

## TERAPIA SISTÉMICA EN EL CARCINOMA DUCTAL *IN SITU*

### INTRODUCCIÓN

La proliferación de células tumorales del sistema ducto lobular sin penetrar la membrana basal define al carcinoma ductal *in situ* (CDIS). Representa entre el 20 % y 25 % de todos los carcinomas mamarios diagnosticados <sup>(1)</sup>. Precursor de aproximadamente el 50 % del cáncer de mama invasivo (CI) <sup>(2)</sup>. Si estamos tratando una proporción superior a esta cifra pudiéramos estar indicando terapias a pacientes que quizá no se benefician significativamente.

Esta enfermedad varía desde el tipo indolente al CDIS de alto riesgo y su historia natural tiene muchas interrogantes, siendo que la tasa de recaída a 10 años es variable según los diversos procedimientos terapéuticos: mastectomía 1,9 %, cirugía preservadora seguida de radioterapia (RT) 8,8 % y cirugía preservadora 15,4 % <sup>(3)</sup>.

En cuanto a patogenia no sabemos si la evolución a carcinoma invasor según modelo independiente (a partir de 2 líneas independientes), “cuello de botella” (hay varias clonas, pero solo una de ellas llega a ser invasiva), y el modelo de invasión multiclonal (múltiples clonas salen del ducto e invaden el tejido circulante) tendría algún impacto en el pronóstico y tratamiento del CDIS <sup>(4)</sup>.

En 3 415 pacientes con CDIS, los subtipos triple negativo y HER2 positivo mostraron en

análisis multivariado, tasas de supervivencia significativamente inferiores comparadas con los grupos de receptor hormonal positivo y HER2 negativo <sup>(5)</sup>.

Aunque el espectro genómico del CDIS todavía está sujeto a diversas investigaciones, se ha encontrado una gran proporción de mutaciones relacionadas como: PIK3CA (55 %), TP53 (30 %) y GATA3 (45 %) <sup>(6)</sup>.

Utilizando PAM50 para evaluar los subtipos intrínsecos del CDIS se encuentra que las características moleculares que diferencian CDIS de cáncer invasivo (CI) representan evidencia de que el microambiente está comprometido. Las firmas específicas de los subtipos pudieran predecir la capacidad de invasión <sup>(7)</sup>.

En las guías internacionales no se han incluido las plataformas multigénicas para CDIS <sup>(8)</sup>.

El tratamiento local convencional sería la mastectomía, cirugía preservadora con RT asociada o no a terapia endocrina adyuvante. Aproximadamente el 40 % pueden transformarse en carcinoma invasor si no indicamos alguna terapia <sup>(9)</sup>.

La RT disminuye el riesgo de recaída ipsilateral después de cirugía preservadora pero no impacta el riesgo de mortalidad <sup>(10)</sup>.

El tratamiento sistémico con hormonoterapia reduce el riesgo de recurrencia ipsilateral; con RT después de cirugía preservadora mejora

significativamente la eficacia comparado con terapia endocrina sola. No hay disminución en la tasa de mortalidad <sup>(11)</sup>.

## A. HORMONOTERAPIA

### A.1. TAMOXIFEN

Las lesiones proliferativas epiteliales de la mama incluyen hiperplasia ductal atípica, hiperplasia lobulillar atípica y carcinoma lobulillar *in situ* (CLIS), es por ello que la consideración de tratamiento del CLIS se encuentre dentro del manejo de la reducción de riesgo del cáncer de mama y no, en el tratamiento específico de esta neoplasia, de acuerdo a las guías del *National Comprehensive Cancer Network (NCCN)*, por considerarse una patología no maligna <sup>(8,12)</sup>; de hecho, en la serie de Wong y col., consistente de 19 462 mujeres de la base de datos del *SEER*, las pacientes con CLIS tuvieron una incidencia acumulada de cáncer de mama del 11,3 % a los 10 años y de 19,8 % a los 20 años <sup>(13)</sup>.

El CDIS se encuentra en un paso intermedio, en algunos casos, entre la hiperplasia ductal atípica y el carcinoma infiltrante, razón por la cual desde finales de los años 90 y mediados de 2000, ha sido motivo de evaluación en numerosos estudios para precisar la importancia del tratamiento hormonal, luego de la cirugía preservadora y RT.

