

ORIGINAL

## Carcinoma intraductal de mama con microinvasión (T1mic): revisión a propósito de 53 nuevos casos

F. M. Regueira, J. Sola, I. Poveda, C. Pastor, P. Marti, G. Zornoza

Área de Patología Mamaria. Clínica Universitaria de Navarra

### RESUMEN

**Introducción:** El desarrollo de las campañas de diagnóstico precoz del cáncer de mama está determinando un incremento en el hallazgo de carcinomas intraductales, en ocasiones con focos de microinfiltración (T1mic). En la bibliografía ha existido disparidad en los criterios para su definición, y en consecuencia en la valoración de su incidencia, índice de afectación axilar y actitud terapéutica.

**Material y métodos:** De un total de 225 carcinomas intraductales se han seleccionado 53 por cumplir los criterios para ser definidos como T1mic en la Clasificación TNM (1997). Se analizan algunas características clínicas, morfológicas y biológicas, así como su tratamiento y seguimiento.

**Resultados:** El 77,4% de los casos fueron hallazgo de un chequeo mamográfico. El subtipo comedo fue la variante más frecuente (52%) sobre la que asentó la microinfiltración. En el 49,1% de los casos se encontró dos o más focos de microinfiltración, hallazgo más frecuente sobre el subtipo comedo (60,7%). Se practicó cirugía conservadora en 24 casos y mastectomía en 29 (15 de ellos con reconstrucción inmediata). En ninguna caso se encontró afectación axilar y tras un seguimiento medio de 70 meses todas están vivas (una con metástasis a distancia).

**Conclusiones:** Es necesario unificar los criterios que definen este estadio tumoral y seguir los propuestos por la clasificación TNM en su versión AJCC-1997. Aceptando estos criterios, el tratamiento será el mismo al indicado para el carcinoma intraductal, y dado el bajo índice de afectación axilar se recomienda recurrir al estudio del ganglio centinela sólo en los casos en que el comedo sea el subtipo dominante o el carcinoma intraductal muy extenso.

**Palabras clave:** Carcinoma microinvasivo de mama. T1mic. Metástasis axilares. Pronóstico.

Recibido: 10-05-07.

Aceptado: 06-09-07.

Correspondencia: Gerardo Zornoza. Área de Patología Mamaria. Clínica Universitaria de Navarra. Avda. Pío XIII, 36. Fax: 948296500. 31008 Pamplona. e-mail: gzornoza@unav.es

### ABSTRACT

**Introduction:** The development of screening campaigns for breast cancer is producing an increment in the incidence of intraductal carcinomas (DCIS) with foci of microinvasion (T1mic). However, there is a degree of inconsistency in the literature with respect to defining these carcinomas and as a consequence, there is no consensus regarding the incidence of axillar involvement and the appropriate treatment for these tumours.

**Material and Methods:** Of 225 patients with intraductal carcinomas, 53 cases were selected that complied with the requisites for defining microinvasive carcinomas, according to the TNM cancer staging criteria laid down in 1997 (T1mic < 1 mm). The morphological and biological characteristics of the carcinomas were analysed, as were the results of the treatment followed.

**Results:** Referral to our department was provoked by the results of a screening study in 78% of the cases. The comedo subtype was the most frequent DCIS variant found and it was present in 52,8% of the cases studied. In 26 cases (49,1%), 2 or more foci of microinvasion were observed, this occurring more frequently among the comedo variants (60,7%). Conservative surgery was performed in 24 cases and mastectomy was carried out in 29 cases (in 15 of which immediate breast reconstruction was performed). Involvement of the axillary lymph nodes was not observed and after a mean period of 70 months, all the patients were alive (one with a distant metastasis).

**Conclusions:** In order to be able to reach definitive conclusions regarding this type of carcinoma, it is necessary to unify the criteria of definition according to those proposal by the AJCC in 1997. In accepting these criteria, the therapeutic recommendations are the same as those followed for intraductal carcinoma. In this way it will be possible to avoid axillary surgery, given the low incidence of lymph node involvement, although the study of the sentinel nodes should be considered in cases where the dominant histological subtype is the comedo subtype or de DCIS is extensive.

