivos (estrógeno y progesterona) tratado con cirugía preservadora^(18,19), el cual posee mejor predicción cuando se utiliza en conjunto con factores clínico-patológicos, que cuando se usan estos últimos solos. El test todavía está en etapa de validación y ha sido propuesto con la finalidad de establecer, sobre la base de estos parámetros (moleculares y clínico-patológicos), el beneficio absoluto de la radioterapia en pacientes con CDIS, principalmente en el grupo de bajo riesgo, dado que pudiera omitírsele la radioterapia⁽²⁰⁾.

Para este estudio se recomienda:

1. Que sea el patólogo el especialista que escoja el material para remitirse a estudio y que especificado en una orden por parte del médico tratante su intención de realizar este tipo de test.
2. Que el patólogo escoja adecuadamente el bloque de parafina individual con la mayor cantidad y superficie del CDIS de grado más alto (dado que pudiera asociarse con alto riesgo), morfológicamente coherente con el diagnóstico presentado.
3. Debe tenerse en cuenta que en ocasiones el material de la BAG es el que contiene la mayor cantidad de CDIS o que tiene menos defectos por fijación/procesamiento. Por tal razón,

debe considerarse idóneo que el patólogo que va a seleccionar el material para este test, tenga acceso tanto al material de BAG como al de la pieza quirúrgica.

GANGLIO CENTINELA (GC)

Ante la indicación de estudio del GC por parte del equipo multidisciplinario en paciente con diagnóstico de CDIS, se recomienda para su procesamiento:

1. Evaluación microscópica intraoperatoria tradicional (raspronta, impronta, corte congelado), cuyos métodos a escoger son discreción del patólogo.
2. Se desestima el uso de la IHQ intraoperatoria (citoqueratinas) para el estudio del GC.
3. Otras técnicas en el escenario intraoperatorio tales como el análisis mediante amplificación de ácido nucleico de un solo paso (OSNA) existen en otros países y no son de uso universal. Su utilización dependerá de la disponibilidad y experiencia del centro.
4. Ante un GC positivo en el contexto del diagnóstico de CDIS, se recomienda insistir en el muestreo exhaustivo de la pieza quirúrgica durante el manejo definitivo del espécimen de mastectomía (parcial o total).

MÁRGENES QUIRÚRGICOS

Se define como tal a la distancia que se mide entre las células neoplásicas y el borde de resección de la pieza extirpada.

Las tasas de recurrencia local asociadas al CDIS se han relacionado con factores como: edad, forma de presentación de la lesión, tipo histológico, presencia o no de necrosis y distancia en los márgenes⁽²¹⁻²⁵⁾.

Los márgenes de resección tienen que ver de manera directa con el tipo de intervención practicada (mastectomía vs., cirugía preservadora), decisión para la cual debe considerarse como elementos básicos: la edad del paciente, el grado histológico, el tamaño y extensión de

la lesión ⁽²⁶⁾.

Aunque el tratamiento conservador de la mama como método es cada vez más común, la medida de los márgenes continúa siendo controversial. Se ha sugerido mayoritariamente que en especímenes de cirugía conservadora con CDIS de la mama que recibirán tratamiento con radioterapia, márgenes mayores o iguales a 0,2 cm reducen de manera significativa (hasta en un 50 %) la recurrencia local ⁽²⁷⁻³³⁾.

Por tanto, se sugiere:

