

## Lesiones premalignas o precursoras de cáncer de mama: aspectos diagnósticos y terapéuticos

J. de León Carrillo, J. M. Sousa Vaquero, L. Alfaro Galán, M. Á. Fernández Venegas

Servicio de Cirugía General y del Aparato digestivo. Unidad de Mama de los Hospitales Universitarios Virgen del Rocío. Sevilla

Entre los factores conocidos de riesgo de cáncer de mama: edad, sexo, reproductivos, dietéticos, hormonales endógenos y exógenos, radiaciones ionizantes, contaminación ambiental, familiares, mutaciones genómicas y el antecedente previo de haber padecido un cáncer de mama, tienen un especial relevancia las lesiones histopatológicas conocidas como preneoplásicas. (1, 2)

Las lesiones precursoras del cáncer de mama son un conjunto de procesos patológicos enmarcados según la clasificación histológica de Ellis como B<sub>3</sub> o lesiones de potencial maligno (2,3):

- Hiperplasia ductal atípica
- Neoplasia lobulillar.
- Lesiones papilares.
- Lesiones esclerosantes complejas y Cicatriz radial
- Lesiones de células columnares
- Hiperplasia pseudoangiomatosa.
- Lesiones mucocel-like.
- Proliferaciones fibroepiteliales con hiper celularidad estromal

La generalización de los programas de detección precoz de cáncer de mama ha incrementado el diagnóstico de lesiones no palpables y la biopsia percutánea se ha convertido en el método de elección para confirmar anatomopatológicamente estas lesiones, como alternativa a la biopsia quirúrgica. (3)

Su incidencia constituyen el 10% de la cirugía de las lesiones benignas de mama y su importancia radica en saber cual es su manejo y su verdadero potencial como precursores confirmados del cáncer de mama. (2,3)

Dupont y Page en 1985 fueron los primeros en realizar una revisión extensa que tras un estudio retrospectivo con 10.000 biopsias benignas determinaron el riesgo que presentaban estas lesiones dividiéndolas en tres grupos: lesiones no proliferativas sin riesgo, lesiones proliferativas sin atipia con un RR 1,9 y lesiones proliferativas con atipias con RR de 5,3 (4)

El objetivo de nuestra exposición es valorar las lesiones premalignas (LPM) de alto grado, analizando su manejo diagnóstico y la actitud quirúrgica de las mismas (5):

- Cicatriz radial
- Lesiones papilares.
- Atipia epitelial plana.
- Hiperplasia ductal atípica.
- Neoplasia lobulillar.

### Cicatriz radial

Pertenece al grupo de lesiones esclerosantes complejas, es una lesión difícil de distinguir del carcinoma infiltrante por su presentación mamográfica como una lesión estelar. Fueron identificadas en 1928 por Semb y Linell propuso el termino de cicatriz radial. (6)

Su importancia es doble, primero, porque pueden simular carcinomas en el estudio de imagen como en la exploración clínica y microscópica y, en segundo lugar, porque se asocian con un aumento del riesgo de cáncer posterior. (5)

Su incidencia oscila entre un 4% y un 28% aunque el promedio de cicatrices radiales encontradas en biopsias de mama por patología benigna es de un 7%, pueden ser multicentricas y bilaterales

En el examen macroscópico son lesiones muy similares al carcinoma escirro y patológicamente se caracterizan por una distorsión de la arquitectura estrellada, con una zona central fibroelástica y bandas de conjuntivo que atrapan lobulillos y ductos, con áreas de Adenosis lobulillar e Hiperplasia ductal, con la presencia la mayoría de las veces de microcalcificaciones. Pero con el dato patognomónico patológico de la persistencia de células mioepiteliales confirmadas por IHQ con marcadores para p63 y Calponina.

Clinicamente suelen ser lesiones menores de 1cm y las de mayor tamaño se presentan como tumoración palpable con incluso retracción cutánea por la tracción de las bandas fibrosas.

En el estudio de imagen en mamografía se presentan como una distorsión espicular con centro de menor densidad.

Tiene un RR de 3 y existe una infraestimación en la Biopsia percutánea del 22%.

El tratamiento va desde el seguimiento clínico-radiológico tras una BAV con suficiente material que permita descartar la presencia de una cáncer concomitante, pero hoy día sigue recomendándose la exéresis de la lesión con márgenes, por su asociación con CDIS y carcinoma infiltrante de bajo grado tipo tubular.