**Key words:** Microinvasive breast carcinoma. T1mic. Axillary metastasis. Prognosis.

## INTRODUCCIÓN

La difusión de las campañas de *screening* está determinando un incremento significativo en el diagnóstico de carcinomas de mama en fases tempranas y entre ellas del carcinoma ductal *in situ* (CDIS), en ocasiones acompañado de pequeños focos de microinfiltración. En la bibliografía se observan diferencias en el concepto de microinfiltración (1-5), referidas fundamentalmente al tamaño asignado a la lesión infiltrativa; estas diferencias pueden ser responsables de los diferentes hallazgos descritos por los autores (6-8), e incluso de la distinta actitud terapéutica y del pronóstico observado para estas lesiones.

El objetivo de nuestro estudio es analizar una serie de CDIS con microinfiltración, seleccionados por cumplir el concepto expuesto por primera vez en 1997 por el *American Joint Committee of Cancer* (AJCC) (9), que etiquetando como T1mic en la Clasificación TNM, acepta en este apartado a los CDIS que presentan uno o más focos de infiltración, ninguno de ellos > 1 mm. Se presta especial atención a los factores asociados a este hallazgo y a la incidencia de la afectación ganglionar axilar, como bases para establecer la orientación terapéutica y su pronóstico.

## MATERIAL Y MÉTODOS

Se han revisado retrospectivamente 225 casos de CDIS tratados en el Área de Patología Mamaria de la Clínica Universitaria de Navarra, entre los que se han seleccionado 53 casos por corresponder a la categoría T1mic descrita por la AJCC desde 1997 (9). El diagnóstico se estableció tras la exéresis total de la lesión y la extensión de la microinvasión se valoró por medida ocular micrométrica.

El estudio incluye aspectos clínicos (motivo de consulta, tamaño del CDIS y tratamiento seguido) y morfológicos, como el subtipo histológico, grado nuclear, presencia de necrosis sobre el CDIS asociado.

Mediante técnicas de inmunohistoquímica (IHQ) se estudió, en 42 casos, el nivel de receptores hormonales (Neomarkers MS-354), índice de Ki67 (Dako M7240) y expresión de c-erbB2 y p53 (Novocastra NCL-CB11 y NCL-p53). Se consideraron como receptores hormonales positivos aquellos que presentaron más de un 10% de células con tinción nuclear. La expresión de c-erbB2 se consideró positiva cuando la tinción de la membrana citoplasmática se catalogó como de 3+, dentro de una escala de 0 a 3+. El p53 se consideró positivo débil cuando se observó tinción nuclear en menos del 10% de las células; y positivo alto por encima de este valor. La valoración se realizó sobre el área de CDIS que incluía la microinfiltración.

Finalmente se analiza el tratamiento utilizado, el estado ganglionar axilar (no se efectuó estudio IHQ de los ganglios) y la evolución tras una media de 66 meses de seguimiento.

## RESULTADOS

Se estudian 53 casos de T1mic (2,5% de los carcinomas infiltrantes) tratados desde el año 1980 al 2005, que representaron el 23,5% de los CDIS. La edad media de presentación fue de 50,5 años (rango 23 y 82 años). En la tabla I se resumen algunos aspectos clínicos de la serie. El motivo de diagnóstico en 41 casos (77,4%) fue un hallazgo de una imagen sospechosa en una mamografía de *screening*, y con menor frecuencia (15,1%) la existencia de una masa mamaria palpable. En 45 casos (85%) la mamografía mostró microcalcificaciones sospechosas (BI-RADS 4 ó 5), observándose en la misma un tamaño medio sugestivo de extensión tumoral clínica de 2,4 cm (rango 0,3-7 cm). El tamaño medio anatomopatológico en los casos asentados sobre un CDIS de tipo comedo fue de 2,7, y de 2,1 y 1,8 cm para los cribiformes y sólidos respectivamente.