1. Considerar margen adecuado a aquel de 0,2 cm, tomando en cuenta la cancerización de lobulillos como extensión de la neoplasia, siempre y cuando la lesión imagenológica esté completamente contenida en la pieza quirúrgica y la paciente tenga indicado recibir tratamiento radiante.
2. Márgenes mayores a 0,2 cm podrían considerarse ideales, aún en el marco del uso de terapia radiante.
3. Ante la posibilidad de incluirse por protocolos específicos a pacientes con CDIS de riesgo bajo dentro del grupo susceptible de no recibir radioterapia ⁽²⁰⁾, se recomienda considerar márgenes adecuados $\geq 0,2$ cm, pudiendo ser ideales márgenes mayores (1 cm), siempre y cuando la lesión imagenológica esté completamente contenida en la pieza quirúrgica.
4. En lo que respecta al control radiológico de la pieza en el estudio intraoperatorio, se puede recomendar lograr márgenes $> 0,2$ cm, tomando como distancia la medida desde las microcalcificaciones más cercanas al borde de resección quirúrgica ⁽³⁴⁾.
5. Dado que la NL/CLIS no se considera lesión precursora de enfermedad invasiva ⁽¹⁾ y siendo cónsonos con los sistemas de estadiaje internacionales ^(35,36), el diagnóstico de NL/CLIS no supone necesidad de ampliación de márgenes.

CONSULTA INTRAOPERATORIA

La indicación de la consulta al patólogo durante la intervención quirúrgica queda limitada exclusivamente a los escenarios siguientes:

1. Estudio del GC cuando está indicado tratándose de CDIS.
2. Estudio y manejo de márgenes quirúrgicos en cirugía preservadora para lo cual resulta **indispensable** el manejo radio-patológico de la pieza quirúrgica, incluyéndose de manera ideal al radiólogo y al patólogo en dicho manejo.
3. De no contarse con la posibilidad de realizar control radiológico de la pieza quirúrgica se desestima la consulta intraoperatoria para el reporte de márgenes, quedando dicha consulta limitada a la exploración macroscópica del espécimen quirúrgico y al posible reporte de lesiones macroscópicas adicionales encontradas en la exploración. Tal limitación debe reportarse en el informe anatomopatológico.
4. Se considera la comunicación cercana entre el imagenólogo, el cirujano y el patólogo el ideal a cumplir para garantizar el manejo exitoso intra y per-operatorio en la paciente con diagnóstico de CDIS.

MANEJO DE PIEZA QUIRÚRGICA

1. La referencia de los márgenes es obligatoria y debe ser realizada por parte del cirujano antes de desprender la pieza del lecho quirúrgico.
2. La orientación de la pieza quirúrgica por parte del patólogo con guía en las referencias ofrecidas por el cirujano es el primer paso a seguir en el manejo de la pieza quirúrgica, seguido de la toma de las medidas del espécimen quirúrgico intacto.
3. Se recomienda la utilización de tintas para evaluar los márgenes en el microscopio, razón por la cual es ideal que lo realice directamente el patólogo una vez confirmadas las referencias hechas por el cirujano.