## Lesiones papilares

Constituido por un grupo heterogéneo de lesiones con un potencial precursor variado, poca incidencia 10%, las dividiremos en (5,7):

### 1. Adenomas del pezón

Conocido también como papilomatosis florida de los conductos del pezón, adenoma papilar del pezón y adenomatosis erosiva del pezón. Son tumores sólidos localizados en pezón o región subareolar. Se manifiestan por telorrea o lesión palpable retroareolar o tumoración que ocupa el pezón, exteriorizándose a veces por un galactóforo. Son lesiones benignas y con escaso RR 2, el tratamiento consiste en su extirpación completa.(7)

### 2. Papilomas intraductales

Se dividen en dos grupos: solitarios o centrales y periféricos o múltiples.

#### *Papilomas intraductales solitarios*

Tumores que afectan a mujeres entre 30-50 años, su tamaño es inferior a 1 cm, generalmente pequeños entre 3 a 4 mm y pueden estar localizados en un conducto principal o ser intraquisticos, el tumor suele estar unido a la pared por un fino tallo, aunque puede ser sésil y de consistencia muy friable, suele debutar con una secreción serosa o sanguinolenta persistente y suele ser diagnosticado por citología de la secreción o en estudios de imagen: ecografía, galactografía o ductoscopia.

Generalmente son benignos pero se puede asociar con alta frecuencia con HDA 14% y CDIS de bajo grado 10% que es lo que le da su verdadero valor como precursor. Rizzo( 8). Aumentando el RR de 3,5 a 7 e incluso 13 cuando son múltiples.

Su tratamiento es la extirpación ya sea por microductectomía identificando el conducto afecto, canalizándolo y a veces instilando un colorante en su interior, o ductoscopia, en el caso de disponer de la técnica y ser abordables por ella.

#### *Papilomas intraductales múltiples*

Se define como papilomatosis múltiple (PM) a la presencia de, al menos, cinco papilomas separados dentro de un segmento de tejido mamario (con frecuencia se encuentran en número considerablemente mayor) o de su presencia en, al menos, dos bloques consecutivos del tejido de la pieza quirúrgica (9). De localización periférica o subareolar en la mayoría de casos, involucra a ductos adyacentes y se acompaña de fibrosis, de manera que se presenta frecuentemente en forma

de nódulo o masa palpable. Existen múltiples datos acerca de la relación entre la PM y un aumento de riesgo de cáncer de mama. Un grado variable de atipia puede hallarse en este tipo de lesiones: cambios columnares con atipia hasta HDA e incluso CDIS en el tejido circundante. Con un alto RR de desarrollar un cáncer 5-13.

Suelen afectar a mujeres de la quinta década de la vida, se asocian clínicamente menos a telorrea, son periféricos y bilaterales.

Su diagnóstico con Biopsia percutánea subestima la incidencia de malignidad, siendo el análisis histológico de la totalidad de la pieza obligado. Rizzo (8).

El tratamiento estaría basado en la cirugía del lóbulo, identificando los conductos afectados y realizando una extirpación amplia, centrada en el canalículo principal, cuando la zona es extensa se debe contemplar la mastectomía simple con reconstrucción inmediata.(8,9)

### 3. Papilomatosis juvenil

Descrita por Rossen en 1980, se observa en mujeres jóvenes y adolescentes con una media de 23 años, pero también se han descrito en la cuarta década de la vida. Suele cursar con una tumoración circunscrita y móvil, difícil de distinguir de un fibroadenoma, histológicamente se asocia a los cambios fibroquísticos, no son capsuladas, y se asocian con una proliferación epitelial intensa con características muy similares al CDIS. Comporta un elevado riesgo de cáncer de mama en especial cuando es bilateral y concurren antecedentes familiares de un RR 13.