**Tabla I. Resumen de algunos aspectos clínicos y terapéuticos observados en la serie**

-Edad		
x: 50,5 a (21-82)		
-Motivo de consulta		
Chequeo	41 casos	77,3%
Tumor	8	15,1
Secreción	3	5,7
Enf. Paget.	1	1,9
-Mamografía		
Microcalcificaciones	45	84,9%
-Tamaño cT		
x: 2,4 cm (0,3-7 cm)		
-Cirugía		
• Tumorectomía		
Simple	7 casos	13,2%
+ V.A.	17	32,1
• Mastectomía		
Simple	4	7,5
+ Reconstrucción	15	28,3
Rad. Modificada	10	19,9

Este tamaño tumoral y la voluntad de la paciente adecuadamente informada, fueron los determinantes de la técnica quirúrgica empleada: en 24 casos se practicó cirugía conservadora (17 casos con cirugía axilar), complementada en todos los casos con radioterapia; en 29 casos se practicó una mastectomía. Todos los casos de mastectomía simple incluyeron la exéresis de al menos cuatro ganglios correspondientes al nivel I axilar; en 15 casos la mastectomía se complementó con reconstrucción mamaria en el mismo acto operatorio.

Los resultados del estudio de algunos aspectos morfológicos y biológicos del tumor se resumen en la tabla II. En 26 casos (49,1%) se confirmaron dos o más focos de microinvasión. El patrón comedo representó el tipo más frecuente (52,8%): el 49,1% de los mismos mostró multifocalidad. Sobre el total de la serie 22 casos (41,5%)

**Tabla II. Algunos aspectos morfológicos e inmunohistoquímicos de la serie**

<i>Subtipo de CDIS</i>	Comedo	28	52,8%
	Cribiforme	11	20,7%
	Sólido	10	18,8%
	Papilar	4	7,5%
<i>Grado Nuclear</i>	I	8	15,1%
	II	20	37,7%
	III	25	47,2%
<i>Mic Multifocal</i>		26	49,1%
	<i>R. Hormonales*</i>		
	RE+	32	76,2%
	RP+	26	61,9%
<i>Ki 67*</i>	x: 12,1%		
<i>c-erbB2*</i>	0	13	30,9%
	1	12	28,6%
	2	7	16,7%
	3	10	23,8%
<i>p53*</i>	0	21	50%
	Débil	8	19%
	Alto	13	31%

\*Técnicas de IHQ realizada en 42 casos

mostró un grado nuclear III. El estudio IHQ en el subtipo comedo mostró unos valores medios de Ki67 del 18,5% (12,1% en el total de la serie); expresión de p53 alta en el 46,4% (31% en la serie), y de erbB-2 catalogada de 3+ en el 50% de los casos (23,8% en la serie total). La expresión de receptores estrogénicos fue positiva (> 10% de células) en el 76,2% de la serie (52,4% en los tipo comedo) y en el 61,9% para los de progesterona (42,8% en el tipo comedo).

En los 46 casos en los que se estudio el estado axilar, con una media de 12,6 ganglios extraídos, en ninguno se encontró afectación metastásica (las mastectomías catalogadas como simples incluyeron una media de 4 ganglios axilares).

Tras un seguimiento medio de 66 meses, en un caso aparecieron metástasis a los 7 años (correspondió a un T1mic sobre patrón comedo, microinfiltración multifocal, y erbB2 de 3+, al que se había practicado mastectomía radical modificada por tratarse de un tumor mamográfico y morfológicamente multicéntrico, sin afectación axilar en el estudio de 23 ganglios extraídos).

## DISCUSIÓN

Esta asociación de CDIS con microinvasión, fue definida como T1mic por la AJCC en 1997 y su incidencia se incrementa en relación con la difusión de los programas de *screening* y la minuciosidad con la que se realice el estudio microscópico de un CDIS. En la mayoría de los casos el diagnóstico clínico es el resultado del hallazgo de microcalcificaciones sospechosas en un estudio mamográfico de *screening*, circunstancia que hemos observado en 41 casos (77,4%); con menor frecuencia el motivo de consulta fue la presencia de una masa palpable (15,1%), hallazgos similares a los descritos por otros autores (7,10).

