

CÁNCER DE MAMA

AVANCES EN DIAGNÓSTICO, TRATAMIENTO E INVESTIGACIÓN



J. DÍAZ-FAES
A. RUIBAL

Editores

FEMA
FUNDACIÓN DE ESTUDIOS MASTOLÓGICOS

Tratamiento del carcinoma ductal *in situ* de la mama

José Díaz-Faes ¹, Carlos Vázquez Albaladejo ^{1, 2}

¹ Fundación de Estudios Mastológicos

² Instituto Valenciano de Oncología

CONTENIDOS: • Ensayos no aleatorizados: Cirugía conservadora sin radioterapia. Cirugía conservadora con radioterapia. • Ensayos aleatorizados: Indicaciones de mastectomía. Indicaciones para cirugía conservadora y radioterapia. Indicaciones para cirugía conservadora, sin radioterapia. Indicaciones para el manejo de la axila. El papel del tamoxifeno

Así como existe acuerdo en que la conservación mamaria mediante cirugía limitada más radioterapia es el tratamiento adecuado para pacientes con cáncer de mama en Estadio I y algunos en Estadio II, el tratamiento del Estadio 0 es un tema de amplia controversia. La polémica surge al considerar que la mastectomía simple es una intervención curativa para el carcinoma ductal *in situ* (CDIS) (Tabla I) y que la resección quirúrgica con conservación de la mama, con o sin radioterapia, se ve seguida de recaídas entre el 6 y el 21% de los casos, en los 10 primeros años de seguimiento y casi la mitad de ellas de carácter invasivo (Tabla II), recaídas que probablemente van a seguir apareciendo alejadas en el tiempo durante toda la vida de las pacientes.

No hay duda que la mastectomía simple, desde la perspectiva de la medicina basada en la evidencia, es el tratamiento más efectivo para controlar la enfermedad y proporcionar la mejor supervivencia, por lo que debería ser el brazo de eficacia comprobada en un ensayo que pretendiera someter a prueba una alternativa conser-

vadora. Sin embargo, hasta la fecha, no se ha realizado ningún estudio prospectivo aleatorizado en este sentido y es muy difícil que un ensayo de tales características vaya a ser llevado a cabo en la era de los consentimientos informados, en un tipo de tumor en el que el tratamiento conservador proporciona más del 85% de supervivencia libre de enfermedad a los 10 años y en el que el restante 15% de recaídas puede controlarse con éxito en más del 50% de los casos.

Hay que mencionar en este sentido, el estudio retrospectivo, no aleatorizado, del Instituto Curie ¹, en el que fueron analizadas 153 pacientes con CDIS, tratadas entre 1967 y 1989, mediante escisión amplia y radioterapia y comparadas con 100 tratadas en el mismo período de tiempo con mastectomía. Con una media de seguimiento de 108 meses, la supervivencia actuarial a los 10 años de las pacientes con mastectomía fue del 95% y la de las tratadas con conservación mamaria del 98%. La recaída local en el grupo de mastectomía fue del 3% y del 17% en las tratadas con

Tabla I Mastectomía como tratamiento del CDIS

Autor	Año	Nº de casos	Mortalidad (%)
Farrow	1970	181	2
Ashikari	1971	182	0,9
Rosner	1980	182	2
Lagios	1982	53	1,9
Schuh	1986	51	2
Bradley*	1990	588	1,7
Fisher	1991	27	3,7
Silverstein	1996	228	0

* Meta-análisis

Tabla II Cirugía conservadora y radioterapia como tratamiento del CDIS

Autor	Año	Nº de casos	Recaídas (%)	Recaídas invasivas (%)
Abram	1985	40	10	50
Zafrani	1986	54	6	33
Fisher	1986	29	7	50
Kurtz	1989	43	7	100
Stotter	1990	42	10	100
Bornstein	1991	38	21	13
Solin	1993	172	9	44
Fisher*	1993	399	7	29
Kuske	1993	70	9	67
Silverstein	1996	185	16	53

* Ensayo aleatorizado

tumorectomía y radioterapia. El 84% de las pacientes conservaba ambas mamas a los 10 años del tratamiento no mutilante (Tabla III).

