



Afectación ganglionar en 454 casos con carcinoma ductal infiltrante de mama según el hallazgo de componente intraductal asociado

Pau Carabias-Meseguer,* Maite Cusidó-Gimferrer,* Ignacio Zapardiel-Gutiérrez,** Francesc Tresserra-Casas,* Rafael Fábregas-Xauradó,* Jordi Xercavins-Montoya***

Nivel de evidencia: II-1

RESUMEN

Antecedentes: existen estudios que han demostrado que el carcinoma ductal infiltrante de mama evoluciona a partir de lesiones precursoras o preinvasivas. Se acepta que el riesgo de padecer carcinoma ductal infiltrante aumenta ligeramente en las hiperplasias, pero sobre todo en los casos de hiperplasia atípica y carcinoma intraductal.

Objetivos: evaluar y comparar la afectación ganglionar del carcinoma ductal infiltrante con componente del carcinoma intraductal (grupo 1), con el carcinoma ductal infiltrante sin componente intraductal (grupo 2).

Material y método: estudio observacional y retrospectivo de 454 casos de carcinoma ductal infiltrante mamario. Se recogieron datos de las variables histopatológicas y se compararon los datos del grupo 1 con los del grupo 2.

Resultados: del total de casos, 176 (38.8%) mostraron afectación ganglionar; correspondieron 136 pacientes (39.5%) al grupo 1 y 40 pacientes (36.4%) al grupo 2. En el grupo 1, el subgrupo de carcinoma intraductal de alto grado tuvo afectación ganglionar mayor (82 casos, 55.4%), que el subgrupo de carcinoma intraductal con componente intraductal extenso, con afectación ganglionar en 84 casos (49.7%). Estos últimos fueron significativamente más que los casos del grupo 2 ($p = 0.003$ y $p = 0.028$, respectivamente). Además, el subgrupo de carcinoma ductal infiltrante con carcinoma intraductal sin necrosis tuvo afectación ganglionar (30 casos, 24%) significativamente menor ($p = 0.034$) que el grupo 2.

Conclusiones: en términos globales no parecen existir diferencias en la incidencia de metástasis ganglionares entre los carcinomas ductales infiltrantes con componente intraductal o sin él. Al clasificar los casos con componente intraductal, se observaron diferencias estadísticamente significativas relativas a la mayor incidencia de afectación ganglionar en los casos de carcinoma ductal infiltrante asociado con carcinoma intraductal de alto grado, o cuando existía componente intraductal extenso, y menor afectación en los de bajo grado sin necrosis.

Palabras clave: carcinoma ductal infiltrante, carcinoma intraductal, afectación ganglionar.

ABSTRACT

Background: Studies have shown that breast infiltrating ductal carcinoma develops from precursor lesions or pre-invasive. It is accepted that the risk of invasive ductal carcinoma increased slightly in hyperplasia, but especially in cases of atypical hyperplasia and intraductal carcinoma.

Objectives: To evaluate and compare the nodal status between ductal breast cancer with *in situ* component (group 1) or without it (group 2).

Material and method: Descriptive and retrospective study that included 454 ductal breast cancers. Data concerning clinical and pathological variables was collected. All data was compared between both groups.

Results: Among all cases, 176 (38.8%) showed positive lymph nodes, 136 patients (39.5%) from group 1 and 40 cases (36.4%) from group 2. Among group 1 cases, high-grade subgroup showed higher positive lymph node rate (82 cases, 55.4%) than the extensive *in situ* carcinomas subgroup (84 cases, 49.7%). Both of them had a significant higher rate than group 2 cases ($p = 0.003$ y $p = 0.028$, respectively). Moreover, the low-grade *in situ* carcinomas without cellular necrosis had positive lymph nodes just in 30 cases (24%), significantly lower ($p = 0.034$) than group 2.

Conclusions: We did not find overall statistical differences between groups depending on *in situ* associated component. But when we analyzed *in situ* subgroups, we found differences with higher positive lymph node rate in high grade carcinomas and extensive *in situ*

carcinomas subgroups, while lower affectation rates were observed in low grade carcinomas (without cellular necrosis), compared to the group of breast cancers without *in situ* component associated.

Key words: ductal breast cancer, *in situ* carcinoma, nodal status.

RÉSUMÉ

Antécédents: des études ont démontré que le carcinome ductal infiltrant du sein évolue à partir de lésions précurseurs ou préinvasives. On accepte que le risque de souffrir carcinome ductal infiltrant augmente légèrement dans les hyperplasies, mais surtout dans les cas d'hyperplasie atypique et carcinome intraductal.

