



UNIVERSIDAD NACIONAL AUTONOMA DE MÉXICO
FACULTAD DE MEDICINA

DIVISIÓN DE ESTUDIOS DE POSGRADO

INSTITUTO MEXICANO DEL SEGURO SOCIAL

UNIDAD MÉDICA DE ALTA ESPECIALIDAD No. 4
"LUIS CASTELAZO AYALA"

**"ASOCIACIÓN DEL CARCINOMA IN-SITU DE MAMA CON EL CARCINOMA INVASOR Y
FACTORES DE MAL PRONOSTICO"**

TESIS

PARA OBTENER EL GRADO DE ESPECIALISTA EN GINECOLOGÍA Y OBSTETRICIA

PRESENTA:

Dr. Juan Alejandro Villaseñor González

TUTOR:

DR. VICTOR ALBERTO OLGUÍN CRUCES

MEXICO, DISTRITO FEDERAL . 2016





Universidad Nacional
Autónoma de México



UNAM – Dirección General de Bibliotecas
Tesis Digitales
Restricciones de uso

DERECHOS RESERVADOS ©
PROHIBIDA SU REPRODUCCIÓN TOTAL O PARCIAL

Todo el material contenido en esta tesis esta protegido por la Ley Federal del Derecho de Autor (LFDA) de los Estados Unidos Mexicanos (México).

El uso de imágenes, fragmentos de videos, y demás material que sea objeto de protección de los derechos de autor, será exclusivamente para fines educativos e informativos y deberá citar la fuente donde la obtuvo mencionando el autor o autores. Cualquier uso distinto como el lucro, reproducción, edición o modificación, será perseguido y sancionado por el respectivo titular de los Derechos de Autor.

AGRADECIMIENTOS

A mis padres que siempre me han apoyado en este largo camino de la medicina que decidí tomar a pesar que las recompensas no siempre fueran tan satisfactorias.

A mi novia Laura y a su madre que han estado conmigo estos tres años brindándome apoyo emocional.

Al servicio de patología de mi hospital en especial al doctor Olguín por su apoyo en la realización de este trabajo de investigación y por medio del cual poder obtener mi título, el Dr. Olguín siempre nos ha apoyado en estos trabajos sin obtener nada a cambio y es un gran apoyo y guía para nosotros en este tipo de trabajos.

Dr. Oscar Arturo Martínez Rodríguez
Director General
UMAE Hospital “Luis Castelazo Ayala”

Dr. Juan Carlos Martínez Chéquer
Director de Educación e Investigación en Salud
UMAE Hospital “Luis Castelazo Ayala”

Dr. Victor Alberto Olgún Cruces
Médico Adscrito al Servicio de Patología
UMAE Hospital “Luis Castelazo Ayala”



Dirección de Prestaciones Médicas
Unidad de Educación, Investigación y Políticas de Salud
Coordinación de Investigación en Salud



"2014, Año de Octavio Paz".

Dictamen de Autorizado

Comité Local de Investigación y Ética en Investigación en Salud 3606
HOSPITAL DE GINECO OBSTETRICIA NUM. 4 LUIS CASTELAZO AYALA, D.F. SUR

FECHA 11/12/2014

LIC. VICTOR ALBERTO OLGUIN CRUCES

P R E S E N T E

Tengo el agrado de notificarle, que el protocolo de investigación con título:

"ASOCIACIÓN DE CARCINOMA IN-SITU DE LA MAMA CON EL CARCINOMA INVASOR Y LOS FACTORES PATOLÓGICOS DE MAL PRONOSTICO"

que sometió a consideración de este Comité Local de Investigación y Ética en Investigación en Salud, de acuerdo con las recomendaciones de sus integrantes y de los revisores, cumple con la calidad metodológica y los requerimientos de Ética y de investigación, por lo que el dictamen es **A U T O R I Z A D O**, con el número de registro institucional:

Núm. de Registro
R-2014-3606-49

ATENTAMENTE

DR.(A). OSCAR ARTURO MARTÍNEZ RODRÍGUEZ
Presidente del Comité Local de Investigación y Ética en Investigación en Salud No. 3606