A) ENSAYOS NO ALEATORIZADOS

Cirugía conservadora sin radioterapia

El grupo de la Universidad Thomas Jefferson de Philadelphia ², ha publicado

su experiencia en 191 pacientes con CDIS subclínico tratados con escisión local y vigilancia. Los porcentajes de recaída local actuarial a los 5 y 10 años fueron del 14,1% y del 24,6%, respectivamente. El 71% de las recaídas ocurrieron en los 3 primeros años y fueron formas intraductales en el 82% de los casos, microinvasivas en el 15% y claramente invasivas en el 3%. Para los autores, son candidatas a esta modalidad de tratamiento pacientes con microcalcificaciones agrupadas en un área de hasta 2,5 cm y tie-

Tabla 2. Comparación de supervivencia y recurrencias en carcinoma ductal *in situ* tratado con escisión amplia o mastectomía simple.

	Escisión + Radioterapia 153 pacientes	Mastectomía 100 pacientes
Supervivencia global	98%	95%
Supervivencia L.E.	97%	98%
Recaída locorregional	17%	3%
Cáncer contralateral	7%	10%
Conservación mamaria	84%	0%

nen en cuenta el alto riesgo de recaída que presentan las lesiones de la variedad comedo.

En la Universidad de Stanford ³, se seleccionó un grupo de 79 mujeres que habían sido tratadas con tumorectomía. La edad media fue de 55 años, el tamaño medio de los tumores fue de 7,8 mm y el grado nuclear 2,04. Con un seguimiento de 124 meses, aparecieron 19% de recaídas, el 10% invasivas. Las recaídas se relacionaron con la amplitud de la escisión: sucedieron en el 7% de los casos cuando los márgenes se alejaban más de 10 mm; en el 20% cuando los márgenes se encontraban entre 1 y 10 mm y en el 68% cuando la distancia era menor de 1 mm. No hubo ningún fallecimiento relacionado con la enfermedad.

En la Universidad de Nottingham ⁴, fueron tratadas 48 pacientes con CDIS mediante tumorectomía amplia. Con una mediana de seguimiento de 58 meses se diagnosticaron 3 recaídas locales (6%), dos de ellas *in situ* y una infiltrante. El 75% de los casos fueron de enfermedad subclínica y el tamaño medio de los tumores de 13 mm. Conviene señalar que se rechazaron para tumorectomía 13 casos de carcinoma de Paget *in situ*, que en esta Institución son tratados con mastectomía simple, y que 11 de 18 pacientes, que tras re-escisión presentaron márgenes afectados, fueron sometidas a mastectomía.

La Universidad de Linköping ⁵, han publicado su experiencia en 169 casos de CDIS tratados entre 1981 y 1994, con conservación mamaria sin radioterapia. Las pacientes tenían una edad media de 59 años, el 88% de los tumores se detectaron solamente por mamografía y el tamaño medio de los mismos fue de 12,1 mm. Con una mediana de seguimiento de 80 meses, se detectaron 25 recaídas (14,8%), 6 de ellas invasivas. Para estos autores ésta es una forma excelente de tratamiento cuando se ha podido efectuar una resección completa de la lesión, por lo que es preceptivo un estudio exhaustivo de los márgenes.

En la *Royal Infarmacy* de Edinburg ⁶, se han llevado a cabo dos estudios de pacientes con CDIS con la intención de valorar la efectividad de la cirugía en la resección completa de la lesión. En el primero de ellos se incluyeron 51 pacientes a los que se efectuó escisión amplia, guiada por esterotaxia, de tumores menores de 4 cm en la mamografía (media de 2,13 cm en el estudio patológico) y sin evidencia de microinvasión. Treinta y tres pacientes recibieron una cirugía suficiente en la primera intervención (márgenes libres de al menos 1 mm) y 18 precisaron de una segunda intervención por afectación de márgenes en la primera; de ellos 13 acabaron en mastectomía. Los dos únicos factores que influyeron en el éxito de la cirugía fueron el tamaño del tumor y la experiencia del cirujano.