Su tratamiento es la exéresis amplia con margen y a veces la mastectomía.(7)

## Lesiones proliferativas intraepiteliales mamarias

La OMS clasifica las lesiones proliferativas intraepiteliales mamarias 2003 por Tavasoli (10,11) y refrendada en el consenso de San Gallent del 2005 por Viale (12), se dividen en dos grandes grupos: las que tienen un fenotipo ductal y las de fenotipo lobulillar. (10,11,12,13,14)

### A. Fenotipo Ductal

Hiperplasia ductal usual (HDU)  
DIN 1A: Atipia epitelial plana (AEP)  
DIN 1B: Hiperplasia atípica. (HDA)  
DIN 1C: CDIS de bajo grado  
DIN 2: CDIS de grado intermedio  
DIN 3: CDIS de alto grado

### B. Fenotipo Lobulillar

LIN 1: Neoplasia lobulillar sin atipia o Hiperplasia lobulillar (HL)

LIN 2: Neoplasia lobulillar atípica o Hiperplasia lobulillar atípica (HLA)

LIN 3: constituido por CLIS y su variante pleomorfica (CLISP) con células en anillo de sello con necrosis acompañante y distensión máxima del acino lo que le confiere especial relevancia y agresividad.

En nuestro trabajo solo haremos una exposición de las lesiones proliferativas precursoras neoplásicas, no siendo objeto de nuestra exposición el CDIS.

### 1. Hiperplasia ductal usual (HDU)

Proliferación del epitelio ductal mayor de 2 capas de células con sobreexpresión de E-Cadherina, R.H. positivos y negatividad de HER-2, distinguiendo entre:

- Hiperplasia Leve entre 2 y 4 células
- Hiperplasia florida mayor de 4 células.

No se considera un precursor pero tiene un RR bajo, entre 1,2-2 y no tiene un sustrato mamográfico, salvo cuando se asocia a necrosis o microcalcificaciones.

Su diagnóstico con biopsia percutánea no requiere tratamiento quirúrgico solo seguimiento. (7)

### 2. Atipia epitelial plana (DIN 1A)

Debido a los avances técnicos y al incremento diagnóstico de anomalías mamográficas, por la generalización de los estudios de cribado mamográfico, con el aumento concomitante del número de biopsias percutáneas de mama, se han detectado un número creciente de lesiones de células columnares (CCL). Sin embargo, estas lesiones pueden ser difíciles de manejar, ya que su clasificación ha cambiado con el tiempo y la investigación realizada sólo se ha limitado a su significación clínica. (13)

-CCC: cambios células columnares o adenosis de conducto ciego se caracteriza por una sola capa de células columnares.

-CCH: hiperplasia de células columnares con múltiples capas estratificadas con acolchonamiento apical.

-AEP o FEA: atipia epitelial plana o flat epithelial atypia, células monomórficas con atipia citológica y hocios apicales exagerados.

Su presentación clínica suele ser un hallazgo mamográfico con la presencia de microcalcificaciones agrupadas tipo psamomatosas de morfología amorfas o pleomorfas.

La lesión ahora conocido como AEP/FEA fue descrito originalmente por Azzopardi como «carcinoma de apego,» y esta lesión puede coexistir con hiperplasia ductal atípica (ADH), carcinoma ductal in situ y carcinoma invasor de bajo grado como es el carcinoma tubular. Schnitt y Collins (5).

Tiene un RR de 2 y una infraestimación en la biopsia percutánea de 25 al 33%.

La diferenciación entre CCC, CCH, y FEA es clínicamente significativa: CCC y CCH son consideradas lesiones benignas, y no son subsidiarias de tratamiento quirúrgico, mientras que AEP/FEA puede estar asociado con, e incluso ser un precursor, del carcinoma ductal in situ de bajo grado y de la hiperplasia ductal atípica. Por lo tanto, la identificación de FEA en la biopsia percutánea obliga a la exéresis del resto de la lesión por la alta asociación a HDA y CDIS. (15)

La gestión posterior de las pacientes será su seguimiento radiológico con mamografía anual.

### 3. Hiperplasia atípica (DIN 1B)

Lesión neoplásica intraductal que no cumple todos los criterios citológicos y arquitecturales propios del CDIS de bajo grado (BG), es una mezcla de HDU mas células de CDIS de BG. Lesión neoplásica intraductal con todos los criterios de CDIS-BG de dimensiones reducidas, el límite cuantitativo se ha definido en 2mm. Tavassoli (11,13).

Es la lesión histológica más frecuente 20% de las biopsias realizadas por calcificaciones y el 5% de todas las biopsias percutáneas. (17)

Incremento de riesgo moderado: RR de Carcinoma Infiltrante entre: 2.4-13% este rango está influenciado si se asocia con una historia familiar de cáncer de mama, con un intervalo para desarrollo de cáncer 8.3 años, en HDU es 14.3 años

Su manifestación clínica principalmente es el hallazgo en mamografía de un área de Microcalcificaciones amorfas o pleomorfas.