4. El control radiológico resulta **indispensable** para el manejo de cualquier espécimen con diagnóstico de CDIS. Se debe hacer en mamógrafo digital sin compresión del espécimen.
5. En dicho control radiológico se debe buscar la concordancia con la imagen y que la totalidad de la lesión esté incluida en el espécimen quirúrgico.
6. Para el control radiológico de la pieza se recomienda realizar dos (2) proyecciones iniciales del fragmento con la intención de establecer el eje de corte del espécimen quirúrgico de acuerdo con el margen más cercano. Seguido de la realización de cortes seriados macroscópicos o lonjas que deberán ser nuevamente exploradas por imágenes con la intención de señalar con agujas las áreas susceptibles de toma de muestra para estudio histológico y así poder evaluar con certeza el estado de los márgenes y las áreas de lesión.
7. El fragmento correspondiente a la ampliación de margen adicional supone el control radiológico del mismo, para determinar la relación de las microcalcificaciones o la imagen patológica con el margen verdadero.
8. El manejo y control radiológico de la pieza quirúrgica debe hacerse de manera ideal por el médico radiólogo y el patólogo en conjunto. Durante el control radiológico de la pieza, idealmente, el patólogo deberá rebanar el espécimen quirúrgico y orientar las lonjas obtenidas, realizándoles un segundo control radiológico para señalar con agujas las microcalcificaciones, con la finalidad de identificar con certeza las áreas susceptibles de muestreo.
9. Sin embargo, de hacerse dicho control imagenológico de la pieza quirúrgica solo por el radiólogo o el cirujano, sin la asistencia de patólogo en el momento, se recomienda hacer únicamente dos (2) proyecciones sin rebanar el espécimen quirúrgico, dado que tal material **debe llegar intacto a las manos del patólogo**. Las imágenes que resulten de dicho control deben entregarse al patólogo para su uso en el manejo de la pieza. Tal control será contributorio solo si se orienta adecuadamente el espécimen quirúrgico y se reconocen y señalan los bordes de resección durante el control radiológico de la pieza.
10. Para el manejo macroscópico de las piezas quirúrgicas se recomienda realizar cortes seriados del material, muestreo adecuado y mapeo ^(34,37) con la finalidad de poder establecer el tamaño de la lesión, extensión y descartar la posibilidad de enfermedad infiltrante.
11. Se hace énfasis en el hecho de que métodos de marcaje, como el arpón (aguja de Kopans), son marcas que sirven de guía fundamentalmente al cirujano y no necesariamente al patólogo en la identificación de la lesión ya que el arpón debe ser retirado del espécimen quirúrgico para poder rebanar la pieza.
12. Respecto a la asistencia del control radiológico de piezas quirúrgicas de mastectomía total por CDIS o con CDIS asociado con la finalidad de apoyar el manejo macroscópico de estos especímenes quirúrgicos, no se encontró consenso entre el grupo de patólogos (2 patólogos a favor 22 % y 7 no a favor 78 %). Para lo cual se ofrece la siguiente recomendación: en aquellos centros en los que se pueda asistir el manejo macroscópico de la pieza de mastectomía total con imágenes, se sugiere hacerlo en el momento de la extirpación de la pieza (en un escenario peroperatorio) para evitar alteraciones del espécimen y no impactar en su manejo macroscópico, ni en su fijación.
13. Siempre se debe contemplar el estudio del pezón al hacer el manejo del espécimen, cuando la pieza quirúrgica interesa el complejo areola-pezón.
14. En biopsias de pezón en los que se pretenda

investigar la presencia de enfermedad de Paget del pezón, se recomienda que la biopsia interese no solo la lesión, sino también la profundidad de la dermis y parte de piel sana, con la finalidad de lograr una mejor evaluación del fragmento de biopsia.

FACTORES PRE-ANALÍTICOS DE INTERÉS

Se reconoce la importancia de los factores pre-analíticos por su impacto en el diagnóstico y en los estudios complementarios adicionales como IHQ y estudios moleculares, siendo de ellos la fijación un proceso irreversible y factor determinante en la obtención de resultados. Para ello se recomienda el uso de formalina diluida al 10 % y tamponada con fosfato a pH neutro. La cantidad de formol debe ser proporcional al tamaño de la muestra y es recomendable usar una proporción de uno en diez (1:10), siendo 1 para la muestra y 10 para la cantidad de formol.

Tomándose en cuenta la velocidad de penetrancia del formol a los tejidos, se considera **sub-óptimo** la inmersión del espécimen quirúrgico en formol, sin rebanar, dado que esto no evitará la autólisis por isquemia de la lesión que generalmente se encuentra en el centro del espécimen quirúrgico. Se recomiendan realizar secciones tan delgadas como el material lo permita no mayores a 1 cm. El tiempo óptimo de fijación de los tejidos debe estar comprendido entre un mínimo de 6 h y un máximo de 72 h (6-72 h) para poder proceder al procesamiento histológico de rutina ^(2,38-40).