En este estudio no se menciona el seguimiento de las pacientes. El segundo trabajo de esta Institución, incluyó 36 pacientes con CDIS tratadas con cirugía local sin radioterapia (15 de ellas recibieron posteriormente tamoxifeno). Dos pacientes presentaron recaída a los 27 meses (recaída intraductal) y a los 40 meses (recaída invasora). También es este estudio se menciona como base del éxito del tratamiento local que la primera resección sea completa, para lo que es imprescindible la experiencia del cirujano en el manejo de estas lesiones.

Cirugía conservadora con radioterapia

Diez instituciones de Europa y EE.UU. ⁷, proporcionaron datos de 268 mujeres con CDIS tratadas con cirugía conservadora (el 32% con linfadenectomía axilar) y radioterapia, entre 1967 y 1985. La frecuencia de recaída local a los 15 años de seguimiento fue del 19% (7% a los 5 años y 16% a los 10 años). Las recaídas tuvieron carácter invasivo en el 53% de los casos. La mamografía fue efectiva para detectar la recaída en el 83% de los casos. En el 95% de las pacientes con recaída local pudo efectuarse cirugía de rescate con intención curativa; el 84% de este grupo de pacientes se encontraba libre de enfermedad a los 4,2 años de seguimiento. A los 15 años la supervivencia global de todo el grupo fue del 87% y del 96% excluyendo causas ajenas al cáncer de mama. Apareció cáncer en la otra mama en el 9% de las pacientes. Hubo tres tipos de pacientes en los que el tratamiento fue especialmente eficaz: pacientes con tumores menores de 2,5 cm detectados por mamografía (6% de recaídas a los 15 años); tumores menores de 2,5 cm con márgenes de resección libres (7% de recaídas) y tumores detectados mamográficamente y márgenes negativos (8% de recaídas).

En el *Joint Center for Radiation Therapy* de Boston ⁸, se han analizado los resultados de 71 pacientes seleccionadas con CDIS de mama, tratadas entre 1976 y 1990. La edad media fue de 48 años y el diagnóstico mamográfico en el 71% de las pacientes. En los casos anteriores a 1985 solamente se efectuó ampliación de márgenes en el 32% de las pacientes y el volumen medio del espécimen de resección fue de 31,6 cm³. Por el contrario, después de 1986 se efectuó ampliación en el 93% de las ocasiones y el volumen de tejido resecado fue de 74 cm³. La dosis media de radiación en el lecho tumoral fue de 61 Gy. El porcentaje actuarial de recaídas a los 5 y 10 años fue del 4% y 15%, respectivamente; el 57% de ellas invasivas. Todas fueron detectadas mamográficamente y pudieron ser tratadas con mastectomía. Ninguna desarrolló metástasis. La supervivencia actuarial a los 5 años fue del 100% y del 96%, a los 10 años. El diagnóstico subclínico y el volumen de tejido extirpado fueron los factores más favorables frente al riesgo de recaída; sin embargo, el estado de los márgenes no tuvo influencia.

En el *Breast Center de Van Nuys*, con la participación del *Western Tumor Medical Group* ⁹, se ha llevado a cabo un estudio sobre un grupo de 185 pacientes tratadas entre 1979 y 1996. Se efectuó biopsia escisional (hasta 1985 no se efectuaba ampliación de márgenes cuando éstos estaban afectados; después de 1986 la ampliación en esos casos se hizo de rutina) y radioterapia de 46-50 Gy con fotones de 4-6 MeV y sobreimpresión del lecho con 10-20 Gy, hasta 1990 habitualmente con I¹⁹² y después de esa fecha con acelerador de electrones. La edad media de las pacientes fue de 53 años y el tamaño medio de los tumores de 17,7 mm. Se efectuaron 112 linfadenectomías axilares, siendo negativos los ganglios en todos los casos. Con una mediana de seguimiento de 90 meses, se detectaron un 16% de recaídas locales, el 53% invasivas. El riesgo de recaí-