Infraestimación en biopsia percutánea es 50% si utilizamos una aguja 14G y si de 9G del 20%.

Su tratamiento es la extirpación de la lesión por la alta asociación con CDIS e infiltrante, una vez descartada la malignidad no necesita márgenes. No está indicada la mastectomía. (18)

Se ha postulado quimioprevención con Tamoxifeno o Raloxifeno, en el primer caso en el ensayo NSABP P-1 se objetivó una disminución del riesgo de cáncer de mama en HDA del 86% (19,20,21).

Seguimiento anual con mamografía.

### Neoplasia lobulillar (lin)

Término propuesto por Haagensen 1978 (22). La neoplasia lobulillar incluye el espectro que va desde la hiperplasia lobulillar atípica (HLA) hasta el CLIS. La tendencia actual es usar el nombre genérico porque son la misma entidad nosológica y la diferencia es cuantitativa, como en la HDA con el CDIS de BG. (23)

Proliferación de células pequeñas poco cohesivas, originadas en la unidad terminal ducto-lobulillar, que causa variable grado de distensión de las unidades acinares. Tienen en común la no expresión de E-Cadherina, R. H. positivos y C-erb-2 negativo (23)

No tienen expresión clínica ni mamográfica y suele ser su diagnóstico incidental en el estudio patológico de lesiones biopsiadas por otro motivo, sin embargo en el caso de CLIS pleomórfico se observan con alta frecuencia microcalcificaciones pleomorfas y amorfas, en ocasiones se asocia con lesiones benignas como fibroadenoma y adenosis esclerosante y en la misma pieza puede formar lesiones híbridas ducto-lobulillares. (24)

Su prevalencia es relativamente baja, su frecuencia asociado a carcinomas entre 1-3.8% y en biopsias benignas entre 0.5-4%. Suele ser multifocal, multicéntrico en un 85% y bilateral en un 30%. (24)

La neoplasia lobulillar es un precursor no obligado para el Cáncer Invasor (ductal o lobulillar) en cualquiera de las mamas, pero sólo una minoría lo desarrollan.

La media de edad a las que se le diagnostica una neoplasia lobulillar está sobre los 40-50 años, 10 años antes en los que se aprecia el intervalo de mayor frecuencia de cáncer de mama infiltrante.(23)

La incidencia acumulada de carcinoma invasor en las mujeres con Neoplasia lobulillar aumenta en 1% anual y el riesgo es el mismo para ambas mamas, por lo cual el riesgo acumulado a lo largo de la vida es de un 30-40% de desarrollar un carcinoma infiltrante. El Cáncer Infiltrante puede aparecer en cualquiera de las dos mamas pero es 3 veces más frecuente en la mama ipsilateral y el tipo de neoplasia invasora que se objetiva entre un 25-50% es un carcinoma lobulillar invasor.(24)

El RR es de 6,9 a 12 y se incrementa hasta un 13 si existen antecedentes familiares de cáncer de mama en un familiar de 1º grado.

La infraestimación en la biopsia percutánea es de un 20% (10-35%) por lo que su hallazgo obliga a realizar una biopsia quirúrgica por el elevado incremento de la asociación de un CDIS o de una neoplasia invasora, siendo mucho mas frecuente en la variante pleomorfa.(24)

Las estrategias terapéuticas deben tener en cuenta que el riesgo es mayor para ambas mamas y en la mayoría de los casos se opta por llevar a cabo una estricta vigilancia con estudio de imagen mamario con mamografía y RM detectando de forma precoz el desarrollo de un cáncer.(24)

La quimioprolifaxis con Tamoxifeno demostrada en los ensayos: BCPT, NSABP P-1, IBIS I, o con Raloxifeno: NSABP P-2 (STAR), CORE, MORE, o Inhibidores de la Aromatasa de 3ª generación especialmente Exemestano, ensayo Excel MAP3, disminuyen respectivamente entre un 56% el riesgo de cáncer de mama invasor con Neoplasia lobulillar confirmada, 58% y un 65% respectivamente la incidencia de cáncer de mama invasivo.(19,20,21)

La cirugía profiláctica con mastectomía bilateral disminuye el riesgo en un 90-95% Hartmann (25), pero debe reservarse esta opción para la concomitancia de antecedentes familiares y mamas de difícil seguimiento con las técnicas de imagen al uso.