El estudio de prevención NSABP P-1 (*The Breast Cancer Prevention Trial - National Surgical Adjuvant Breast and Bowel Project*), actualizado con 7 años de seguimiento, mostró que el uso de tamoxifen (TMX) presentó una reducción del 42 %, en la aparición de cáncer de mama infiltrante o invasivo en las pacientes con CLIS o hiperplasia atípica <sup>(14)</sup>. De igual manera, el estudio UK/ANZ DCIS (Reino Unido, Australia y Nueva Zelanda), reportó el efecto benéfico de la RT luego de cirugía preservadora, así como también la reducción en el riesgo de enfermedad invasiva contralateral o ipsilateral al agregar TMX a las pacientes con CDIS <sup>(15)</sup>. El análisis

combinado de los estudios NSABP B17 y B24 evidenció, una vez más, el beneficio de agregar RT y TMX en las pacientes con CDIS tratadas con cirugía preservadora <sup>(16)</sup>. El meta análisis de los estudios B-24 y UK/ANZ CDIS con 3 375 pacientes, confirmó también el beneficio de TMX al reducir de manera significativa el riesgo de recidiva ipsilateral (razón de riesgo/HR: 0,75) o contralateral (razón de riesgo/HR: 0,50) del CDIS y un menor riesgo sin significancia estadística, de carcinoma infiltrante ipsilateral (razón de riesgo/HR: 0,79) y de recaída contralateral (riesgo relativo 0,57) <sup>(17)</sup>. Ninguno de estos estudios ha demostrado un beneficio en la supervivencia global (SG).

La cirugía como procedimiento único, ha demostrado que las pacientes sometidas a mastectomía tenían una supervivencia mayor que las tratadas con cirugía preservadora, sin embargo, se ha considerado al tratamiento preservador seguido de adyuvancia (radioterapia ± hormonoterapia) de acuerdo con el riesgo de la paciente, como la opción más utilizada. La evaluación retrospectiva publicada en 2019 por Mantami y col., en 3 121 pacientes con carcinoma *in situ* (CDIS ± microinvasión), evidenció lo inusual de la recurrencia locoregional tras mastectomía, excepto en mujeres menores de 50 años y, particularmente por debajo de 40 <sup>(18)</sup>. La reducción significativa en el riesgo de recaídas observado con TMX en caso de receptores hormonales (RH) positivos, no ha sido evidente en pacientes con CDIS y RH negativo <sup>(19)</sup> y no hay evaluaciones que confirmen el uso de TMX luego de mastectomía bilateral.

El estándar de tratamiento con TMX es la dosis de 20 mg diario durante 5 años, en general bien tolerada, aunque no está exenta de efectos secundarios que pudieran ocasionar falla en la adherencia a la hormonoterapia o su suspensión. Son bien conocidos los efectos adversos tales como el aumento en la frecuencia de fenómenos trombo-embólicos y alteraciones uterinas

ocasionadas por su efecto agonista estrogénico (hiperplasia endometrial, pólipos y tumores endometriales), así como también, su efecto antagonista estrogénico que induce la aparición de “calorones”, “vaporones”, alteraciones menstruales, sangramiento genital y disfunción sexual <sup>(20,21)</sup>; esto ha motivado la investigación en estudios fase II con biomarcadores, que han expresado resultados favorables utilizando dosis baja <sup>(22-24)</sup>. En un estudio de observación en pacientes con CDIS, tratadas con cirugía preservadora seguida de RT y/o TMX 10 mg diario o 20 mg semanal por 5 años, fueron controladas por, al menos, 5 años para evaluar la incidencia de recaídas ipsilaterales. De las 1 091 mujeres incluidas, 833 presentaban RE positivo y, de ellas 467 (56,1 %) recibieron dosis baja de TMX. Se observó una reducción significativa en los eventos mamarios (HR: 0,55), siendo más efectiva en las mujeres mayores de 50 años (HR: 0,51 P=0,03); mejoría relevante en la tasa de recurrencias homolaterales (HR: 0,66) y no mejoró la frecuencia de recaídas contralaterales o la incidencia de carcinoma invasor <sup>(25)</sup>.

Más recientemente, De Censi y col., publicaron un estudio aleatorizado en 500 pacientes con neoplasia intraepitelial mamaria tratada con CC seguida o no de RT (11 % con CLIS, 69 % con CDIS, 20 % con hiperplasia ductal atípica), quienes recibieron TMX 5 mg diario durante 3 años o placebo. El uso de TMX mostró una disminución del 75 % en el riesgo de recurrencia de CDIS ipsilateral (HR 0,25, P=0,02) y contralateral (HR 0,50): una tendencia no significativa en la incidencia de carcinoma invasor y menor frecuencia de efectos adversos serios. A pesar de la reducción de la dosis y del tiempo de administración, la adherencia al tratamiento fue del 60 %, similar a la del grupo placebo <sup>(26)</sup>. Importante hacer notar que no hay estudios que comparen las dosis bajas con la dosis estándar de 20 mg.