Las peculiaridades y comportamiento de esta forma tumoral no están bien definidas, dado que ha sido incluida dentro de conceptos muy variados, observándose en la literatura diferencias fundamentalmente en función de la extensión del área de invasión aceptada para esta categoría tumoral (Tabla III). Mientras algunos autores (11-16) incluyen la posibilidad de uno o más focos de infiltración, siempre < 1 mm, otros aceptan hasta los 2 mm (3,4,17), o es medida en relación al porcentaje ocupado por la microinvasión en la extensión examinada (12,18), existiendo publicaciones en las que se hace referencia a la invasión estromal sin especificar la extensión de la misma (6,19,20). Esta falta de uniformidad en la definición de la microinvasión ha contribuido a la confusión expresada en la bibliografía, determinando controversias

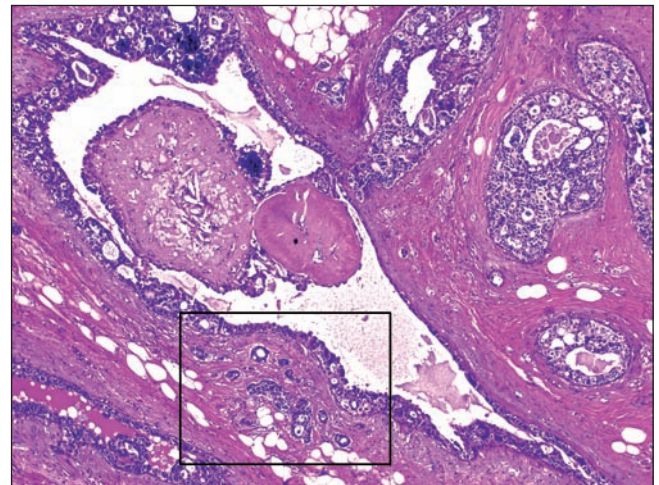


Fig. 1. Área de microinfiltración en el espesor de un carcinoma intraductal.

**Tabla III. Resumen de algunas series de la bibliografía en el que se realiza la incidencia de afectación ganglionar axilar y criterio seguido para la definición de microinfiltración**

Autor - año	Nº casos	pN+	Criterio (T1mic)
Kinne 1989 (32)	41	4 (10%)	No especificado
Wong 1990 (10)	33	0	No especificado
Solin 1992 (27)	37	2 (5%)	≤ 2 mm
Le Bouedec 1999 (4)	60	3 (5%)	≤ 2 mm
Silver 1998 (3)	38	0	≤ 2 mm (un foco)
	0		≤ 1 mm (varios focos)
Mascarel 2002 (5)			
Tipo 1	72	0	Clasificación OMS 1981
Tipo 2	171	14 (10)	
Silverstein 1997 (2)	21	0	≤ 1 mm
Mann 1999 (35)	18	0	≤ 1 mm
Klauber 2000 (37)	31	3 (10%)	≤ 1 mm
Padmore 2000 (14)	11	0	≤ 1 mm
Wasserberg 2000 (15)	37	3 (8%)	≤ 1 mm
Intra 2003 (8)	41	4 (10%)	≤ 1 mm
Yang 2003 (16)	28	0	≤ 1 mm
Le Bouedec 2005 (4)	107	8 (7,5%)	≤ 1 mm
Zornoza 2006	53	0	≤ 1 mm

sobre el tratamiento y la evolución de estas pacientes. Parece necesario, siguiendo la Clasificación TNM actual (9), unificar los criterios sobre este aspecto como única forma de conocer las peculiaridades de esta forma tumoral, siendo esta en general, la actitud observada en las publicaciones aparecidas con posterioridad a la publicación en 1997 de la clasificación AJCC para el cáncer de mama, en la que por primera vez se incluye la definición de este concepto.