IMSS

SEGURIDAD Y SOLIDARIDAD SOCIAL

ÍNDICE

Resumen	6
Antecedentes	7
Material y métodos	13
Resultados	14
Discusión	21
Conclusiones	24
Bibliografía	25
Anexos	27

RESUMEN

TITULO: “ASOCIACIÓN DE CARCINOMA INSITU DE LA MAMA CON EL CARCINOMA INVASOR Y LOS FACTORES PATOLÓGICOS DE MAL PRONOSTICO”

El carcinoma ductal in situ (CDIS), es una neoplasia epitelial maligna no invasora de la mama, que incluye un amplio grupo de enfermedades, que van desde lesiones bien diferenciados y de bajo grado, que no ponen en peligro la vida, hasta lesiones de alto grado que pueden asociarse a focos invasores con potencial metastásico.

El CDIS puede progresar a cáncer invasivo de mama si se deja sin tratamiento, aunque la probabilidad de que esto que ocurre variaría con las características del CDIS, incluyendo su tamaño, grado y si necrosis está presente (OMS y la IARC 2002). Los primeros estudios indicaron que la progresión a invasivo cáncer puede ocurrir en 40% a 70% de las lesiones CDIS no tratados, aunque la progresión puede ser más probable para los tipos de lesiones detectadas a través de la mamografía de cribado (que no eran tratadas), debido a sus factores pronóstico más desfavorable (OMS y la IARC 2002).

La tasa de mortalidad específica por cáncer de mama en pacientes con DCIS es sólo del 1% al 2% 0,6-9 La explicación para la muerte en pacientes con cáncer de mama con carcinoma ductal in situ es que el área de DCIS que alberga enfermedad invasiva es demasiado pequeño para ser detectado en evaluación patológica de rutina. El uso de la Disección ganglionar de axila no está indicado en pacientes con CDIS puro, dada la baja incidencia de metástasis ganglionares y la morbilidad significativa asociada con este procedimiento.

El CDIS se piensa que es un precursor del carcinoma ductal invasivo basado en estudios moleculares, epidemiológicos y patológicos. Los márgenes quirúrgicos y características histológicas se han asociado con un mayor riesgo de eventos tumorales posteriores.

El CDIS se ha convertido en un reto clínico debido a su aumento de la incidencia. De hecho, se espera que en 2013 se diagnostiquen 54.944 casos según la Sociedad Americana del cáncer, arriba de 45.900 casos en el 2010, y ahora el CDIS representa aproximadamente 20% de todos los cánceres de mama.

OBJETIVOS: Establecer la asociación entre el carcinoma in situ de la mama con el carcinoma invasor y los factores patológicos de mal pronóstico.

MATERIAL Y MÉTODOS: Se realizara un estudio observacional, retrospectivo, descriptivo y transversal de las pacientes con cáncer de mama con reporte histopatológico en el servicio de patología, del hospital de Ginecoobstetricia número 4 “Dr. Luís Castelazo Ayala”, durante el periodo del 1 de enero del 2010 al 31 de Diciembre del 2013.

TIPO DE ESTUDIO: Observacional, descriptivo, retrospectivo y transversal.

ANTECEDENTES

El carcinoma ductal in situ (CDIS), es una neoplasia epitelial maligna no invasora de la mama, que incluye un amplio grupo de enfermedades, que van desde lesiones bien diferenciados y de bajo grado, que no ponen en peligro la vida, hasta lesiones de alto grado que pueden asociarse a focos invasores con potencial metastático (1)

El CDIS se caracteriza histológicamente por la proliferación de células epiteliales malignas que crecen dentro del sistema ductal y no han rebasado la membrana basal. (2) EL CDIS se clasifica de una manera tradicional en subtipos de acuerdo a su patrón arquitectónico de crecimiento (solido, cribiforme, comedocarcinoma, papilar, micropapilar), por el grado tumoral (alto, intermedio y bajo), por la presencia o ausencia de comedonecrosis, y por las alteraciones genéticas detectadas (3).