DATOS A CONSIGNAR EN LA ORDEN DE SOLICITUD PARA ESTUDIO HISTOPATOLÓGICO DE PIEZA QUIRÚRGICA

- Datos de identificación y contacto del paciente, como del médico tratante:

Paciente

- Nombre y apellido

- Número de cédula de identidad
- Edad y fecha de nacimiento
- Números telefónicos
- Dirección de correo electrónico

Médico tratante

- Nombre y apellido
- Número telefónico
- Dirección de correo electrónico
- Datos necesarios para manejo del espécimen quirúrgico:
 - Tipo de intervención.
 - Material remitido.
 - Diagnóstico.
 - Lateralidad y localización de la lesión.
 - Referencias quirúrgicas.
 - Antecedentes pertinentes.
 - Tratamientos recibidos.
 - Especificación de marcajes presentes en la pieza quirúrgica.

REPORTE ANATOMOPATOLÓGICO Informe histopatológico

Debe contener:

1. La descripción macroscópica del espécimen quirúrgico. Reportar la presencia de marcas como el arpón (aguja de Kopans), semillas radioactivas, carbón, clips metálicos.
2. El resultado de la consulta intraoperatoria debe incluirse en el informe histopatológico.
3. El diagnóstico con la terminología sugerida: carcinoma ductal *in situ*, seguido de su clasificación por grado (alto, intermedio o bajo), según las recomendaciones de la última edición de la OMS ⁽¹⁾.
4. Patrón arquitectural, presencia de necrosis si la hay y el grado nuclear.
5. El tamaño de la neoplasia en toda pieza de resección quirúrgica, para lo cual se recomienda: utilizar herramientas sugeridas en el apartado de manejo de pieza quirúrgica, hacer correlación con la imagen de la lesión

previa a la cirugía e incluir en la medida la cancerización de lobulillos por considerarse extensión de la neoplasia.

6. La relación de la neoplasia con las microcalcificaciones.
7. La asociación con enfermedad de Paget del pezón (de haberla).
8. El estado de los márgenes: para lo cual se recomienda apoyarse en las recomendaciones acotadas en el apartado de consulta intraoperatoria y manejo de pieza quirúrgica. De ser márgenes negativos, se debe reportar: la medida del margen más cercano. De tener algún borde de resección positivo: especificar el o los bordes de resección comprometidos y si el compromiso es focal, parcial o extenso.
9. Si se trata de un informe por muestra de BAG: se recomienda reportar adicionalmente el tamaño mayor de la lesión medida en los cilindros de tejido (medido en la lámina histológica) y el porcentaje de lesión observado en la muestra, con la finalidad de ofrecer una aproximación de la representatividad de la muestra respecto a la lesión imagenológica, así como la posibilidad de considerar la muestra elegible para estudios adicionales complementarios como inmunohistoquímica y/o estudios genéticos.
10. Las limitaciones que impidieron lograr el reporte de los puntos antes sugeridos si los hubiere.

RESPECTO A LA NL/CLIS

Considerando que:

- Se le reconoce la ausencia de patrones mamográficos específicos.
- Resulta conflictiva en la literatura su biología en las variantes morfológicas que se le describen y por tanto, su significancia clínica, principalmente en lo que respecta a la indicación clínico/terapéutica en el escenario del diagnóstico de esta identidad como un hallazgo en una BAG.

1.

- De acuerdo con la última edición de la clasificación TNM y la AJCC el CLIS ya no es estadiado como Tis. El CLIS pleomórfico ya no está incluido en la clasificación pTis^(35,36).
- El término “carcinoma” puede tener implicaciones psicológicas en la paciente.

Se sugiere:

El uso del término “**Neoplasia Lobulillar**”, seguido del patrón histológico según es recomendado por la última edición de la OMS⁽¹⁾ y colocándose entre paréntesis el nombre tradicional con la finalidad de ir introduciendo el término de “neoplasia” en esta entidad y no causar confusión entre los especialistas que reciben el informe anatomopatológico. Ejemplo:

- Neoplasia lobulillar clásica (carcinoma lobulillar “*in situ*” clásico).
- Neoplasia lobulillar pleomórfica (carcinoma lobulillar “*in situ*” pleomórfico).
- Neoplasia lobulillar florida (carcinoma lobulillar “*in situ*” florido).