En un estudio reciente, Mascarel (5) diferencia dos formas dentro del T1mic, según muestren uno o más focos de microinfiltración, por presentar esta segunda forma en la experiencia del autor, una mayor incidencia de afectaciones ganglionares y con ello un peor pronóstico. En nuestra serie esta multifocalidad se ha observado en 26 casos (49,1%) sin que hayamos observado diferencias en la afectación axilar o a lo largo del seguimiento.

Se ha descrito la microinvasión en el CDIS con una incidencia que varía entre el 5-26% (21-23); en nuestra serie el T1mic se ha presentado en el 23,5% de los CDIS. Esta incidencia, y la posible multifocalidad, están en íntima relación con la minuciosidad con que se realice el estudio microscópico. Ellis y Tavassoli (24) refieren que en la práctica habitual es muy difícil en un examen rutinario realizar un completo y exhaustivo estudio de todo el espécimen, pudiendo por ello pasar inadvertida la microinfiltración, especialmente en los casos de CDIS extensos. Con frecuencia es preciso recurrir a técnicas de IHQ como ayuda para establecer el diagnóstico de microinvasión, en base a la ausencia en estos casos de inmunorreactividad de las células mioepiteliales, para una serie de marcadores de detección de estas células. Werling (25) compara el patrón de reactividad de varios anticuerpos en una serie de lesiones de diagnóstico complejo, concluyendo que la expresión de la proteína p63 es un marcador mioepitelial que puede complementar o reemplazar a los de utilización más común como el SMM-HC (*Smooth Muscle Myosin Heavy Chain*) y la calponina en el diagnóstico de las lesiones mamarias de diagnóstico complejo. Por todo ello, el diagnóstico de CDIS por microbiopsia, no excluye la existencia de focos de infiltración, que sólo serán descartados tras las exéresis completa de la lesión y su estudio histológico exhaustivo.

Lagios (26) señala que en ocasiones deberá hacerse diagnóstico diferencial con artefactos generados por la aguja de punción, la utilización del electrocuaterio; con lesiones como la adenosis esclerosante con atrapamiento epitelial, no debiéndose confundir con la cancerización lobulillar del CDIS.

El CDIS de tipo comedo se presentó en el 52,8% de los casos, hallazgo habitual en la bibliografía del T1mic (2,4,26,27), incidencia muy superior a la observada en las series de CDIS sin microinvasión (27,28). Este subtipo comedo, el alto grado nuclear y un alto número de conductos afectados por el CDIS, son en opi-

nión de distintos autores (3,15,20), factores que incrementan al riesgo de coexistencia de focos de microinfiltración en el espesor de un CDIS. En nuestra serie el 64,2% de los casos mostraron dos o más de estas características. De cualquier forma en nuestra experiencia, un bajo grado nuclear o un subtipo distinto al comedo no excluyen la posibilidad de microinvasión.

Se ha descrito (11,29) que el tumor T1mic presenta un tamaño total (valor medio de 38 mm) superior al observado en el CDIS puro; valor algo superior al descrito por otros autores (16,30) y al observado en nuestra serie. Esta extensión amplia del CDIS puede hacer difícil la detección de posibles microinfiltraciones, y por otro lado justifica un alto índice de mastectomías.

Tiene interés la valoración del papel que la oncoproteína erbB-2 y la proteína del gen supresor p53 puedan tener en las fases iniciales del cáncer mamario: en este estudio el porcentaje de positividad para el erbB-2 fue del 23,8% y se encontró positividad alta del p53 en el 31% de los casos. Allred (31) ya había referido una sobreexpresión de erbB-2 significativamente más alta en los carcinomas asociados a CDIS que en aquellos en los que no existió dicha asociación (22 vs. 11%). Por otro lado estos valores de expresión fueron del 50 y 36% para erbB-2 y p53 respectivamente en los T1mic asentados sobre un CDIS tipo comedo, confirmando su mayor agresividad.