La Sociedad Americana de Oncología Clínica

(ASCO) propone la disminución de dosis como una posible alternativa en estas pacientes tratadas para reducción del riesgo de cáncer de mama, debido a la baja adherencia al tratamiento por presencia de efectos adversos a TMX <sup>(27)</sup>. La consideración de disminución de dosis en CDIS, no está contemplada en las guías de NCCN ni por la Sociedad Europea de Oncología Médica (ESMO) <sup>(28)</sup>.

## A.2. ANASTROZOL

En la posmenopausia, el uso de Inhibidores de la Aromatasa (IA) es el estándar de oro del tratamiento hormonal para pacientes con cáncer de mama que requieren de esta modalidad terapéutica, de allí la realización de estudios clínicos para evaluar su eficacia en mujeres con CIS.

En ASCO 2015, se presentaron los primeros resultados del estudio aleatorizado NSABP B-35, publicados en 2016, con la inclusión de 3 104 pacientes con CDIS, RE y/o RP positivos, en quienes se evaluó la eficacia comparativa de TMX con Anastrozol (ANA) luego de mastectomía preservadora y RT. La estimación a 10 años del intervalo libre de cáncer de mama favoreció a las pacientes con ANA (93,5 % vs. 89,2 % P= 0,0410) y al grupo de pacientes menores de 60 años (P= 0,0379); no se observaron diferencias en la supervivencia libre de enfermedad (HR: 0,89 P=0,21), ni en SG estimada a 10 años (92,5 % vs. 92,1 %). ANA mostró una significativa reducción en la frecuencia de cáncer contralateral (HR: 0,64 P=0,0322). Como era de esperar, ocurrió una mayor incidencia de trombosis o embolismos en las pacientes con TMX y mayor frecuencia de artralgias y mialgias con ANA <sup>(29)</sup>.

De igual manera en 2016, se publican los resultados del ensayo aleatorizado IBIS II en 2 980 pacientes con CDIS, quienes recibieron TMX o ANA durante 5 años, para evaluar la prevención de cáncer de mama locorregional

o contralateral. El análisis del estudio estaba basado primariamente en no inferioridad y si esta premisa se confirmaba, se evaluaba la superioridad de ANA sobre TMX. Con una mediana de seguimiento de 7,2 años, se confirmó la no inferioridad de ANA: 67 recurrencias de carcinoma invasivo y CDIS para ANA y 77 para TMX (HR 0,89 P=0,49); lamentablemente, ANA no fue superior a TMX (P=0,4). Las pacientes con TMX presentaron una mayor frecuencia de trombosis profundas, espasmos musculares, cáncer ginecológico y trastornos ginecológicos y se observaron más eventos músculo esqueléticos e hipercolesterolemia con el uso de ANA; sin embargo, no hubo diferencias en la adherencia al tratamiento a 5 años (67,4 % para TMX y 67,6 % para ANA) <sup>(30)</sup>.

Recientemente, en el congreso de Cáncer de Mama de San Antonio (SABC 2020) se actualizaron los resultados del IBIS II con una mediana de seguimiento de 11,6 años y en particular, la evaluación de resultados del período postratamiento. Las cifras mostraron que se mantienen los hallazgos observados a los 5 años: a pesar de existir una tendencia a mejor eficacia con ANA, no hay diferencias en el total de recurrencias para ANA comparado a TMX (6,9 % vs. 7,9 % P=0,32), ni tampoco cuando se estratifica en el período de tratamiento (P=0,37) y postratamiento (P=0,57), en la reducción de recurrencias de cáncer invasivo (P=0,89) ni en la mortalidad por cualquier causa (HR: 0,94 P=0,74). Los autores sugieren el uso de ANA para pacientes con contraindicación a TMX <sup>(31)</sup>.

En la reunión de consenso de cáncer de mama temprano St Gallen/Vienna 2021, la mayoría del panel (83 %), votó por la hormonoterapia con TMX o inhibidores de aromatasa para prevenir la recurrencia de CDIS; el 70 % votó por las dosis estándar y, al menos el 13 % prefería administrar bajas dosis <sup>(32,33)</sup>.