INFORME CITOLÓGICO

1. No recomendamos usar los términos CDIS, NL/CLIS en este tipo de informe. Se sugiere hacer descripción de los hallazgos y valerse de notas pertinentes en el informe que sirvan de orientación clínica.
2. No recomendamos usar la técnica de Punción Aspiración con Aguja Fina (PAAF) en el estudio de lesiones imagenológicas cuyo hallazgo sea microcalcificaciones, distorsión de patrón o asimetría de densidad.

REFERENCIAS

1. WHO classification of tumours. Breast tumours. 5ª edición, EE.UU: IARC; 2019.
2. Acosta-Freites V, Contreras A, Ravelo R, Marín CE, Pérez-Fuentes J, Longobardi I, et al. Carcinoma ductal *in situ* de la mama. Primeros 100 casos CECLINES. Rev Venez Oncol. 2010;22(2):88-93.
3. Acosta-Marín V, Acosta-Freites V, Ramírez AK, Pérez-

- Fuentes J, Marín C, Contreras R, et al. Utilidad del estudio del ganglio centinela en carcinoma ductal *in situ* diagnosticado mediante biopsia con sistema de corte por vacío. *Rev Senol Patol Mamar*. 2017;30(1):15-20.
4. Allison KH, Hammond EH, Dowsett M, McKernin SE, Carey LA, Fitzgibbons PL, et al. Estrogen and Progesterone Receptor Testing in Breast Cancer: ASCO/CAP Guideline Update. *J Clin Oncol*. 2020;38(12):1346-1366.
 5. Pérez-Fuentes JA, Marín CE, Ramírez AK, Acosta-Freites V, Acosta-Marín V, Ruíz AC, et al. Papillary breast lesions diagnosed by percutaneous needle biopsy: Management approach. *Ecancelmedscience*. doi10.3332/ecancer.2019.902. eCollection 2019.
 6. Masood S. Is it ductal carcinoma *in situ* with microinvasion or “Ductogenesis”? The role of myoepithelial cell markers. *Breast J*. 2020;26(6):1138-1147.
 7. Lee AH. Use of immunohistochemistry in the diagnosis of problematic breast lesions. *J Clin Pathol*. 2013;66(6):471-477.
 8. Bonacho T, Rodrigues F, Liberal J. Immunohistochemistry for diagnosis and prognosis of breast cancer: A review. *Biotech Histochem*. 2020;95(2):71-91.
 9. Wen HY, Brogi E. Lobular carcinoma *in situ*. *Surg Pathol Clin*. 2018;11(1):123-145.
 10. Villanueva H, Grimm S, Dhamne S, Rajapakshe K, Visbal A, Davis CM, et al. The emerging roles of steroid hormone receptors in ductal carcinoma *in situ* (DCIS) of the breast. *J Mammary Gland Biol Neoplasia*. 2018;23(4):237-248.
 11. Miligy IM, Toss MS, Gorringer KL, Lee AHS, Ellis IO, Green AR, et al. The clinical and biological significance of HER2 over-expression in breast ductal carcinoma *in situ*: A large study from a single institution. *Br J Cancer*. 2019;120(11):1075-1082.
 12. O’Keefe TJ, Blair SL, Hosseini A, Harismendy O, Wallace AM. HER2-Overexpressing ductal carcinoma *in situ* associated with increased risk of ipsilateral invasive recurrence, receptor discordance with recurrence. *Cancer Prev Res (Phila)*. 2020;13(9):761-772.