El tratamiento quirúrgico no difiere del seguido para el CDIS, siendo obligada la radioterapia tras cirugía conservadora (26), dada la incidencia de recidivas especialmente cuando se asocia a un alto grado nuclear y subtipo comedo (27). La mastectomía en esta forma tumoral tiene las mismas indicaciones aceptadas para el CDIS.

La actitud a seguir sobre la axila sigue siendo un punto controvertido: frente a autores (27,28) que señalan que dado lo excepcional de la afectación ganglionar, no está justificada su exéresis, otros como Schuh (6), Kinne (32), Cox (33), en razón del índice de afectaciones ganglionares encontrados justifican el vaciamiento axilar completo, o el estudio del ganglio centinela, que para Intra (8) sería la técnica de elección en estos casos.

Mustafa (34) ha señalado que el hecho de prescindir del vaciamiento axilar no determina cambios en las pacientes con esta forma tumoral. Como se observa en la tabla III la incidencia de la afectación axilar está relacionada con el tamaño de la infiltración aceptado en el concepto de microinvasión; en la mayoría de series en las que como la nuestra se incluye un tamaño hasta 1 mm (2,14,16,35), no se ha encontrado afectación de los ganglios axilares, especialmente si el foco de microinvasión es único (5). De cualquier forma, en aquellos casos en los que por el tamaño de la lesión, especialmente si está asociada a un subtipo comedo, deba practicarse una mastectomía, creemos aconsejable incluir la exéresis de los ganglios del nivel axilar inferior, o el estudio del ganglio centinela como señala también CAMP (36). Klauber (37)



realiza estudio del ganglio centinela en 31 carcinomas T1mic, y encuentra afectación ganglionar en 3 casos (10%), dos de ellos en forma de micrometástasis, no encontrando afectación de otro ganglio tras el vaciamiento axilar. En este sentido, Chu (28) señala que la afectación del ganglio centinela, cualquiera que sea su tamaño, no autoriza la práctica de un vaciamiento axilar completo en estos tumores.

El pronóstico de esta forma tumoral es excelente, con una supervivencia a los 5 años del 97-100% (10,27), similar al observado en nuestra serie (100%). Mientras autores como Cavaliere (38) no encuentran diferencias respecto del CDIS puro, otros como Solin (27) sitúan esta supervivencia intermedia entre la esperada para el CDIS y la ofrecida por el carcinoma infiltrante puro de idéntico tamaño.

Tras una revisión de la bibliografía y a la luz de nuestro estudio, puede concluirse que es imprescindible unificar los criterios de definición de microinfiltración, aceptando la clasificación de la AJCC, ya que de otra forma es difícil obtener unas conclusiones definitivas. El examen de la pieza de resección de un CDIS debe ser minucioso, complementado en ocasiones mediante técnicas de IHQ para descartar focos de microinfiltración. Con los citados criterios la actitud terapéutica será similar a la empleada en el CDIS, y sólo en los casos de multifocalidad de la microinvasión especialmente sobre un subtipo comedo, o de CDIS extenso que obligue a la mastectomía, es aconsejable el examen axilar, preferentemente mediante estudio del ganglio centinela. La aparición de un foco de microinfiltración en el estudio microscópico diferido, no creemos justifique una posterior cirugía axilar, especialmente si se realizó cirugía mamaria conservadora y por consiguiente se complementará con radioterapia que habitualmente incluirá la axila inferior.