El CDIS puede progresar a cáncer invasivo de mama si se deja sin tratamiento, aunque la probabilidad de que esto que ocurre variaría con las características del CDIS, incluyendo su tamaño, grado y si necrosis está presente (OMS y la IARC 2002). (4) Los primeros estudios indicaron que la progresión a invasivo cáncer puede ocurrir en 40% a 70% de las lesiones CDIS no tratados, aunque la progresión puede ser más probable para los tipos de lesiones detectadas a través de la mamografía de cribado (que no eran tratadas), debido a sus factores pronóstico más desfavorable (OMS y la IARC 2002) (5)

El riesgo de la progresión del DCIS a cáncer invasivo puede ser eliminado o reducido en gran medida por tratamiento, pero si existen factores de riesgo comunes, el CDIS todavía puede ser un indicador de riesgo para cáncer invasivo de la mama contralateral o los cánceres que surgen de forma independiente de los CDIS en la misma mama. Algunos estudios preliminares indican un aumento de 4 a 12 veces en el riesgo de cáncer de mama invasivo en las mujeres con un diagnóstico de CDIS previamente (6).

Tras un diagnóstico de carcinoma ductal in situ, la probabilidad de que una mujer sea diagnosticada con un cáncer de mama invasor se encontró que era 5,3% en cinco años y 10,9% en 10 años (6). Las mayores probabilidades de cáncer invasivo se observaron en las mujeres de menos de 40 años de edad al momento del diagnóstico de CDIS, siendo el 8,4% en los 5 años las mujeres edad de 50 años al momento del diagnóstico de CDIS, siendo del 4,4% en los 5 años y el 8,9% en el plazo de 10 años (7).

Estudios de la historia natural del carcinoma invasor son poco comunes, sin embargo el consenso general es que el CDIS representa un evento intermedio entre el tejido mamario normal y el carcinoma invasor. Debido a que la biopsia excisional y en menor grado la biopsia con aguja de corte, reseca un porción sustancial de la lesión, la historia natural del CDIS no era conocida con precisión. Lo que sabemos es que aproximadamente el 50% de los CDIS, que no son resecaados, evolucionan a carcinoma infiltrante, de igual modo cerca del 50% de las recurrencias postratamiento de CDIS tratados son Invasoras (8).

Información reciente aporta evidencia sólida de que el CDIS es un grupo de lesiones directamente precursoras de carcinoma invasor, y esta conclusión se basa en:

- Datos provenientes del análisis de las recurrencias locales después de biopsia diagnostica o manejo con escisión.

- Evidencia de que el CDIS y el carcinoma invasor asociado generalmente comparten el grado tumoral y los marcadores.
- Estudios genéticos muestran similitudes enormes entre los cambios genéticos del CDIS y el carcinoma invasor (9).

El riesgo de desarrollar cáncer de mama invasivo después de un carcinoma primario in situ de la mama (CIS) se ha estimado principalmente de pequeñas series de pacientes seguidos después de la biopsia. El riesgo después de carcinoma ductal in situ de la mama (DCIS) es reportado como cuatro a diez veces mayor que en las mujeres normales y, después de un carcinoma lobular in situ (CLIS), de dos a 11 veces más alto (10).

El riesgo relativo cáncer de mama invasivo del grupo de mujeres con CDIS fue de 3,9 .Es decir, las mujeres diagnosticadas con CDIS fueron, en promedio, 3.9 veces más propensas a desarrollar cáncer de mama invasivo. El riesgo relativo varió según la edad al momento del diagnóstico de CDIS y fue mayor para las mujeres más jóvenes. Para las mujeres menores de 40 años de edad al momento del diagnóstico de CDIS, el riesgo relativo fue de 19,8 y para mujeres de 40 a 49 años, el riesgo relativo fue de 5,6. Para las mujeres de 50 años y más el riesgo relativo osciló entre 3,0 y 4,2 (11).

Varias series han mostrado que un componente invasivo podría ser detectado en DCIS diagnosticado por biopsia después de la escisión .Esto ocurre en el 42,7% de los casos de carcinoma ductal in situ diagnosticados en la biopsia de corte. Los factores de riesgo para la presencia de invasión incluyen una palpable masa, lesión por ultrasonidos > 20 mm, masa detectada por mamografía (a diferencia de microcalcificaciones) y lesión de alto grado. El tamaño del tumor fue asociado significativamente con la positividad de los ganglios linfáticos (12).