Objectifs: évaluer et comparer l'affection ganglionnaire du carcinome ductal infiltrant avec composante du carcinome intraductal (groupe 1) avec le carcinome ductal infiltrant sans composante intraductale (groupe 2).

Matériel et méthode: étude descriptive et rétrospective de 454 cas de carcinome ductal infiltrant du sein. On a réuni des données appartenant aux variables histopathologiques et on a fait la comparaison entre les données du groupe 1 et celles du groupe 2.

Résultats: du total de cas, 176 (38,8%) ont montré affection ganglionnaire; 136 patientes (39,5%) appartenaient au groupe 1 et 40 patientes (36,4%) au groupe 2. Chez le groupe 1, le sous-groupe de carcinome intraductal de haut degré a eu affection ganglionnaire majeure (82 cas, 55,4%) à celle du sous-groupe de carcinome intraductal avec composante intraductale étendue, avec affection ganglionnaire dans 84 cas (49,7%). Ces derniers ont été plus nombreux que les cas du groupe 2 ($p = 0.003$ et $p = 0.028$, respectivement). En plus, le sous-groupe de carcinome ductal infiltrant avec carcinome intraductal sans nécrose a eu affection ganglionnaire (30 cas, 24%) significativement mineure ($p = 0.034$) à celle du groupe 2.

Conclusions: en général il ne semble pas qu'il existe des différences dans l'incidence de métastases ganglionnaires entre les carcinomes ductaux infiltrants avec composante intraductale ou sans elle. Au moment de classer les cas avec composante intraductale, on a observé des différences statistiquement significatives liées à la majeure incidence d'affection ganglionnaire dans les cas de carcinome ductal infiltrant associé avec carcinome intraductal de haut degré, ou lorsqu'il existait composante intraductale étendue, et mineure affection dans ceux de bas degré sans nécrose.

Mots-clés: carcinome ductal infiltrant, carcinome intraductal, affection ganglionnaire.

RESUMO

Antecedentes: Alguns estudos demonstraram que o carcinoma ductal infiltrante de mama evoluciona a partir de lesões pré-cursoras ou pré-invasivas. É aceita a hipótese de o risco de padecer de carcinoma ductal infiltrante aumenta ligeiramente as hiperplasias, sobre todo nos casos de hiperplasia atípica e carcinoma intraductal.

Objetivos: Avaliar e comparar a afetação ganglionar do carcinoma ductal infiltrante com componente do carcinoma intraductal (grupo 1), com o carcinoma ductal infiltrante sem componente intraductal (grupo 2).

Material e Método: Estudo descritivo e retrospectivo de 454 casos de carcinoma ductal infiltrante mamário. Foram coletados dados das variáveis histopatológicas e foram comparados os dados do grupo 1 com o grupo 2.

Resultados: Do total dos casos, 176 (38,8%) mostraram afetação ganglionar, corresponderam 136 pacientes (39,5%) do grupo 1 e 40 pacientes (36,4%) do grupo 2. No grupo 1, o subgrupo de carcinoma intraductal de alto grau teve afetação ganglionar maior em 82 casos, (55,4%), que o subgrupo de carcinoma intraductal com componente intraductal extenso, com afetação ganglionar em 84 casos (49,7%). Esses últimos foram significativamente mais que nos casos do grupo 2 ($p = 0,003$ e $p = 0,028$, respectivamente). Além disso, o subgrupo de carcinoma ductal infiltrante com carcinoma intraductal sem necrose teve afetação ganglionar em 30 casos (24%) significativamente menor ($p = 0,034$) que os do grupo 2.

Conclusões: Em termos globais não parece existir diferenças na incidência de metástases ganglionares entre os carcinomas ductais infiltrante com componente intraductal ou sem ele. Ao classificar os casos com componente intraductal, foram observadas diferenças estatisticamente significativas relativas à maior incidência de afetação ganglionar nos casos de carcinoma ductal infiltrante associado com carcinoma intraductal de alto grau, ou quando existia componente intraductal externo, e menor afetação nos de menor grau sem necrose.

Palavras-chave: Carcinoma ductal infiltrante, carcinoma intraductal, afetação ganglionar.

* Departamento de Obstetricia, Ginecología y Reproducción, Institut Universitari Dexeus, Barcelona, España.