### A.3. INFLUENCIA DEL RECEPTOR DE ANDRÓGENOS

El impacto potencial del receptor androgénico (RA) en la carcinogénesis de cáncer de mama, ha motivado su estudio y su implicación pronóstica-predictiva en pacientes con cáncer de mama localmente avanzado o metastásico triple negativo, pero poco se ha realizado en pacientes con CDIS. Oshilaja y col., publicaron en 2018 un estudio retrospectivo que incluyó 211 bloques de parafina de pacientes con CDIS, encontrando la presencia de RA  $\geq 10$  % por inmunohistoquímica en 72 casos (33 %), independientemente del grado de diferenciación y 21 de ellos tenían RE negativo (29 %). La mayoría de los casos con RA positivo y RE negativo, fueron de alto grado (15 % grado 3) y el subtipo más frecuente, fue el patrón sólido con cambios apocrinos <sup>(34)</sup>. En la actualidad, la evaluación del RA no tiene implicación terapéutica alguna en pacientes con CDIS.

### B. TERAPIA ANTI HER2

La sobre expresión HER2 es un factor pronóstico negativo en cáncer de mama, pero su significación en CDIS es menos clara. Desde los años 90, se observó que la sobre expresión HER2 era más frecuente en CDIS y el estudio de Allred y col., en 708 muestras (59 con CDIS y 649 con carcinoma infiltrante), mostró una sobre expresión HER2 en el 56 % de las muestras de CDIS, 77 % en el subtipo comedo carcinoma y sólo el 15 % de sobre expresión en CI <sup>(35)</sup>. Islam y col., evaluaron en un estudio retrospectivo, la expresión HER2 en 868 CDIS (651 CDIS puro y 217 asociado a CI), utilizando en todos los casos, inmunohistoquímica y CISH (Hibridación *in situ* cromogénica), así como también parámetros de histopatología y clínicos como la supervivencia libre de recurrencia local (SLRL) y cáncer contralateral. Se observó expresión HER2 en el 20 % de los casos CDIS puros (+3 en 9 % y 15 % con expresión +2). El estatus HER2

por CISH, confirmó una amplificación del 20 % en el total de casos reportados 0/1, +2 y +3 (100 % con expresión +3 y 73,5 % en los reportados +2). En el grupo con componente mixto (CDIS e infiltrante) se encontró 15 % HER2 positivo en el componente CDIS y 12 % en el componente infiltrante. La presencia de HER2 positivo en CDIS se relacionó de manera significativa con factores de agresividad como el Ki 67 ( $P<0,0001$ ) y mayor recurrencia local ( $P=0,03$ ). A diferencia del estudio de Allred y col., los autores consideran que la frecuencia de positividad del HER2 es comparable en el CDIS y el carcinoma infiltrante <sup>(36)</sup>.

En ASCO 2020 se presentaron los primeros resultados del NSABP B-43, publicados en 2021 por Cobleigh y col., en 2 014 pacientes con una mediana de seguimiento de 79,2 meses; compararon la concurrencia de RT asociada o no a 2 dosis de Trastuzumab en pacientes con CDIS, HER2 positivo. Los resultados negativos de este estudio mostraron una reducción no significativa del 19 % ( $P=0,26$ ) en prevenir las recurrencias en cáncer de mama homolateral, contralateral o ipsilateral, pero no lograron el objetivo de reducción del 36 % estimado en el estudio <sup>(37,38)</sup>. En 2021, Lewis y col., reportaron los resultados de un estudio retrospectivo orientado a evaluar el impacto del tratamiento anti HER2 en 1 927 pacientes con CDIS, HER2 positivo: 430 pacientes recibieron trastuzumab (22,3 %) sin precisar dosis ni tiempo, mostrando una SG a 5 años del 97,7 % en comparación al 95,8 % de las pacientes sin esta droga ( $P=0,043$ ) <sup>(39)</sup>.

Las guías de ESMO, ASCO y NCCN, no consideran la terapia anti HER2, como parte del manejo sistémico de las pacientes con CDIS <sup>(8,28,29)</sup>.

### C. MEDICINA DE PRECISIÓN

En la era actual, la medicina de precisión dispone de estrategias para caracterizar enfermedades por medio de la

genómica, proteómica, metabolómica, ensayos celulares e histológicos y análisis bioinformáticos. Estas herramientas moleculares contribuirán a un mejor tratamiento individualizado para el paciente con cáncer <sup>(40)</sup>.

El desarrollo reciente de proyectos genómicos ha proporcionado más información sobre el impacto de las diferentes alteraciones genómicas. Por este motivo, las mutaciones, reordenamientos cromosómicos, cambios en el número de copias o alteraciones epigenéticas, permiten la indicación de esquemas individualizados para cada paciente con cáncer <sup>(41)</sup>.