 13. Lewis GD, Haque W, Farach A, Hatch SS, Butler EB, Niravath PA, et al. The impact of HER2-directed targeted therapy on HER2-positive DCIS of the breast. *Rep Pract Oncol Radiother*. 2021;26(2):179-187.
 14. Thorat MA, Levey PM, Jones JL, Pinder SE, Bundred NJ, Fentiman IS, et al. Prognostic and Predictive value of HER2 expression in ductal carcinoma *in situ*: Results from the UK/ANZ DCIS randomized trial. *Clin Cancer Res*. 2021. doi: 10.1158/1078-0432.CCR-21-1239
 15. Sanati S. Morphologic and molecular features of breast ductal carcinoma *in situ*. *Am J Pathol*. 2019;189(5):946-955.
 16. Ubago JM, Blanco LZ, Shen T, Siziopikou KP. The PD-1/PD-L1 Axis in HER2+ Ductal Carcinoma *In Situ* (DCIS) of the breast. *Am J Clin Pathol*. 2019;152(2):169-176.
 17. Lee CM, Chung IY, Park Y, Yun KW, Jo HG, Park HJ, et al. The impact of androgen receptor and histone deacetylase 1 expression on the prognosis of ductal carcinoma *in situ*. *J Breast Cancer*. 2020;23(6):610-621.
 18. Rakovitch E, Parpia S, Koch A, Grimard L, Soliman H, Stevens C, et al. DUCHESS: An evaluation of the ductal carcinoma *in situ* score for decisions on radiotherapy in patients with low/intermediate-risk DCIS. *Breast Cancer Res Treat*. 2021;188(1):133-139.
 19. Manders JB, Kuerer HM, Smith BD, McCluskey C, Farrar WB, Frazier TG, et al. Study investigators and study participants. Clinical Utility of the 12-Gene DCIS Score Assay: Impact on Radiotherapy recommendations for patients with ductal carcinoma *in situ*. *Ann Surg Oncol*. 2017;24(3):660-668.
 20. Burstein HJ, Curigliano G, Thürlimann B, Weber WP, Poortmans P, Regan MM, et al. Customizing local and systemic therapies for women with early breast cancer: The St Gallen International Consensus Guidelines for treatment of early breast cancer 2021. *Ann Oncol*. 2021;32:1216-1235.
 21. Vicini FA, Shaitelman S, Wilkinson JB, Shah C, Ye H, Kestin LL, et al. Long-term impact of young age at diagnosis on treatment outcome and patterns of failure in patients with ductal carcinoma *in situ* treated with breast-conserving therapy. *Breast J*. 2013;19(4):365-373.
 22. Wilkinson JB, Vicini FA, Shah C, Shaitelman S, Jawad MS, Ye H, et al. Twenty-year outcomes after breast-conserving surgery and definitive radiotherapy for mammographically detected ductal carcinoma *in situ*. *Ann Surg Oncol*. 2012;19(12):3785-3791.
 23. Rodrigues N, Carter D, Dillon D, Parisot N, Choi DH, Haffty BC. Correlation of clinical and pathologic features with outcome in patients with ductal carcinoma *in situ* of the breast treated with breast-conserving surgery and radiotherapy. *Int J Radiat Oncol Biol*