La historia natural del cáncer de mama consiste en la progresión a través de las etapas clínicas y patológicas que empiezan por proliferación epitelial anormal progresando en in situ y carcinoma invasivo, y culminando en la enfermedad metastásica (13).

En arriba de 80% de los casos de carcinoma invasivo se encuentran focos localizados de carcinoma in situ asociado. El Carcinoma Ductal in situ asociado son a menudo comedo carcinoma de alto grado, pero otros patrones pueden ser vistos (13) .Algunos reconocen un subtipo de carcinoma no especificado, carcinoma ductal infiltrante con extenso componente in situ (13).

La atención se ha dirigido a la estructura y la distribución de carcinoma intraductal como una variable de pronóstico en pacientes con carcinoma ductal infiltrante. Los tumores varían en las proporciones relativas de los componentes intraductales e invasivos, a partir de lesiones con sólo invasión microscópica que no sean medibles a lesiones compuestas enteramente de carcinoma invasivo (14)

Se observó una tendencia de metástasis nodales disminuidas y un pronóstico más favorable cuando el componente intraductal en el tumor era relativamente más abundante. Esto no es inesperado, ya que el tamaño del componente invasivo tiende a disminuir a medida que aumenta la proporción de carcinoma intraductal. En otro informe, se detectó poco o nada de carcinoma intraductal en secciones de 72% de 974 tumores, y el 11% fue descrito como compuesta de carcinoma intraductal en un 66%. se observó que las lesiones con un destacado componente

intraductal intratumoral también tendían a tener carcinoma intraductal fuera del tumor principal y tener focos multicéntricos de carcinoma en otros cuadrantes de la mama. Aunque la distribución de carcinoma intraductal en y alrededor del tumor principal parece correlacionarse con el riesgo de recidiva en la mama después de una lumpectomía y radioterapia esta característica no influye en el riesgo de recurrencia sistémica en mujeres tratadas con conservación de la mama o mastectomía (15).

La recurrencia es más frecuente en la mama después lumpectomía y radiación en las mujeres que tienen carcinoma intraductal tipo comedón, o cuando hay carcinoma intraductal extenso definido como carcinoma intraductal dentro y alrededor de un tumor invasivo que comprende al menos el 25% de la neoplasia. El riesgo aumentado de recidiva local atribuible a un extenso componente intraductal es probablemente una manifestación de que haya un carcinoma en o más allá del margen de la escisión y el pecho remanente. En los pacientes con márgenes negativos, la presencia carcinoma intraductal extenso no aumenta el riesgo de recidiva local en la mama después de la terapia de conservación del seno (15).

Los carcinomas con un componente intraductal extenso con frecuencia tienen microcalcificaciones, que ayudan en la determinación de la extensión de la lesión en la mamografía. Las lesiones con calcificaciones que se extienden más allá de 3 cm fueron significativamente más propensas a tener un componente intraductal extenso que aquellos con calcificaciones de menor medida (90% frente a 54%). En la mayoría de los casos, el patrón mamográfico fue indicativo de una distribución segmentaria resultante de la diseminación intraductal (15).

El patrón de afectación ductal alrededor de carcinoma ductal invasivo ha sido estudiado por reconstrucción 3D usando gráficos de computadora. El carcinoma intraductal fue usualmente encontrado extendiéndose de forma continua de tumor invasivo hacia el sistema ducto lobular la dirección de afección fue más prominentemente central que periférica (16)

El componente intraductal generalmente tenía el mismo patrón de expresión como el tumor invasivo para c-erbB-2 (HER2 / neu) y p53. La sobreexpresión de c-erbB-2 fue más frecuente en los casos con carcinoma intraductal extenso, y estos tumores tenían más frecuentemente émbolos de invasión tumoral linfáticos y venosos (17).

En un estudio hubo significativamente una mayor probabilidad de que un paciente tendría carcinoma intraductal extenso si la biopsia con agujas anteriores demostraron carcinoma intraductal en conjunto con carcinoma ductal infiltrante (17).