Tabla IV Índice pronóstico de Van Nuys

Puntuación	1	2	3
Tamaño (mm)	< 15	16 a 40	> 41
Márgenes (mm)	> 10	1 a 9	< 1
Histología	no alto grado no necrosis grado nuclear 1 y 2	no alto grado necrosis grado nuclear 1 y 2	alto grado, con o sin necrosis grado nuclear 3
Edad (años)	> 50	40 a 50	< 40

da local fue analizado en relación con el tamaño del tumor, con el subtipo histológico, con el grado nuclear, con el estado de los márgenes quirúrgicos y con la edad. En los tumores iguales o menores de 15 mm hubo 7% de recaídas en los de 16 a 40 mm 24% y en los mayores de 41 mm 55%. Los tumores de la variedad comedo presentaron un significativo mayor número de recaídas que los no-comedo ($p = 0.03$). El grado nuclear 1 se vio seguido de 7% de recidivas, el 2 del 13% y el 3 del 24%. Cuando el tumor se encontró alejado igual o más de 10 mm de los márgenes de resección las recaídas fueron del 3%; entre 1 y 9 mm del 15% y cuando el margen fue inferior a 1 mm las recaídas se produjeron en el 25% de los casos. La edad, estudiada posteriormente, se comportó como otra variable independiente: las pacientes de menos de 40 años mostraron un mayor porcentaje de recidivas que las mayores de 50 años y era intermedio en el grupo etario 40-50¹⁰.

Con esta experiencia, el Grupo de Van Nuys elaboró una clasificación pronóstica del CDIS (*Van Nuys Prognostic Index, VNPI*), que ha venido siendo utilizada por algunas instituciones para determinar la mejor opción terapéutica (Tabla IV). Esta clasificación no ha sido validada por otros grupos de trabajo, aunque las variables que considera son unánimemente aceptadas¹¹.

La Universidad de Chicago¹², acaba de publicar sus resultados sobre 103 pacientes, con un seguimiento de 63 meses y 11%

de recaídas, el 35% invasivas, tras cirugía conservadora y radioterapia. El análisis multivariable de los factores de riesgo de recaída presenta una significación mantenida e independiente para tres características: edad menor o mayor de 45 años (0.03), márgenes positivos frente a negativos (0.008) y grado nuclear 3 frente a 1 o 2 (0.02).

B) ENSAYOS ALEATORIZADOS

Hasta la fecha, se han llevado a cabo 3 ensayos prospectivos aleatorizados sobre el tratamiento del CDIS: el *National Surgical Adjuvant Breast Project B-17* llevado a cabo en EE.UU. y Canadá¹³, el 10853 de la *European Organization for Research and Treatment of Cancer (EORTC)*¹⁴ y el *DCIS trialists in the UK, Australia, and New Zealand*¹⁵.

El NSABP B-17, se diseñó para analizar el papel de la radioterapia en el control de las recaídas del CDIS de mama tratado con cirugía conservadora. Fueron incluidas 818 pacientes; la mitad fue tratada con escisión completa (se eligieron únicamente las pacientes que tuvieron márgenes de resección libres en el estudio histológico) y radioterapia; la otra mitad, solamente con radioterapia. En el 39% de los casos se efectuó linfadenectomía axilar. La radioterapia consistió en una dosis de 50 Gy administrada en 25 días. En el Congreso de la

American Society of Clinical Oncology de 2002, se presentaron los resultados a los 90 meses de mediana de seguimiento. Se detectaron 26% de recaídas en el brazo de escisión local sola, el 50% fueron invasoras. En el brazo de escisión más radioterapia hubo 11% de recaídas (el doble *in situ* que invasoras). La radioterapia redujo el riesgo de recaída local en 59% ($p < 0.0001$), con un mayor efecto sobre las recaídas invasoras. La presencia de comedonecrosis fue el factor predictivo más importante de recaída; sin embargo, la afectación de los márgenes quirúrgicos solamente presenta una influencia marginal y el tamaño del tumor no fue un factor predictivo de recaída. De los 818 pacientes, solamente 14 fallecieron por cáncer de mama; no obstante, la radioterapia, hasta la fecha, no ha tenido efecto sobre la supervivencia.