El CDIS es una enfermedad heterogénea, que podría progresar a carcinoma ductal invasivo (CDI), desde el tipo indolente a formas agresivas con variabilidad clínica, morfológica y genética. El tratamiento actual incluye el manejo quirúrgico, la RT y la terapia sistémica. El objetivo es reducir el riesgo de recurrencia que depende de factores tanto clínicos como histológicos y biológicos <sup>(42)</sup>. Sin embargo, al utilizar un tratamiento basado en la medicina de precisión que incluya biomarcadores genómicos, las dos lesiones podrían diferenciarse como de alto o bajo riesgo.

Dentro de la medicina de precisión, el espectro de alteraciones genómicas en carcinoma ductal *in situ* está relativamente poco explorado, aunque es probable que proporcione datos útiles de su biología, la progresión a carcinoma invasivo y el riesgo de recurrencia.

Varios estudios clínicos de CDIS y CDI han evaluado los biomarcadores genéticos que influyen en la progresión de la enfermedad, utilizando diversas tecnologías. Burkhardt y col. <sup>(43)</sup> examinaron 130 muestras de CDIS puro y 159 de CDIS con CDI mediante hibridación *in situ* fluorescente (FISH) en la micro-matriz del tejido. No hubo diferencia significativa en la tasa de amplificación de genes que están frecuentemente implicados en el cáncer de mama, tales como ERBB2, ESR1, CCND1 y MYC.

Adicionalmente se encontró una alta concordancia en la tasa general de amplificación de genes entre los dos grupos estudiados.

Pan y col. <sup>(44)</sup>, estudiaron 30 genes en 66 tumores con CDIS y CDI sincrónico, con el método FISH cuantitativo multigénico. Se encontraron genes amplificados como MDM4, CCNE2, IGF1R, CKS1BP7 y MYC; deleciones en TP53, CHEK1, RB1, CDH1, CHEK2, y NEK9, pero no se detectó diferencia significativa en los dos espectros.

En un meta análisis de 26 estudios que incluía hiperplasia ductal atípica, CDIS puro, CDIS sincrónico con CDI y CDI puro, no se mostraron datos relevantes en el número de copias de las alteraciones genéticas. La tasa de prevalencia de mutaciones en TP53 fue 17 % en CDIS y 37 % en CDI, lo que sugiere un papel importante en la progresión <sup>(45)</sup>.

Otro estudio de 111 muestras de CDIS, detectó un incremento en las mutaciones de GATA3 en comparación con lo observado en CDI, sugiriendo que GATA3 podría limitar la progresión a CDI. Las mutaciones de TP53 fueron exclusivas del CDIS de alto grado y más frecuentes en los tumores RP (receptor de progesterona) negativo en comparación con los tumores RP positivo <sup>(46)</sup>.

Ensayos más recientes han demostrado diferencias genéticas entre CDIS y CDI que pudieran estar implicadas en la progresión del CDIS. El estudio de Johnson y col. <sup>(47)</sup>, encontraron diferencias en las alteraciones del número de copias (CNA) en 21 casos de CDIS sincrónico con CDI. Aunque los perfiles de CNA entre CDIS y CDI eran muy similares (83 % del genoma compartido), las muestras de CDI tenían regiones de ganancia cromosómica que incluían los oncogenes CCND1 y MYC, en comparación con las muestras de CDIS. Adicionalmente, se ha propuesto que la expresión de tres genes (FGF2, GAS1 y SFRP1) podría tener un papel importante en la invasión celular y se han postulado como

marcadores potenciales de la progresión del CDIS <sup>(48)</sup>.

## CONCLUSIONES Y RECOMENDACIONES

La historia natural de esta entidad es heterogénea, desde formas indolentes, hasta enfermedad más agresiva que progresa a cáncer invasivo o metastásico. Aún no disponemos de plataformas multigénicas predictivas.

El equipo multidisciplinario debe definir el grupo de riesgo con la historia clínica y el informe histopatológico de la paciente puesto que ninguna prueba genómica nos puede indicar en la actualidad si el CDIS va a progresar a CI.

La endocrino-terapia reduce el riesgo de recurrencia pero no modifica la SG, de allí la importancia de la clasificación de riesgo: cirugía y/o radioterapia y/o endocrino-terapia para alto riesgo y seguimiento activo para pacientes de bajo riesgo según decisión del equipo.