- Phys. 2002;54(5):1331-1335.
24. Eusebi V, Feudale E, Foschini MP, Micheli A, Conti A, Riva C, et al. Long-term follow-up of *in situ* carcinoma of the breast. *Semin Diagn Pathol*. 1994;11(3):223-235.
 25. Donker M, Litiere S, Werutsky G, Julien JP, Fentiman IS, Agresti R, et al. Breast-conserving treatment with or without radiotherapy in ductal carcinoma *in situ*: 15-year recurrence rates and outcome after a recurrence, from the EORTC 10853 randomized phase III trial. *J Clin Oncol*. 2013;31(32):4054-4059.
 26. Smith GL, Smith BD, Haffty BG. Rationalization and regionalization of treatment for ductal carcinoma *in situ* of the breast. *Int J Radiat Oncol Biol Phys*. 2006;65(5):1397-1403.
 27. Hughes LL, Wang M, Page DL, Gray R, Solin LJ, Davidson NE, et al. Local excision alone without irradiation for ductal carcinoma *in situ* of the breast: A trial of the Eastern Cooperative Oncology Group. *J Clin Oncol*. 2009;27(32):5319-5324.
 28. Motwani SB, Goyal S, Moran MS, Chhabra A, Haffty BG. Ductal carcinoma *in situ* treated with breast-conserving surgery and radiotherapy: A comparison with ECOG study 5194. *Cancer*. 2011;117(6):1156-1162.
 29. Wang SY, Chu H, Shamliyan T, Jalal H, Kuntz KM, Kane RL, et al. Network meta-analysis of margin threshold for women with ductal carcinoma *in situ*. *J Natl Cancer Inst*. 2012;104(7):507-516.
 30. Dunne C, Burke JP, Morrow M, Kell MR. Effect of margin status on local recurrence after breast conservation and radiation therapy for ductal carcinoma *in situ*. *J Clin Oncol*. 2009;27(10):1615-1620.
 31. Early Breast Cancer Trialists' Collaborative Group, Correa C, McGale P, Taylor C, Wang Y, Clarke M, et al. Overview of the randomized trials of radiotherapy in ductal carcinoma *in situ* of the breast. *J Natl Cancer Inst Monogr*. 2010;2010(41):162-177.
 32. Wapnir IL, Dignam JJ, Fisher B, Mamounas EP, Anderson SJ, Julian TB, et al. Long-term outcomes of invasive ipsilateral breast tumor recurrences after lumpectomy in NSABP B-17 and B-24 randomized clinical trials for DCIS. *J Natl Cancer Inst*. 2011;103(6):478-488.
 33. Omlin A, Amichetti M, Azria D, Cole BF, Fournier P, Poortmans P, et al. Boost radiotherapy in young women with ductal carcinoma *in situ*: A multicentre, retrospective study of the Rare Cancer Network. *Lancet Oncol*. 2006;7(8):652-656.
 34. Kuerer HM, Smith BD, Chavez-MacGregor M, Albarracin C, Barcenas CH, Santiago L, et al. DCIS margins and breast conservation: MD Anderson Cancer Center Multidisciplinary Practice Guidelines and Outcomes. *J Cancer*. 2017; 8(14):2653-2662.
 35. Brierly JD, Gospodarowicz MK, Wittekind C. TMN classification of malignant tumors. 8ª edición. Oxford (UK): Wiley Blackwell; 2017.
 36. Amin MB, Edge S, Greene F, Byrd DR, Brookland RK, Washington MK, et al. AJCC cancer staging manual. 8ª edición. New York (NY): Springer; 2017.
 37. Fitzgibbons PL, Bose S, Chen YY, Connolly JL, de Baca ME, Edgerton M, et al. Protocol for the examination of specimens from patients with ductal carcinoma *in situ* (DCIS) of the Breast. College of American Pathologists (CAP). 2018. [Internet]. Disponible en: URL: <https://documents.cap.org/protocols/cp-breast-dcis-resection-19-4301.pdf>. Consultado 18-08-21.
 38. Wolff AC, Hammond EH, Allison KH, Harvey BE, Mangu PB, Bartlett JM, et al. American Society of Clinical Oncology/College of American Pathologists. Human Epidermal Growth Factor Receptor 2 Testing in Breast Cancer: American Society of Clinical Oncology/College of American Pathologists Clinical Practice Guideline Focused Update. *J Clin Oncol*. 2018;36(20):2105-2122.
 39. Wolff AC, Hammond EH, Hicks DG, Dowsett M, McShane LM, Allison KH, et al. American Society of Clinical Oncology/College of American Pathologists Clinical Practice Guideline Update Recommendations for Human Epidermal Growth Factor Receptor 2 Testing in Breast Cancer. *J Clin Oncol*. 2013;31:3997-4014.
 40. Engel KB, Moore HM. Effects of pre-analytical variables on the detection of proteins by immunohistochemistry in formalin-fixed, paraffin-embedded tissue. *Arch Pathol Lab Med*. 2011;135:537-543.