La *EORTC*, puso en marcha en 1986 un ensayo denominado 10853, para comparar la escisión local con márgenes histológicos libres, con y sin radioterapia posterior. No se incluyeron tumores mayores de 5 cm ni pacientes por encima de 70 años. La radioterapia se realizó antes de las 12 semanas después de la cirugía, administrándose una dosis de 50 Gy procedentes de una fuente de Co^{60} o de un acelerador de electrones de 4 MeV. Entraron en el ensayo 1.010 casos, la mitad no recibió radioterapia. La lectura de resultados, efectuada con una mediana de seguimiento de 71 meses, muestra 20% de recaídas en el brazo de escisión local y 11% en el que se añadió radioterapia, con una reducción del riesgo de recaída del 46% ($p = 0.009$), igual para las formas invasoras que para las *in situ*. El análisis multivariable de los factores de riesgo asociados a recidiva local, muestra significación estadística para la edad: más o menos de 40 años (0.02); método de detección: mamografía frente a examen clínico (0.008); márgenes libres frente a dudosos o comprometidos (0.0008); histología: *clínica* frente a los demás (0.012).

Tampoco en este ensayo la radioterapia, por ahora, ha modificado la supervivencia.

En el Reino Unido, con la participación de algunas instituciones de Australia y Nueva Zelanda, se puso en marcha un ensayo en el que, entre 1990 y 1998, se reclutaron, 1.701 pacientes que, tras escisión completa, fueron aleatorizadas a cuatro brazos: observación, radioterapia (50 Gy en 25 fracciones), tamoxifeno o radioterapia y tamoxifeno. A los 52,6 meses de seguimiento, se sabe ya que la radioterapia reduce tanto el riesgo de recaída invasiva homolateral ($p = 0.01$) como la *in situ* ($p = 0.0004$), pero no tiene efecto sobre el carcinoma contralateral.

A la vista de todos estos datos, es evidente que no puede determinarse una pauta rígida de tratamiento y que deben establecerse unas normas para elegir la mejor opción para cada paciente.

Indicaciones de mastectomía

- Mujeres con dos o más áreas tumorales o con microcalcificaciones malignas difusas.
- Persistencia de márgenes infiltrados tras una escisión razonablemente amplia.
- Pacientes con contraindicaciones para la radioterapia.
- La mastectomía subcutánea, que correctamente realizada extirpa el 95% de la glándula, ha sido llevada a cabo en algunas instituciones con buenos resultados¹⁶ y podría ser una alternativa válida para el control del CDIS de la mama.

Indicaciones para cirugía conservadora y radioterapia

- CDIS de hasta 4 cm, con una buena relación volumen tumoral/volumen

mamario, e informe histológico de márgenes libres.

- Queda por determinar si las biopsias llevadas a cabo mediante técnicas mínimamente invasivas (*Advanced Breast Biopsy Instrumentation* –ABBI–), dirigidas por estereotaxia, que con una frecuencia superior al 60% son capaces de extraer la totalidad de la lesión, precisan o no de cirugía posterior ¹⁷.

Indicaciones para cirugía conservadora, sin radioterapia

- Aunque en algunos ensayos la radioterapia ha demostrado un beneficio mínimo para algunos subgrupos de pacientes, con los datos disponibles, hay que aceptar que en pacientes con CDIS tratados con cirugía conservadora no se debe prescindir de la radioterapia ¹⁸.

Indicaciones para el manejo de la axila

- Por definición, el CDIS no precisa exploración axilar porque no tiene capacidad invasora. Sin embargo, en la práctica, la mayoría de trabajos refiere un pequeño porcentaje de casos en los que se descubre afectación axilar. Pendas y col. ¹⁹, han encontrado que 5 de 87 pacientes (6%) con CDIS presentaban enfermedad metastásica en el ganglio centinela. Por ello, el empleo de la técnica de detección y estudio del ganglio centinela, parece oportuno para pacientes con CDIS, sobre todo para los de la variedad comedo y alto grado nuclear.