El carcinoma intraductal extenso fue encontrado en el 30% de aquellos con carcinoma intraductal y carcinoma ductal invasivo y en ninguno de estos pacientes con carcinoma ductal invasivo solamente en la biopsia del espécimen. (18).

La presencia de hiperplasia atípica en la mama alrededor de un carcinoma invasivo no parece estar asociada con un mayor riesgo de recurrencia del tumor en la mama después de la cirugía conservadora con radioterapia y que no se correlaciona significativamente con tasas de supervivencia a 5 y 10 años (19).

Los cánceres de mama tienen muchas características que influyen en los requisitos de tratamiento y pronóstico. Dos de tales características son el tamaño del tumor y si no había evidencia de

cáncer diseminado a los ganglios linfáticos regionales. Después del tratamiento para el carcinoma ductal in situ, a las mujeres generalmente se les aconseja colocarse bajo vigilancia médica más que a las mujeres sin un CDIS o antecedentes de cáncer de mama invasivo. Bajo dicha vigilancia, podría detectarse a los cánceres invasivos en etapa más temprana con tamaños más pequeños y con potencialmente menos evidencia de diseminación ganglionar. Por lo tanto se espera que los tamaños de los tumores que se desarrollaron en el grupo de mujeres con DCIS tendieran a ser más pequeñas que las de la población general y que habría menos extensión a los ganglios linfáticos cercanos (20).

El índice de Van Nuys fue desarrollado por Silverstein y Cols en la ciudad de Van Nuys, California y consta de tres características: El tamaño del tumor, la amplitud del margen de resección y el grado nuclear, a los cuales se les da un puntaje de 1 a 3.(20)

Índice pronóstico de Van Nuys.

PUNTAJE	1	2	3
TAMAÑO(mm)	<15	16-40	> 41
MARGEN (mm)	>10	1-9	<1
GRADO NUCLEAR	No alto grado	No alto grado	Alto grado
	No necrosis	Necrosis	Con o sin necrosis

Estos autores sugieren que con un puntaje de 3-4 el tratamiento sería la escisión amplia, ya que la tasa de recurrencia es sólo de un 3 a 4% y la radioterapia no la disminuye de manera significativa; Para un puntaje de 5-7 la radioterapia estaría indicada, ya que reduce los porcentajes de recurrencia de 28 a 15%. Con puntajes de 8-9 es más recomendable la mastectomía simple, debido al alto porcentaje de recurrencias con o sin radioterapia (25 y 45% respectivamente a cuatro años) (20).

Como se está diagnosticando un número creciente de pacientes con tumores malignos de mama mediante técnicas de biopsia percutánea, el limitado muestreo inherente a estas técnicas conduce a la subestimación histológica de la enfermedad invasiva. Hoy en día, las tasas de identificación de cáncer invasivo en pacientes con diagnóstico inicial de carcinoma ductal in situ mediante biopsia con aguja de corte y los dispositivos de biopsia asistida por vacío son 16% a 35% y 0% a 19%, respectivamente. Cuando la clínica y la evidencia radiológica es sospechosa de enfermedad invasiva en un paciente con una biopsia de diagnóstico de DCIS, el tratamiento debe ser individualizado. Se puede argumentar que algunos tipos de estadificación ganglionar debe ser considerada en el grupo de pacientes con DCIS que están en mayor riesgo de albergar enfermedad invasiva y tienen un mayor riesgo de metástasis axilares. Teniendo en cuenta la fiabilidad y la relativamente baja tasa de morbilidad asociado del mapeo linfático y biopsia de ganglio centinela para el cáncer de mama invasivo, este procedimiento ha sido considerado en el manejo quirúrgico de pacientes con un diagnóstico inicial de carcinoma ductal in situ (21).

El dilema sobre la realización del ganglio centinela en pacientes diagnosticados inicialmente con DCIS reside en determinar los predictores de enfermedad invasiva en estos pacientes. Históricamente, los factores de riesgo asociados con la enfermedad invasiva incluyen tumores de gran tamaño, tumores de alto grado, los tumores de tipo comedocarcinoma, y la presencia de una masa palpable o masa que es apreciada por estudios de imagen. Siempre y cuando los predictores de cáncer invasivo en los pacientes con diagnóstico inicial de carcinoma ductal in situ quedan por dilucidado, el papel de ganglio centinela en este grupo de pacientes permanecerá sin definir (22).