## BIBLIOGRAFÍA

- Patchefsky AS, Shaber GS, Schwartz GF, Feig SA, Nerlinger EE. The pathology of breast cancer detected by mass population screening. *Cancer* 1977; 40: 1659-70.
- Silverstein MJ. Ductal carcinoma in situ with microinvasion. En: Silverstein MJ. Ductal carcinoma in situ of the breast. Baltimore: Williams and Wilkins 1997: 557.
- Silver SA, Tavassoli FA. Ductal carcinoma in situ with microinvasion. *Breast J* 1998; 4: 344-8.
- Le Bouedec G, Gimbergues P, Feillel V, Penault-Llorca F, Dauplanr J. Cancers canauxiaux in situ du sein avec microinvasion. Quelle exploration ganglionnaire axillaire? *Presse Med* 2005; 34: 208-12.
- De Mascarel I, Mc Grogan G, Mathoulin-Pelissier S, Soubeyranet I, Picot V, Coindre JM. Breast ductal carcinoma in situ with microinvasion: a definition supported by a long-term study of 1248 serially sectioned ductal carcinomas. *Cancer* 2002; 94: 2134-42.
- Schuh ME, Nemoto T, Penetrante RB, Rosner D, Dao TL. Intraductal carcinoma. Analysis of presentation, pathologic finding and outcome of disease. *Arch Surg* 1986; 121: 1303-7.
- Zavotsky J, Hansen N, Brennan MB, Turner MB, Giuliano AE. Lymph node metastasis from ductal carcinoma in situ with microinvasion. *Cancer* 1999; 85: 2439-43.
- Intra M, Zurrada S, Maffini F, Sonzogni A, Trifiro G, Gennari R, et al. Sentinel lymph node metastasis in microinvasive breast cancer. *Am Surg Oncol* 2003; 10: 1160-5.
- American Joint Committee on Cancer. *AJCC Staging Manual*. Philadelphia: Lippincott-Raven 1997: 172.
- Wong JH, Kopald KH, Morton DL. The impact of microinvasion on axillary node metastases and survival in patients with intraductal breast cancer. *Arch Surg* 1990; 125: 1298-302.
- Lagios M, Westdahl P, Margolin F, Rose MR. Ductal carcinoma in situ: relationship of extent of noninvasive disease to the frequency of occult invasion, multicentricity, lymph node metastases and short-term treatment failures. *Cancer* 1982; 50: 1309-14.
- Frykberg ER, Bland KL. Management of in situ and minimally invasive carcinoma. *World J Surg* 1994; 18: 45-57.
- Dowlatshahi K, Snider HC, Kim R. Axillary node status in nonpalpable breast cancer. *Ann Surg Oncol* 1995; 2: 424-8.
- Padmore RF, Fowble B, Hoffman J, Rosser C, Hanlon A, Patchefsky AS. Microinvasive breast carcinoma. Clinicopathologic analysis of a single institution experience. *Cancer* 2000; 88: 1403-9.
- Wasserberg N, Morgenstern S, Schachter J, Fenig E, Lelcuk S, Gutman H. Risk factors for lymph node metastasis in breast ductal carcinoma in situ with microinvasive component. *Arch Surg* 2002; 137: 1249-52.
- Yang M, Moriya T, Oguma M, De la Cruz C, Endoh M, Ishida T, et al. Microinvasive ductal carcinoma (T1mic) of the breast. The clinicopathological profile and immunohistochemical features of 28 cases. *Pathol Int* 2003; 53: 90-6.
- Tavassoli FA. Infiltrating carcinomas, common and familiar special types. En: *Pathology of the breast*. Norwalk, CT: Appleton and Lange 1992: 293-347.
- Schwartz G, Patchefsky A, Finhlestein S, Sohn SH, Prestipino A, Feig SA, et al. Non palpable in situ carcinoma of the breast: Predictor of multicentricity and microinvasion and implications for treatment. *Arch Surg* 1989; 124: 29.
- Hoda SA, Prasad ML, Moore M, Hoda RS, Giri D. Microinvasive carcinoma of the breast: Can it be diagnosed reliably and is it clinically significant? *Histopathology* 1999; 35: 468-70.
- Simpson T, Thirlby RC, Dail DH. Surgical treatment of ductal carcinoma in situ of the breast: 10-to-20-year follow-up. *Arch Surg* 1992; 127: 468-72.
- Silverstein MJ, Waisman JR, Gamagami P, Gierson ED, Colburn WJ, Rosser RJ, et al. Intraductal carcinoma of the breast (208 cases). Clinical factors influencing treatment choice. *Cancer* 1990; 66: 102-8.
- Fowble B. In situ breast cancer. En: Fowble B, Goodman RL, Gñick JH, et al. *Breast cancer treatment: A comprehensive guide to management*. St Louis: Mosby-Year book; 1991.
- Adamovich TL, Simmons RM. Ductal carcinoma in situ with microinvasion. *Am J Surg* 2003; 186: 1123-16.
- Ellis IO, Tavassoli FA. Microinvasive carcinoma. En: F. A. Tavassoli. *Pathology and genetics of tumours of the breast and female genital organs*. World Health Organization Classification of Tumors. IARC.
- Werling RW, WangWH, Yaziji H, Gown AM. Immunohistochemical distinction of invasive from noninvasive breast lesions: A comparative study of p63 versus calponin and smooth muscle myosin heavy chain. *Am J Surg Pathol* 2003; 27: 82-90.
- Lagios MD. Microinvasion in ductal carcinoma in situ. En: Silverstein MJ. Ductal carcinoma in situ of the breast. Baltimore: Williams and Wilkins; 1997. p. 241.
- Solin LJ, Fowble BL, Yeh IT, Kowalshyn MJ, Schultz DJ, Weiss MJ, et al. Microinvasive ductal carcinoma of the breast treated with breast-conserving surgery and definitive irradiation. *Int J Radiat Biol Phys* 1992; 23: 961-8.
- Chu KU, Turner RR, Hansen NM, Brennan MB, Bilchik A, Giuliano AE. Do all patients with sentinel node metastasis from breast carcinoma need complete axillary node dissection? *Ann Surg* 1999; 229: 536-41.
- Silverstein MJ, Lagios MD. Ductal carcinoma in situ with microinvasion. En: Silverstein MJ. Ductal carcinoma in situ of the breast. 2<sup>nd</sup> edition. Baltimore: Lippcott; 2002. p. 534-29.
- Prasad MP, Osborne MP, Hoda SA. Observations on the histopathologic diagnosis of microinvasive carcinoma of the breast. En: Fechner RE, Rosen PP. *Anatomic Pathology Vol 3* Chicago. ASCP Press 1998: 209-32.