** Servicio de Ginecología, Hospital Universitario Santa Cristina, Madrid, España.

*** Servicio de Ginecología, Hospital Valle d'Hebron, Barcelona, España.

Correspondencia: Dr. Ignacio Zapardiel Gutiérrez. Servicio de Ginecología, Hospital Universitario Santa Cristina. Calle Maestro Vives 2, Madrid 28009, España.

Correo electrónico: ignaciozapardiel@hotmail.com
Recibido: abril, 2010. Aceptado: octubre, 2010.

Este artículo debe citarse como: Carabias-Meseguer P, Cusidó-Gimferrer M, Zapardiel-Gutiérrez I, Tresserra-Casas F y col. Afec-tación ganglionar en 454 casos con carcinoma ductal infiltrante de mama según el hallazgo de componente intraductal asociado. Ginecol Obstet Mex 2011;79(1):5-10.

Diversos estudios han demostrado que el carcinoma ductal infiltrante de mama evoluciona a partir de lesiones precursoras o preinvasivas. Se acepta que el riesgo de padecer carcinoma ductal infiltrante aumenta ligeramente en las hiperplasias, pero sobre todo en los casos de hiperplasia atípica y carcinoma intraductal.¹

A pesar de los riesgos relativos de cada lesión precursora concreta, es fundamental el diagnóstico correcto y el seguimiento exhaustivo porque la edad de aparición de este tipo de lesiones en la población general es, tan sólo, de cinco años antes que la del cáncer infiltrante; se desconocen los mecanismos específicos de progresión de una a otra.²

Mientras que el diagnóstico de carcinoma intraductal está bien definido anatómo-patológicamente, el reconocimiento de esta lesión en la mama es complejo debido a la heterogeneidad de su expresión anatómica y de su historia natural. Así, pues, definimos el carcinoma *in situ* intraductal como la lesión precursora o preinvasiva que está limitada por la membrana basal y que, por tanto, no infiltra el estroma y no ha alcanzado los vasos, por lo que todavía no se ha diseminado. En este grupo han surgido muchas clasificaciones, que tienen en cuenta: la diferenciación celular, las características del núcleo, el hallazgo de necrosis y el tamaño de la lesión; la mayor parte de estas clasificaciones coincide en reconocer tres categorías fundamentales: el carcinoma intraductal de bajo grado (puede diferenciarse la existencia de necrosis), de alto grado y con componente intraductal extenso.³

Aun así, sabemos que existen algunos casos de carcinoma ductal infiltrante en los que no puede demostrarse el carcinoma *in situ* y se considera que se origina *de novo*, sin lesiones previas preinvasivas. Esos casos están asociados con diferentes alteraciones genéticas y tienen distinta evolución a los primeros.⁴

El objetivo de este estudio fue evaluar y comparar la afectación ganglionar del carcinoma ductal infiltrante con componente de carcinoma intraductal (grupo 1), con el carcinoma ductal infiltrante sin componente intraductal (grupo 2). Como objetivo secundario, comparamos otras variables clínico-patológicas entre los dos grupos.

MATERIAL Y MÉTODO

Estudio observacional y retrospectivo de todas las historias clínicas de nuestro centro, de pacientes con diagnóstico

anatomopatológico de carcinoma ductal infiltrante atendidas entre el 1 de enero de 1998 y el 31 de diciembre de 2002; se recogieron datos de 454 casos.

A todas las pacientes se les realizó una mamografía y una ecografía mamaria previa a la intervención quirúrgica que informó del tamaño, localización y cantidad de lesiones. También se les realizó la confirmación citológica de carcinoma ductal infiltrante.

Se recogieron todos los datos relativos al informe anatomopatológico posquirúrgico que indicó: grado de diferenciación del tumor, afectación ganglionar, existencia o no de carcinoma intraductal, grado de éste y su extensión.

Se obtuvieron datos acerca de la edad de las pacientes, tamaño del tumor, afectación ganglionar y cantidad de ganglios afectados, grado de diferenciación del tumor y existencia del carcinoma intraductal.

En caso de existir componente intraductal en el carcinoma ductal infiltrante, se estudió su grado de diferenciación, el hallazgo de necrosis y el del componente intraductal extenso.

Se definió el componente intraductal extenso como la aparición de carcinoma intraductal en más de 25% del área de la lesión infiltrante y, además, en la periferia de la misma, o lesiones predominantemente intraductales con pequeños focos de microinfiltración.