La hormonoterapia (RH+) depende de factores de riesgo y tipo de tratamiento local. Solo se indicará a pacientes de alto riesgo: Tamoxifeno para premenopáusicas y Tamoxifeno o inhibidores de aromatasa en posmenopáusicas.

Evaluación periódica de la densidad ósea para las pacientes que reciben inhibidores de aromatasa.

Terapia anti HER2 en pacientes con CDIS y HER2+ no ha sido recomendada por las guías internacionales.

Asistir a consulta de control cada 6 meses durante los primeros 2 años y luego anualmente.

## FUTURO

Aunque no pareciera haber evidencia sobre mutaciones en CDIS que nos permitan escoger biomarcadores para ser más precisos en el tratamiento, la expresión de los genes TP53 y GATA3 ha mostrado diferencias entre la etapa *in situ* y el cáncer infiltrante. Estudios en proceso

sobre impacto de la genómica en la progresión a cáncer invasivo y evaluación de riesgo de recurrencia representan una vía que nos permitiría detectar aquellos pacientes que se beneficiarán de tratamientos personalizados.

## REFERENCIAS

1. van Seijen M, Lips EH, Thompson AM, Nik-Zainal S, Futreal A, Hwang ES, et al. Ductal carcinoma *in situ*: To treat or not to treat, that is the question. *Cancer*. 2019;121(4):285-292.
2. Van Bockstal MR, Agahozo MC, Koppert LB, van Deurzen CHM. A retrospective alternative for active surveillance trials for ductal carcinoma *in situ* of the breast. *Int J Cancer*. 2020;146(5):1189-1197.
3. Elshof LE, Schaapveld M, Schmidt MK, Rutgers EJ, van Leeuwen FE, Wesseling J. Subsequent risk of ipsilateral and contralateral invasive breast cancer after treatment for ductal carcinoma *in situ*: Incidence and the effect of radiotherapy in a population-based cohort of 10,090 women. *Breast Cancer Res Treat*. 2016;159(3):553-563.
4. Casasent AK, Edgerton M, Navin NE. Genome evolution in ductal carcinoma *in situ*: Invasion of the clones. *J Pathol*. 2017;241(2):208-218.
5. Liu Y, Shou K, Li J, Wu Q, Hu Y, Wang J, et al. Ductal carcinoma *in situ* of the breast: Perspectives on tumor subtype and treatment. *BioMed Res Int*. 2020;2020:7251431.
6. Pang JB, Savas P, Fellowes AP, Mir Arnau G, Kader T, Vedururu R, et al. Breast ductal carcinoma *in situ* carry mutational driver events representative of invasive breast cancer. *Mod Pathol*. 2017;30(7):952-963.
7. Lesurf R, Aure MR, Mørk HH, Vitelli V. Oslo Breast Cancer Research Consortium (OSBREAC), Lundgren S, et al. Molecular features of subtype-specific progression from ductal carcinoma *in situ* to invasive breast cancer. *Cell Rep*. 2016;16(4):1166-1179.
8. National Comprehensive Cancer Network. Clinical Practice Guidelines in Oncology (NCCN Guidelines). Breast cancer, version 4.2021. Disponible en: URL: <http://www.nccn.org>.
9. Martínez-Pérez C, Turnbull AK, Ekatah GE, Arthur LM, Sims AH, Thomas JS, et al. Current treatment trends and the need for better predictive tools in the management of ductal carcinoma *in situ* of the breast. *Cancer Treat Rev*. 2017;55:163-172.
10. Corradini S, Pazos M, Schönecker S, Reitz D, Niyazi M, Ganswindt U, et al. Role of postoperative radiotherapy in reducing ipsilateral recurrence in DCIS: An observational study of 1 048 cases. *Radiat Oncol*. 2018;13(1):25.
11. Thompson AM, Clements K, Cheung S, Lawrence G, Pinder SE, Sawyer E, et al. Management and 5-year outcomes in 9 938 women with screen-detected ductal carcinoma *in situ*: The UK Sloane Project. *Eur J Cancer*. 2018;101:210-219.
12. National Comprehensive Cancer Network. Clinical Practice Guidelines in Oncology (NCCN Guidelines). Breast cancer risk reduction, version 1.2021. Disponible en: URL: <http://www.nccn.org>.
13. Wong SM, King T, Boileau JF, Barry WT, Golshan M. Population-Based analysis of breast cancer incidence and survival outcomes in women diagnosed with lobular carcinoma *in situ*. *Ann Surg Oncol*. 2017;24:2509-2517.
14. 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.
15. Cuzick J, Sestak I, Pinder SE, Ellis IO, Forsyth S, Bundred NG, et al. Effect of tamoxifen and radiotherapy in women with locally excised ductal carcinoma *in situ*: Long-term results from the UK/ANZ DCIS trial. *Lancet Oncol*. 2011;12:21-29.
16. 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;103:478-488.
17. Staley H, McCallum I, Bruce J. Postoperative tamoxifen for ductal carcinoma *in situ*. *Cochrane Database Syst Rev*. 2012;10:CD007847.
18. Mamtani A, Nakhli F, Downs-Canner S, Zabor EC, Morrow M, King TA, et al. Impact of age on locoregional and distant recurrence after mastectomy for ductal carcinoma *in situ* with or without microinvasion. *Ann Surg Oncol*. 2019;26(13):4264-4271.
19. Allred DC, Anderson SJ, Paik S, Wickerham DL, Nagtegaal ID, Swain SM, et al. Adjuvant tamoxifen reduces subsequent breast cancer in women with