El papel del tamoxifeno

- El empleo de tamoxifeno ha sido estudiado en el ensayo B-24 del

NSABP ²⁰, en el que se incluyeron 1.804 mujeres con CDIS tratadas con escisión y radioterapia, que posteriormente se aleatorizaron a 20 mg/día de tamoxifeno o placebo, durante 5 años. Con una mediana de seguimiento de 74 meses, el tamoxifeno redujo el 37% los casos de cáncer de mama aparecidos ($p = 0.0009$); el 43% de los casos infiltrantes ($p = 0.004$) y el 31% de los no infiltrantes ($p = 0.08$). La reducción fue más significativa en pacientes de menos de 50 años (38%) que en las mayores de esa edad (22%) y se produjo tanto en pacientes con márgenes afectados como no afectados, aunque en estos últimos la reducción del riesgo fue mayor, lo cual permite hacer hincapié en la importancia de la escisión completa. Además, redujo el riesgo de aparición de cáncer tanto en la mama operada (30%) como en la contralateral (52%). Los efectos colaterales del tamoxifeno fueron observados detenidamente en este ensayo. En el grupo de pacientes que tomó tamoxifeno el riesgo de aparición de cáncer de endometrio se incrementó de 0,45 a 1,53 por 1.000 por año y el de trombosis venosa del 0,2 al 1,0 por ciento. No se detectaron casos de embolismo pulmonar.

- En el Ensayo UK, con una mediana de seguimiento de 52,6 meses, se conoce que el tamoxifeno no reduce la recaída invasiva homolateral pero sí la recaída *in situ* ($p = 0.03$). No se ha evidenciado interacción entre radioterapia y tamoxifeno.

Por todo ello, aunque el tamoxifeno no sea parte integral del tratamiento del CDIS, debe estudiarse la relación riesgo / beneficio en cada paciente y obrar en consecuencia ²¹.

A la vista de la experiencia acumulada en miles de pacientes tratadas de carcino-

ma ductal *in situ* de la mama, dentro de ensayos clínicos, podría establecerse unas pautas de tratamiento basadas en la Evidencia ²² que se resumirían así:

CON UN NIVEL DE EVIDENCIA I:

1. El CDIS es un estado preinvasivo que puede evolucionar a carcinoma invasor, por lo que su erradicación es necesaria.
2. La mastectomía, sin linfadenectomía, es una intervención curativa del CDIS.

CON UN NIVEL DE EVIDENCIA II:

3. La mastectomía debe ser el tratamiento de elección en pacientes con tumores mayores de 5 cm, en aquéllos en los que la re-resección no se ve seguida de márgenes libres y frente a las recaídas invasivas.
4. Para pacientes con tumores menores de 3 cm, sin signos de multifocalidad o de multicentricidad, la tumorectomía con márgenes quirúrgicos histológicamente libres, seguida de radioterapia, es un tratamiento válido.

CON UN NIVEL DE EVIDENCIA III-IV:

5. La radioterapia podría evitarse en algún subgrupo de pacientes de más edad, con tumores subclínicos, de subtipo histológico favorable, bajo grado nuclear y con márgenes quirúrgicos alejados del tumor.

BIBLIOGRAFÍA

1. Fourquet A, Zafrani B, Campana F, Clough K. Institut Curie experience. En: *Ductal carcinoma in situ of the breast*. Ed. M.J. Silverstein. Williams & Wilkins, Baltimore 1997; pp: 391-397.