La actitud terapéutica en la Neoplasia Lobulillar debe ser la extirpación de la lesión, no es obligatorio la presencia de márgenes libres, salvo en la variante pleomórfica, que es perentorio la presencia de márgenes libres (24) y si existe concomitantemente con un carcinoma infiltrante no es una contraindicación del tratamiento conservador de la mama, aunque según Sasson (26) existe un incremento de riesgo de una segunda neoplasia primaria a los 5 años.

## Conclusiones

Las lesiones preneoplásicas son lesiones de alto grado que aumenta el riesgo de presentar un cáncer de mama a lo largo de la vida (2). Su incidencia ha aumentado por los programas poblacionales de cribado de cáncer de mama y la realización de biopsia percutánea asistida por imagen, para definir histopatológicamente la naturaleza de muchas lesiones no palpables encontradas en estos estudios y se ha convertido en la técnica de elección ante la biopsia diagnóstica excisional clásica, pero esta técnica en auge a veces puede infraestimar los hallazgos

detectados, recomendando por ello la exéresis quirúrgica de las lesiones, ello se puede obviar obteniendo especímenes mamarios mayores añadiendo al sistema de biopsia vacío BAV: Mamotomo o Suro.(3,16, 27)

Riesgo de infraestimación en biopsia percutánea (27):

- Cicatriz Radial: 5-15%
- Lesiones papilares: 3- 20%
- AEP: 13-21%
- HDA: 5-20%
- Neoplasia Lobulillar:15-20%

La intervención quirúrgica realizada debe ser realizada con intencionalidad terapéutica procurando obtener márgenes libres de lesión, al ser generalmente lesiones no palpables se necesita una relación estrecha entre los cirujanos y ginecólogos de las unidades de mama con servicios afines pertenecientes a estas unidades multidisciplinarias de mama: radiólogos y médicos nucleares, marcando las lesiones con marcadores radiopacos en el momento de la biopsia percutánea, radiolocalización con arpón de las lesiones no palpables, generalmente microcalcificaciones o distorsiones arquitecturales o con la técnica de ROLL, inyectando en la lesión un macrocoloide marcado con Tc que evite su emigración y con ayuda de una Gammacamara portátil y visión directa de la lesión, nos ayuden a su correcta exéresis con el menor sacrificio glandular y preservando la cosmética mamaria.(28)

## Bibliografía

1. Willett W, Tamini R, Hankinson S, Hunter D, Colditz G. Factores no genéticos en la etiología del cáncer de mama. En Harris R, Lippman M, Morow M, Osborne K.: *Enfermedades de la Mama 4ª Ed.* Lippincott Williams & Wilkins. 2011. 248-291.
2. Lopez García M.A. et al. Breast cancer precursors revisited: molecular features and progression pathways. *Histopathology* 2010, 57, 71-192.
3. Ellis IO, Humphreys S, Michell M., et al., UK National Coordinating Committee for Breast Screening Pathology; European Commission Working Group on Breast Screening Pathology. Best Practice No 179. Guidelines for breast needle core biopsy handling and reporting in breast screening assessment. *J Clin Pathol* 2004; 57:897-902.
4. Dupont WD, Page DI Risk factors for breast cancer in women with proliferative breast disease. *N Engl J Med* 1985; 312:146-151.
5. Schnitt Stuart J y Collins Laura. Histología de los trastornos benignos de la mama. En Harris R, Lippman M, Morow M, Osborne K. *Enfermedades de la Mama 4ª Ed.* Lippincott Williams & Wilkins. 2011. 69-85.
6. Linell F, Ljungberg O, Anderson I Breast carcinoma. Aspects of early stages, progression and related problems. *Acta Pathol Microbiol Scand Suppl* 1980 (272):1-233.
7. Dixon Michael y Bundred Nigel. Planteamiento diagnóstico-terapéutico ante los trastornos del sistema ductal y las infecciones. En Harris R, Lippman M, Morow M, Osborne K Harris: *Enfermedades de la Mama 4ª Ed.* Lippincott Williams & Wilkins. 2011: 42-51.
8. Monica Rizzo et al. Surgical Follow-Up and Clinical Presentation of 142 Breast Papillary Lesions Diagnosed by Ultrasound-Guided Core-Needle Biopsy. *Annals of Surgical Oncology*. 2008; 15, Number 4, 1040-1047.
9. Barco I. et al. Papilomatosis múltiple: presentación clínica y radiológica. *Rev. Senología Patol Mam.* 2010; 23(5) 214-217.