- estrogen receptor-positive ductal carcinoma in situ: A study based on NSABP protocol B-24. *J Clin Oncol*. 2012;30:1268-1273.
20. Braithwaite RS, Chlebowski RT, Lau J, George S, Hess R, Col NF. Meta-analysis of vascular and neoplastic events associated with tamoxifen. *J Gen Intern Med*. 2003;18(11):937-947.
  21. Chalas E, Costantino JP, Wickerham DL, Wolmark N, Lewis GC, Bergman C, et al. Benign gynecologic conditions among participants in the Breast Cancer Prevention Trial. *Am J Obstet Gynecol*. 2005;192(4):1230-1237.
  22. Decensi A, Robertson C, Viale G, Pigatto F, Johansson H, Kisanza ER, et al. A randomized trial of low-dose tamoxifen on breast cancer proliferation and blood estrogenic biomarkers. *J Natl Cancer Inst*. 2003;95:779-790.
  23. Decensi A, Gandini S, Serrano D, Cazzaniga M, Pizzamiglio M, Maffini F, et al. Randomized dose-ranging trial of tamoxifen at low doses in hormone replacement therapy users. *J Clin Oncol*. 2007;25:4201-4209.
  24. Bonanni B, Serrano D, Gandini S, Guerrieri-Gonzaga A, Johansson H, Macis D, et al. Randomized biomarker trial of anastrozole or low-dose tamoxifen or their combination in subjects with breast intraepithelial neoplasia. *Clin Cancer Res*. 2009;15:7053-7060.
  25. Guerrieri-Gonzaga A, Lazzeroni M, Botteri E, Serrano D, Rotmensz N, Varricchio MC, et al. Effect of low-dose tamoxifen after surgical excision of ductal intraepithelial neoplasia: Results of a large retrospective monoinstitutional cohort study. *Ann Oncol*. 2013;24(7):1859-1866.
  26. De Censi A, Puntoni M, Guerrieri-Gonzaga A, Caviglia S, Avino F, Cortesi L, et al. Randomized placebo controlled trial of low-dose Tamoxifen to prevent local and contralateral recurrence in breast intraepithelial neoplasia. *J Clin Oncol*. 2019;37:1629-1637.
  27. Visvanathan K, Fabian CJ, Bantug E, Brewster AM, Davidson NE, DeCensi A, et al. Use of endocrine therapy for breast cancer risk reduction: ASCO Clinical Practice Guideline Update. *J Clin Oncol*. 2019;37(33):3152-3165.
  28. Cardoso F, Kyriakides S, Ohno S, Penault-Llorca F, Poortmans P, Rubio IT, et al. Early Breast Cancer: ESMO Clinical Practice Guidelines. *Ann Oncol*. 2019;30:1194-1220.
  29. Margolese R, Cecchini RS, Julian TB, Ganz PA, Costantino JP, Vallow LA, et al. Primary results, NSABP B-35/NRG Oncology: A clinical trial of anastrozole vs tamoxifen in postmenopausal patients with DCIS undergoing lumpectomy plus radiotherapy a randomized clinical trial. *Lancet*. 2016;38(10021):849-856.
  30. Forbes JF, Sestak I, Howell A, Bonanni B, Bundred N, Levy C, et al. IBIS-II investigators. Anastrozole versus tamoxifen for the prevention of locoregional and contralateral breast cancer in postmenopausal women with locally excised ductal carcinoma *in situ* (IBIS-II DCIS): A double-blind, randomised controlled trial. *Lancet*. 2016;387(10021):866-873.
  31. Sestak I, Cuzick J, Bonanni B, Bundred N, Levy C, Loib S, et al. 12 year results of anastrozole versus tamoxifen for the prevention of breast cancer in postmenopausal women with locally excised ductal carcinoma in-situ. *Cancer Res*. 2021;81(4 Suppl):Abstract GS2-02.
  32. Thomssen C, Balic M, Harbeck N, Gnant M. St. Gallen/Vienna 2021: A Brief Summary of the Consensus Discussion on Customizing Therapies for women with Early Breast Cancer. *Breast Care*. 2021;16:135-143.
  33. Untch M, Fasching PA, Brucker SY, Budach W, Denkert C, Haidinger R. Treatment of patients with early breast cancer: Evidence, controversies, consensus: German expert opinions on the 17<sup>th</sup> International St. Gallen Consensus Conference. *Geburtshilfe Frauenheilkd*. 2021;81(6):637-653.
  34. Oshilaja O, Laila N, Calhoun BC, Montero AJ, Sturgis CD. Androgen Receptors in resected ductal carcinoma *in situ* of breast: Novel insights with possible implications for testing and targeted endocrine chemoprevention trials. *Appl Immunohistochem Mol Morphol*. 2019;27(5):373-377.
  35. Allred DC, Clark GM, Tandon AK, Molina R, Tormey DC, Osborne CK, et al. HER-2/neu in node-negative breast cancer: Prognostic significance of overexpression influenced by the presence of *in situ* carcinoma. *J Clin Oncol*. 1992;10:599-605.
  36. Islam M, Miligy IM, Toss MS, Gorringer KL, Lee AHS, Ellis IO, 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;120:1075-1082.
  37. Cobleigh MA, Anderson SJ, Siziopikou KP, Arthur DW, Julian TB, Rabinovitch R, et al. Primary results of NRG Oncology / NSABP B-43: Phase III trial comparing concurrent trastuzumab (T) and radiation therapy (RT) with RT alone for women with HER2-positive ductal carcinoma *in situ* (DCIS) after lumpectomy. *J Clin Oncol*. 2020;38(15 Suppl):S508.
  38. Cobleigh MA, Anderson SJ, Siziopikou KP, Arthur DW,