31. Allred DC, Mohsin SK, Fuqua SA. Histological and biological evolution of human premalignant breast disease. *Endocrine-Related cancer* 2001; 8: 47-61.
32. Kinne DW, Petre JA, Osborne MP, Frachia AA, De Palo AA, Rosen PP. Breast carcinoma in situ. *Arch Surg* 1989; 124: 33-4.
33. Cox CE, Nguyen K, Gray RJ, Salud C, Ku NN, Dupont E, et al. Importance of lymphatic mapping in ductal carcinoma in situ (DCIS): why map DCIS? *Am Surg* 2001; 67: 513-9.
34. Mustafa IA, Bland HI. Indications for axillary dissection in T1 breast cancer. *Ann Surg Oncol* 1998; 5: 4-8.
35. Mann GB, Port ER, Rizza C, Tan LK, Borgen PL, Van Zee KL. Six-year follow-up of patients with microinvasive, T1a and T1b breast carcinoma. *Ann Surg* 1999; 6: 591-8.
36. Camp R, Feezor R, Kasraian A. Sentinel lymph node biopsy for ductal carcinoma in situ: an evolving approach at the University of Florida. *Breast J* 2005; 11: 394-7.
37. Klauber-de More N, Tan LK, Liberman L, Kaptain S, Fey J, Borgen P, et al. Sentinel lymph node biopsy: Is it indicated in patients with high-risk ductal carcinoma in situ and ductal carcinoma in situ with microinvasion? *Ann Surg Oncol* 2000; 7: 636-42.
38. Cavaliere A, Scheibel M, Belleza G, Colella R, Gori S, et al. Ductal carcinoma in situ with microinfiltration: Clinicopathologic study and biopathologic profile. *Pathol Res Pract* 2006; 202: 131-5.