10. Tavasoli FA, Devilee P. Pathology & Genetics. Tumors of the Breast and female genital organs 3ª ed. Lyon IARC 2003.
11. Tavassoli FA. Breast pathology: rationale for adopting the ductal intraepithelial neoplasia (DIN) classification. *Nat. Clin. Pract. Oncol.* 2005; 2; 116-117.
12. Viale G. Histopathology of primary breast cancer. *The Breast* 2005, vol 14 suppl 1.
13. Jan O Ellis. Intraductal proliferative lesions of the breast: morphology, associated risk and molecular biology *Modern Pathology* (2010) 23, S1-S7.
14. Schnitt. J. Flat epithelial atypia classification, pathologic features and clinical significance. *Breast Cancer Res* 2003;5: 263-268.
15. F. Ignacio Aranda López, Gloria Peiró Cabrera, Cristina Alenda González. Lesiones de células columnares y atipia epitelial plana de la mama. *Rev Esp Patol* 2006; Vol 39, n.o 2: 81-85.
16. Allred Craig. Histología y características biológicas de las lesiones mamarias preneoplásicas. En Harris R. Lippman M. Morow M. Osborne K: *Enfermedades de la Mama 4ª ed.* Lippicott Williams & Wilkins. 2011: 321-33
17. Katheryn Evers. Biopsia guiada por imagen de las lesiones mamarias no palpables. En Harris R. Lippman M. Morow M. Osborne K: *Enfermedades de la Mama 4ª Ed.* Lippicott Williams & Wilkins. 2011: 192-204.
18. Khan S. Y Gapstur S. Planteamiento diagnóstico-terapéutico ante pacientes de alto riesgo. En Harris R. Lippman M. Morow M. Osborne K: *Enfermedades de la Mama 4ª Ed.* Lippicott Williams & Wilkins. 2011: 292-303.
19. Fisher B. Constantino JP, Wickerham DL et al Tamoxifen for prevention of breast cancer: current status of the National Surgical Adjuvant Breast and Bowel Project P-1 Study. *J. Natl. Cancer Inst.* 2005;97(22): 1652-1662.
20. Vogel VG, Costantino JP, Wickerham DL., et al. Effects of tamoxifen vs raloxifene on the risk of developing invasive breast cancer and other disease outcomes: the NSABP study of tamoxifen and raloxifene /STAR) p-2 trial *JAMA* 2006; 295(23): 2727-2739.
21. Rastogi P, Lo S y Vogel V. Quimioprolifaxis: aspectos clínicos. En Harris R. Lippman M. Morow M. Osborne K: *Enfermedades de la Mama 4ª edición.* Lippicott Williams & Wilkins. 2011: 304-320.
22. Haagensen CD, Lane N, Lattes R et al. Lobular neoplasia (so-called lobular carcinoma in situ) of the breast. *Cancer* 1978; 42: 737-769.
23. Simpson PT. Reis-Filho JS y Lakhani SR. Carcinoma lobulillar in situ: biología e histopatología. En Harris R. Lippman M. Morow M. Osborne K. *Enfermedades de la Mama 4ª Ed.* Lippicott Williams & Wilkins. 2011:333-340.
24. Kilbride K y Newman L. Carcinoma lobulillar in situ: enfoque diagnóstico y terapéutico. En Harris R. Lippman M. Morow M. Osborne K: *Enfermedades de la Mama 4ª Ed.* Lippicott Williams & Wilkins. 2011: 341-34
25. Hartmann L. et al. Benign breast disease and the risk of breast cancer. *N. Engl J Med* 2005; 353: 229-37.
26. Sasson AR Fowble B, Hanlon AL et al. Lobular carcinoma in situ increases the risk of local recurrence in selected patients with stages I and II breast carcinoma treated with conservative surgery and radiation. *Cancer* 2001; 91:1862-1869
27. Maristany Daunert M. T. Diagnóstico radiológico y morfológico de las lesiones preinvasivas de la mama. XIV Jornadas sobre cáncer de Mama: Patología Preinvasiva. Barcelona. 2010.
28. De León Carrillo J.M. Tratamiento quirúrgico del cáncer de mama. En Cuadernos Multidisciplinares de Cáncer de mama. Salvador J. Ed. Saned 2009. 69-81