Para el análisis de los datos, los casos se dividieron en dos grupos: grupo 1, pacientes con carcinoma ductal infiltrante y componente de carcinoma intraductal asociado; y grupo 2, pacientes con carcinoma ductal infiltrante sin carcinoma intraductal asociado (110 casos, 23.9%).

La descripción de las variables cuantitativas se realizó con la media, desviación estándar y el rango. Las variables cualitativas se expresaron mediante la descripción de proporciones.

Para la comparación de algunas variables basales entre los dos grupos se usó la prueba *t* de Student para variables continuas entre grupos.

Para grupos de más de dos categorías se usó análisis de varianza.

El análisis de subgrupos se penalizó estadísticamente con la prueba post-hoc de Bonferroni. El análisis de variables cualitativas se realizó con la prueba de la χ^2 .

Todos los análisis se realizaron con el programa SPSS 16.0. Se fijó el error α en 5% y todas las comparaciones estadísticas se analizaron bilateralmente.

RESULTADOS

De los 454 casos revisados de carcinoma ductal infiltrante, el grupo 1, con 344 pacientes (75.8%) tuvo una edad media de 50.6 ± 11.3 años (rango 61.9-39.3 años); mientras que el grupo 2, con 110 pacientes (24.2%), tuvo una edad media de 53.4 ± 13.2 años (rango 66.7-40.2 años).

En el grupo 1, a 179 pacientes (52%) se les realizó mastectomía radical, y a 165 pacientes (48%) se les practicó tumorectomía con linfadenectomía axilar. En el grupo 2 se realizaron 56 mastectomías (51%), frente a 54 cirugías conservadoras (49%). No encontramos diferencias estadísticamente significativas entre los dos grupos respecto a la distribución de cirugías realizadas. La media de ganglios axilares obtenidos en las disecciones axilares fue de 15.6 ± 6.8 ganglios.

Grado de diferenciación del componente infiltrante

En el grupo 1 se encontraron 166 (48.2%) G1, 128 (37.3%) G2 y 50 (14.5%) G3; en comparación con el grupo 2 hubo 41 casos (37.3%) G1, 48 (43.6%) G2, 21 (19.1%) G3.

No se hallaron diferencias estadísticamente significativas entre los dos grupos respecto a estos grados de diferenciación histológica. En el grupo 1 se encontró necrosis tumoral en 75 casos (21.8%) y componente intraductal extenso en 53 casos (15.4%). En términos generales el tamaño medio de los tumores fue de 1.8 ± 1.1 cm (rango 0.7-2.9 cm). El grupo 1 tuvo un tamaño medio de 1.8 ± 1.1 cm (rango 0.7-2.9 cm), y el grupo 2 con tamaño medio tumoral de 1.8 ± 1.09 cm (rango 0.7-2.9 cm), sin diferencias estadísticamente significativas entre ambos grupos.

Del total de casos de carcinoma ductal infiltrante, 176 (38.8%) mostraron afectación ganglionar. En el grupo 1, 136 pacientes (39.5%) tenían metástasis ganglionares y en el grupo 2, 40 (36.4%). Las diferencias en este caso tampoco fueron estadísticamente significativas (Cuadro 1).

En un análisis complementario se comparó la afectación ganglionar en el grupo 2 con la afectación ganglionar de los distintos subgrupos histológicos de carcinoma intraductal hallados en el grupo 1 (Cuadro 2).

Con respecto a los casos de carcinoma ductal infiltrante con carcinomas intraductales de bajo grado, se dividieron a su vez en: a) subgrupo de carcinoma intraductal de bajo grado sin necrosis y afectación ganglionar en 30 casos (24%) y sin afectación ganglionar en 95 casos (76%), comparado con el grupo 2 de estudio que tuvo afectación

ganglionar en 40 casos (36.4%) y sin afectación en 70 (63.6%). Se encontraron diferencias significativas entre los dos grupos ($p < 0.05$), con mayor afectación ganglionar en el grupo de carcinoma ductal infiltrante solo (grupo 2 de estudio); b) subgrupo de carcinoma intraductal de bajo grado con necrosis que tuvo afectación ganglionar en 26 casos (36.7%), al compararlo con el grupo 2 no encontramos diferencias estadísticamente significativas.

Los carcinomas ductales infiltrantes relacionados con el componente de carcinoma intraductal de alto grado tuvieron afectación ganglionar en 82 casos (55.4%); de igual modo que los anteriores, al compararlo con el grupo 2, encontramos diferencias estadísticamente significativas con mayor afectación ganglionar en el grupo de carcinoma intraductal de alto grado (subgrupo perteneciente al grupo 1 de casos de cáncer mamario).