2. Schwartz GF, Schwarting R, Cornfield DB, et al. Subclinical duct carcinoma in situ of the breast (CDIS): treatment by local excision and surveillance alone. *Proc Amer Soc Clin Onc* 1996; 15:101.
3. Lagios MD. Lagios Experience. En: *Ductal carcinoma in situ of the breast*. Ed. M.J. Silverstein. Williams & Wilkins, Baltimore 1997; pp: 361-365.
4. Sibbering DM, Blamey RW. Nottingham Experience. En: *Ductal carcinoma in situ of the breast*. Ed. M.J. Silverstein. Williams & Wilkins, Baltimore 1997; pp: 367-372.
5. Arneson LG, Olsen K. Linköping Experience. En: *Ductal carcinoma in situ of the breast*. Ed. M.J. Silverstein. Williams & Wilkins, Baltimore 1997; pp: 373-377.
6. Dixon JM., Anderson EDC. Edinburgh Experience. En: *Ductal carcinoma in situ of the breast*. Ed. M.J. Silverstein. Williams & Wilkins, Baltimore 1997; pp: 379-382.
7. Solin LJ, Kurtz J, Fourquet A, et al. Fifteen-year results of breast-conserving surgery and definitive breast irradiation for the treatment of ductal carcinoma in situ of the breast. *J Clin Oncol* 1996; 14:754-763.
8. Bornstein BA, Harris JR, Hetelekidis S, et al. Joint Center for Radiation Therapy Experience. En: *Ductal carcinoma in situ of the breast*. Ed. M.J. Silverstein. Williams & Wilkins, Baltimore 1997; pp: 399-403.
9. Beron P, Lewinsky, B, Silverstein M. Van Nuys experience with excision plus radiation therapy. En: *Ductal carcinoma in situ of the breast*. Ed. M.J. Silverstein. Williams & Wilkins, Baltimore 1997; pp: 405-409.
10. Silverstein MJ. Biologic variables and prognosis of ductal carcinoma in situ of the breast. 7th International Conference St. Gallen, 2001. Abstract Book, Abstract S11.
11. 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.
12. Sahoo S, Recant WM, Jaskowiak N, et al. Defining negative margins in DCIS patients treated with breast conservation therapy:

- The University of Chicago experience. *The Breast Journal*, 2005; 11:242-247.
13. Fisher ER, Dignam J, Tan-Chiu E et al.: Pathologic Findings from the National Surgical Adjuvant Breast Project (NSABP) Eight-Year Update of Protocol B-17. *Cancer* 1999; 86:429-438.
 14. Bijker N, Peterse JL, Duchateau L, et al. Risk factors for recurrence and metastasis after breast conserving therapy for ductal carcinoma in situ. Analysis of European Organization for Research and Treatment of Cancer Trial 10853. *J Clin Oncol* 2001; 19: 2263-71
 15. UK Coordinating Committee on Cancer Research (UKCCCR) Ductal Carcinoma in situ (DCIS) Working Party on behalf of DCIS trialists in the UK, Australia, and New Zealand. Radiotherapy and tamoxifen in women with completely excised ductal carcinoma in situ of the breast in the UK, Australia and New Zealand: randomized controlled trial. *Lancet* 2003; 362:95-102.
 16. Hartmann LC, Schaid DJ, Woods JE, et al. Efficacy of bilateral prophylactic mastectomy in women with a family history of breast cancer. *N Eng J Med* 1999; 340: 77-84.
 17. Schneider J, Lucas R, Tejerina A. Predicting complete removal of impalpable breast carcinomas using stereotactically guided surgery. *Br J Surg* 2005; 92:563-4.
 18. Burnstein HJ, Polyak K, Wong JS, et al. Ductal carcinoma in situ of the breast. *N Engl J Med* 2004; 350:1430-4.
 19. Pendas S, Dauway E, Giuliano A, et al. Sentinel node biopsy in ductal carcinoma in situ patients. *Ann Surg Oncol* 2000; 7:15-20.
 20. Fisher B, Dignam J, Wolmark N, et al. Tamoxifen in treatment of intraductal breast cancer: National Surgical Adjuvant Breast and Bowel Project B-24 randomized controlled trial. *Lancet* 1999; 353:1993-2000.
 21. Morrow M, Strom A, Bassett LW, et al. Standard for the management of ductal carcinoma in situ of the breast. *Cancer J Clin* 2002; 52:256-276.
 22. Canadian Medical Association: The Canadian Task Force on the periodic health examination. *Can Med Assoc J* 1979; 121:1193-1198.