Cuando se elimina un cáncer de mama invasivo, el cirujano generalmente elimina al menos un de los ganglios linfáticos regionales para verificar si hay cáncer. Si se encuentra cáncer, se dice que el tumor tenga estado ganglionar positiva. De lo contrario, es considerado el tumor ganglio-negativo. El estado ganglionar puede ser registrado como desconocida si no se examinan ningún nodo o si el análisis del patólogo es inconcluso. El tumor extirpado es estudiado en patología para determinar su diámetro y otras características de pronóstico (23).

La tasa de mortalidad específica por cáncer de mama en pacientes con DCIS es sólo del 1% al 2% 0,6-9 La explicación para la muerte en pacientes con cáncer de mama con carcinoma ductal in situ es que el área de DCIS que alberga enfermedad invasiva es demasiado pequeño para ser detectado en evaluación patológica de rutina. El uso de la Disección ganglionar de axila no está indicado en pacientes con CDIS puro, dada la baja incidencia de metástasis ganglionares y la morbilidad significativa asociada con este procedimiento (23).

CDIS se encuentra adyacente a la enfermedad invasiva en la gran mayoría de los CMI en el momento del diagnóstico, donde se cree que es la lesión precursora, sin embargo la coexistencia de carcinoma ductal in situ con CIM varía según el subtipo de cáncer de mama (23).

Desde hace varias décadas se ha aceptado que el DCIS constituye un precursor no obligado del carcinoma ductal invasivo. En 1973, Wellings y Jensen propusieron que las lesiones ductales no malignas son precursores de cáncer de mama invasivo (CMI) basadas en la evidencia histológica observado en los tejidos de mama normales y anormales (24).

El CDIS se piensa que es un precursor del carcinoma ductal invasivo basado en estudios moleculares, epidemiológicos y patológicos (24). Los márgenes quirúrgicos y características histológicas se han asociado con un mayor riesgo de eventos tumorales posteriores (24).

Estudios observacionales clínicos han corroborado la hipótesis de que el CDIS es un precursor del CMI. Los estudios longitudinales de los pacientes con CDIS manejados con biopsia sólo revelado que 20 a 50% de esta población desarrolló CMI en el mismo cuadrante de la misma mama como el original CDIS (25).

El CDIS se ha convertido en un reto clínico debido a su aumento de la incidencia. De hecho, se espera que en 2013 se diagnostiquen 54.944 casos según la Sociedad Americana del cáncer, arriba de 45.900 casos en el 2010, y ahora el CDIS representa aproximadamente 20% de todos los cánceres de mama (25).

MATERIAL Y MÉTODOS

Se realizó un estudio observacional, retrospectivo, transversal y comparativo para determinar si existe asociación del carcinoma in-situ de la mama con el carcinoma invasor y los factores patológicos de mal pronóstico. en el servicio de Anatomía Patológica del Hospital de Ginecología y Obstetricia No. 4. "Luis Castelazo Ayala" durante el periodo del 1 de enero del 2010 al 31 de Diciembre del 2013. El proyecto fue autorizado por el comité de investigación y ética de este hospital con número de registro R-2014-3606-49.

Se consultaron los expedientes clínicos del archivo de dicho hospital que cuentan con todos los elementos requeridos para la obtención de los datos que a continuación se señalan: nombre, edad, diagnóstico de estudio transoperatorio así como el resultado definitivo.

Posteriormente se agruparon los casos según el tipo histológico. Se anotaron los datos referidos en una hoja de recolección de datos y se captaron en tabla de cálculo de Excel.

Se utilizó estadística descriptiva: medidas de tendencia central y dispersión: rango, media, mediana, moda y porcentajes de concordancia a través de tablas de 2x2.