- Rabinovitch R, Julian TB, et al. Comparison of Radiation with or without concurrent Trastuzumab for HER2-positive ductal carcinoma *in situ* resected by lumpectomy: A Phase III Clinical Trial. *J Clin Oncol*. 2021;39:2367-2374.
39. 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.
40. Collins FS, Varmus H. A new initiative on precision medicine. *N Engl J Med*. 2015;372(9):793-795.
41. MacConaill LE. Existing and emerging technologies for genomic profiling of tumors. *J Clin Oncol*. 2013;31(15):1815-1824.
42. Cowell CF, Weigelt B., Sakr RA, Ng CK, Hicks J, King TA, et al. Progression from ductal carcinoma *in situ* to invasive breast cancer: Revisited. *Mol Oncol*. 2013;7(5):859-869.
43. Burkhardt L, Grob TJ, Hermann I, Burandt E, Choschzick M, Jänicke F, et al. Gene amplification in ductal carcinoma *in situ* of the breast. *Breast Cancer Res Treat*. 2010;123(3):757-765.
44. Pan A, Zhou Y, Mu K, Liu Y, Sun F, Li P, et al. Detection of gene copy number alterations in DCIS and invasive breast cancer by QM-FISH. *Am J Transl Res*. 2016;8(11):4994-5004.
45. Rane SU, Mirza H, Grigoriadis A, Pinder SE. Selection and evolution in the genomic landscape of copy number alterations in ductal carcinoma *in situ* (DCIS) and its progression to invasive carcinoma / non-special type: A meta-analysis. *Breast Cancer Res Treat*. 2015;153(1):101-121.
46. Pang JB, Savas P, Fellowes AP, Mir Arnau G, Kader T, Verduru R, et al. Breast ductal carcinoma *in situ* carry mutational driver events representative of invasive breast cancer. *Mod Pathol*. 2017;30(7):952-963.
47. Johnson CE, Gorringer KL, Thompson ER, Opeskin K, Boyle SE, Wang Y, et al. Identification of copy number alterations associated with the progression of DCIS to invasive ductal carcinoma. *Breast Cancer Res Treat*. 2012;133(3):889-898.
48. Dettogni RS, Stur E, Laus AC, da Costa Vieira RA, Marques MM, Santana IVV, et al. Potential biomarkers of ductal carcinoma *in situ* progression. *BMC Cancer*. 2020; 20(1):119.