El subgrupo de carcinoma intraductal con componente intraductal extenso tuvo afectación ganglionar en 84 casos (49.7%), mientras que los carcinomas ductales infiltrantes sin componente intraductal (grupo 2) la tuvieron en 40

Cuadro 1. Pacientes con carcinoma ductal infiltrante

Variables	Grupo 1 n = 344	Grupo 2 n = 110	p
Edad (años)	50.6 ± 11.3	53.4 ± 13.2	0.041
Tamaño (cm)	1.8 ± 1.1	1.8 ± 1.09	0.898
Grado histológico (%)			0.082
G1	166 (48.2)	41 (37.3)	
G2	128 (37.3)	48 (43.6)	
G3	50 (14.5)	21 (19.1)	
Afectación ganglionar (%)	136 (39.5)	40 (36.4)	0.576

p = significación estadística.

Cuadro 2. Afectación ganglionar según los tipos histológicos de carcinoma intraductal del grupo 1 comparado con el grupo 2

Grupo	Con afectación ganglionar	Sin afectación ganglionar	p
Grupo 2 (%)	40 (36.4)	70 (63.6)	
Grupo 1			
Bajo grado sin necrosis (%)	30 (24)	95 (76)	0.034
Bajo grado con necrosis (%)	25 (35.2)	46 (64.8)	0.942
Alto grado (%)	82 (55.4)	66 (44.6)	0.003
Componente extenso (%)	84 (49.7)	85 (50.3)	0.028

p = significación estadística.

casos (36.4%). Se encontraron diferencias estadísticamente significativas con mayor afectación ganglionar en el grupo de carcinoma intraductal con componente intraductal extenso.

DISCUSIÓN

En el cáncer de mama la afectación ganglionar es aún el factor pronóstico más importante. En las pacientes con ganglios negativos, además de la edad en el momento del diagnóstico, existen ciertas características morfológicas del tumor (tamaño, tipo y grado histológico) que influirán en la evolución de la enfermedad.⁵

El carcinoma *in situ* que coexiste con un carcinoma infiltrante, generalmente ductal infiltrante, no parece tener un valor pronóstico independiente. Sin embargo, el estado del margen de resección puede implicar un riesgo mayor de recidiva local.^{6,7} En los casos que además exista componente intraductal extenso o alto grado de diferenciación, este riesgo es aún mayor.⁸

Se encontró una pequeña diferencia en cuanto a la edad de las pacientes en los dos grupos de estudio, aunque ésta es de tan sólo tres años mayor en el grupo 2 no se consideró clínicamente relevante, aunque estadísticamente lo sea. Con respecto al tamaño tumoral, el grado histológico y la afectación ganglionar global de los dos grupos no se encontraron diferencias estadísticamente significativas, por lo que *a priori* estos grupos parecen comparables entre sí.

Quizá existe una proporción de tumores de bajo grado mayor en el grupo 1, sin ser las diferencias estadísticamente significativas, así como un ligero aumento de los tumores de grado intermedio en el grupo 2 con respecto a los del 1, pero sin relevancia estadística.

Cuando se subdividió el grupo 1 en subgrupos de análisis según el componente intraductal, se encontró mayor afectación ganglionar cuando había componente intraductal extenso en el grupo 1, por lo que podrían tener más recidivas sistémicas y, por tanto, peor pronóstico.

Con respecto al grado de diferenciación, los últimos estudios moleculares también dan importancia a éste, tanto del carcinoma ductal infiltrante como del carcinoma intraductal. Encuentran diferencias en la amplificación de distintos genes, dependiendo de si hay un bajo o alto grado de diferenciación. Este hecho podría abrir nuevos modelos para explicar la progresión del cáncer de mama. En nuestros datos vemos cómo es más agresivo el car-

cinoma ductal infiltrante con componente intraductal de alto grado y tiene mayor afectación ganglionar que el carcinoma ductal infiltrante *de novo*, al igual que en el estudio de Garami.⁹