RESULTADOS

Durante el periodo del 2010 al 2013 en el servicio de Anatomía Patológica se obtuvieron 128 pacientes con presencia de carcinoma in situ y carcinoma invasor. La edad media en los 128 pacientes obtenidos fue de 57 años.

Los grupos de edad en los que se encontró con mayor frecuencia esta enfermedad fue en los grupos de 46 a 50 años con una frecuencia del 21 casos que corresponde a 16,4 % del total de los casos y en el grupo 51 a 55 años con una frecuencia de 24 casos que corresponde a un 18,8 % .

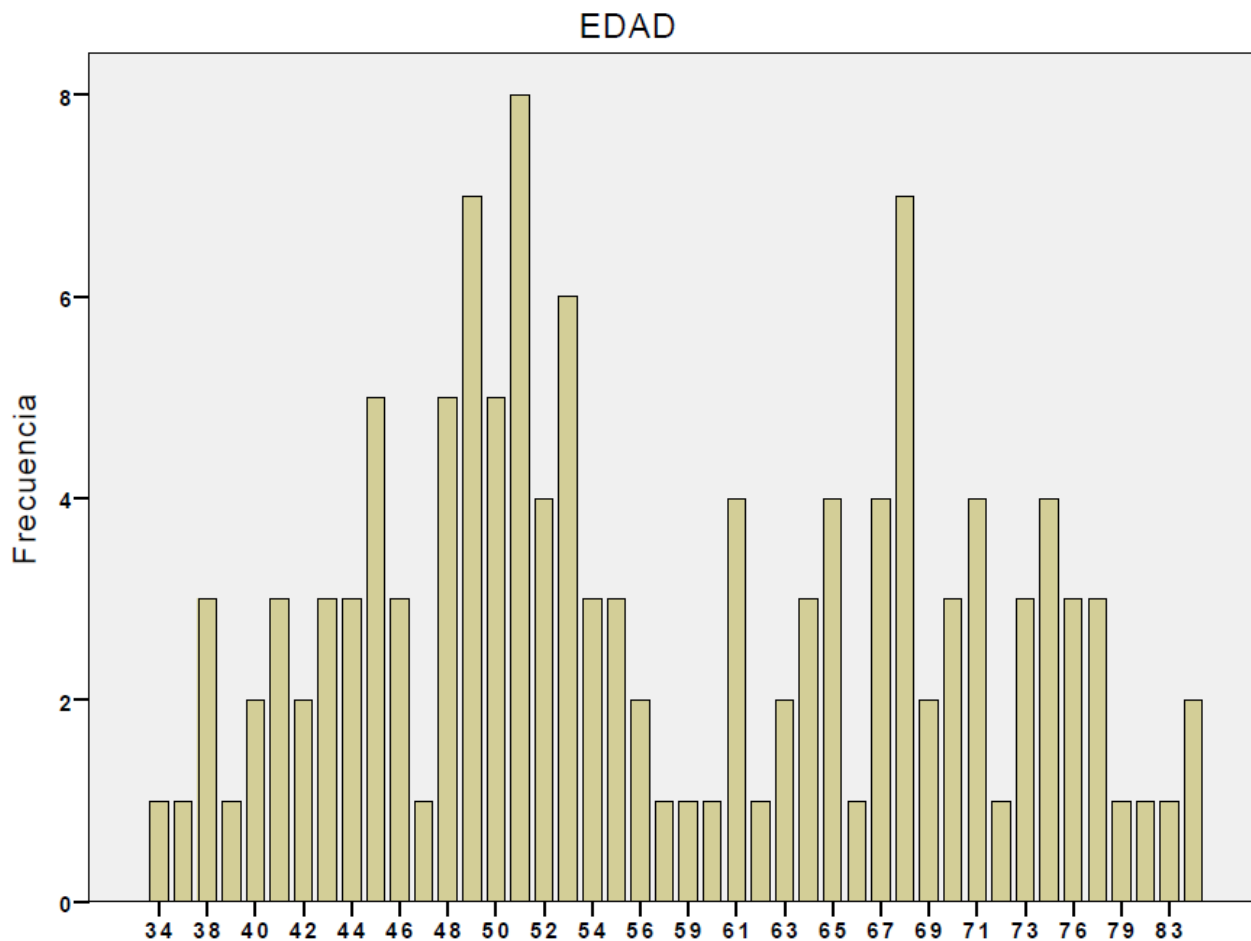
En los pacientes menores de 40 años solo se presentaron 8 casos que corresponde a 6.3%