Los análisis genético-moleculares están revolucionando nuestro entendimiento de las lesiones precursoras. El estudio molecular ha demostrado que la pérdida del gen 16q es la anomalía genética más frecuentemente encontrada en el carcinoma *in situ* de bajo grado, así como es raro encontrarla en el de alto grado. En el grupo de alto grado la anomalía más frecuente es la pérdida del 17p. También se han asociado ciertos genes con el riesgo de transición de carcinoma *in situ* a carcinoma invasivo como el Her2/Neu y el TP53.^{10,11} Se espera que las nuevas tecnologías moleculares, como los *microarrays* o el análisis seriado de la expresión genómica, podrán identificar tejido mamario con riesgo de desarrollar subtipos desfavorables de cáncer invasivo y, por tanto, poder obtener estrategias de prevención y tratamiento más específicos.^{12,13}

Así, pues, igual que indica la bibliografía, podemos pensar que el grupo 2 y el grupo 1 de bajo grado tendrían una etiopatogenia y evolución a carcinoma invasor de bajo grado comparables con el grupo 1 de alto grado o con componente intraductal, que evolucionaría a carcinoma invasor de alto grado.

CONCLUSIONES

No se encontraron diferencias en la incidencia de metástasis ganglionares entre los carcinomas ductales infiltrantes asociados con carcinoma intraductal y sin carcinoma intraductal. Al estratificar los casos de carcinoma ductal infiltrante asociado con carcinoma intraductal, sí hubo diferencias estadísticamente significativas entre la afectación ganglionar del subgrupo del carcinoma ductal infiltrante asociado con carcinoma intraductal de bajo grado sin necrosis, que tiene menor afectación ganglionar que el carcinoma ductal infiltrante. En el carcinoma ductal infiltrante asociado con carcinoma intraductal de alto grado, junto con el de componente intraductal extenso, hubo mayor afectación ganglionar que en el carcinoma ductal infiltrante.

Se necesitan más estudios prospectivos a largo plazo para averiguar si la existencia de carcinoma intraductal en el carcinoma ductal infiltrante hace que se comporte diferente al carcinoma ductal infiltrante sin carcinoma

intraductal, en términos de supervivencia libre de enfermedad y supervivencia global.

REFERENCIAS

1. Dupont WD, Anderson TJ, Rogers LW. Epithelial hyperplasia. In: Page DL, Anderson TJ, editors. *Diagnostic histopathology of the breast*. Edinburgh: Churchill Livingstone, 1987;p:120-156.
2. Tresserra F, Grasses PJ, Garrido M. Lesiones hiperplásicas y preinvasivas precursoras del cáncer de mama: desde la epiteliosis hasta la neoplasia ductal intraepitelial. *Rev Senología Patol Mam* 2006;19:162-164.
3. Connolly JL, Boyages J, Schnitt SJ, Recht A, et al. In situ carcinoma of the breast. *Annu Rev Med* 1989;40:173-180.
4. Dupont WD, Page DL. Risk factors for breast cancer in women with proliferative breast disease. *N Eng J Med* 1985;312:146-151.
5. Tresserra F, Martínez MA. Factores pronósticos en el cáncer de mama: parte I. Factores morfológicos. *Rev Senología Patol Mam* 2008;21:170-174.
6. Elling D, Vesper AS, Fiedler B, Martin H, Krockner J. Intraductal component in invasive breast cancer: analysis of 250 resected surgical. *Breast* 2001;10(5):405-410.
7. Dunne C, Burke JP, Morrow M, Kell MR. Effect of margin status on local recurrence after breast conservation and radiation therapy for ductal carcinoma in situ. *J Clin Oncol* 2009;27(10):1615-1620.
8. Dzierzanowski M, Melvilla KA, Barnes PJ, Macintosh RF, et al. Ductal carcinoma in situ in core biopsies containing invasive breast cancer correlation with extensive intraductal component and lumpectomy margins. *J Surg Oncol* 2005;90:71-76.
9. Garami Z, Sula K, Fulop B, Lukács G, Damjanovich L. Significance of the intraductal component in local recurrences after breast-conserving surgery. *Magy Seb* 2008;61(1):12-17.
10. Moulis S, Sgroi DC. Re-evaluating early breast neoplasia. *Breast Cancer Res* 2008;10:302.
11. O'Malley FP, Pinder SE. *Breast pathology*. 1st ed. Philadelphia: Elsevier, 2006.
12. Jeffrey SS, Pollack JR. The diagnosis and management of pre-invasive breast disease: promise of new technologies in understanding pre-invasive breast lesions. *Breast Cancer Res* 2003;5(6):320-328.
13. Polyak K. On the birth of breast cancer. *Biochim Biophys Acta* 2001;1552(1):1-13.