EDAD (agrupado)

	Frecuencia	Porcentaje	Porcentaje válido	Porcentaje acumulado
Válidos <= 40	8	6,3	6,3	6,3
41 - 45	16	12,5	12,5	18,8
46 - 50	21	16,4	16,4	35,2
51 - 55	24	18,8	18,8	53,9
56 - 60	5	3,9	3,9	57,8
61 - 65	14	10,9	10,9	68,8
66 - 70	17	13,3	13,3	82,0
71 - 75	12	9,4	9,4	91,4
76+	11	8,6	8,6	100,0
Total	128	100,0	100,0	

Tabla 1 Total de casos de Ca in situ e invasor agrupados por edad

Se puede observar en la tabla que conforme aumenta la edad aumenta la presencia de carcinoma in situ e invasor principalmente en la cuarta y quinta década de la vida con excepción del grupo de 56 a 60 años, y con disminución de esta frecuencia por debajo de los 40 años. Ver tabla 1 grafica 1 .



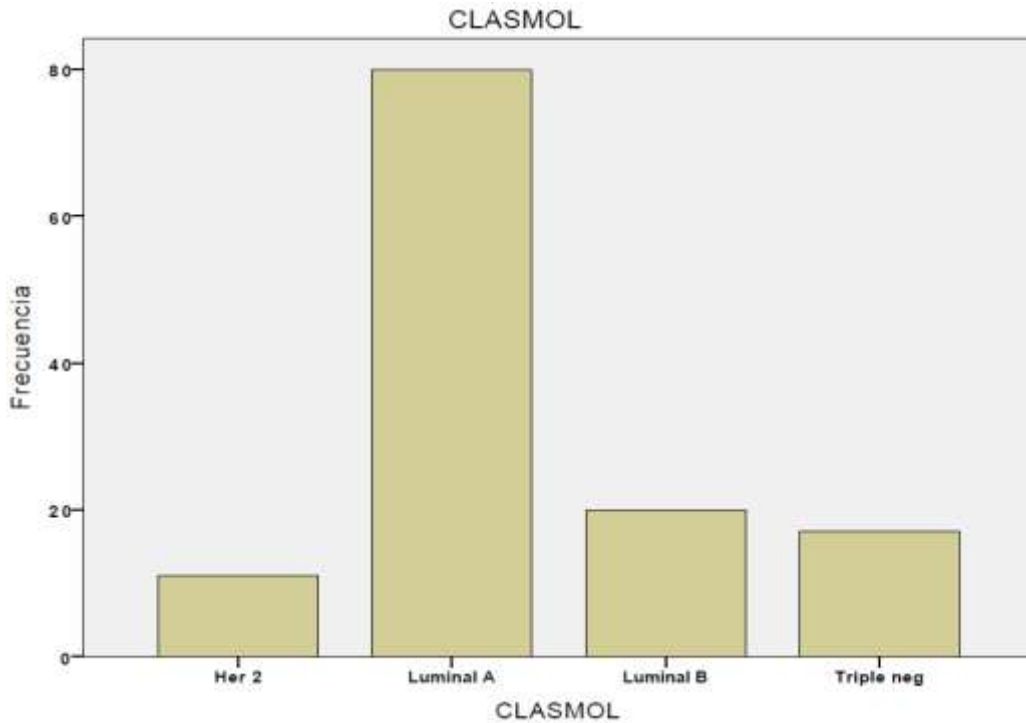
Grafica 1 Total de casos por edad y frecuencia

Se observó que de acuerdo a la clasificación molecular del total de los 128 casos la más frecuente es la Luminal A con un total de 80 casos que corresponde a un 62,5 % y la menos frecuente es la Her 2 con 11 casos que corresponde a un 8,6 %. Ver tabla 2 y Grafica 2

CLASMOL

	Frecuencia	Porcentaje	Porcentaje válido	Porcentaje acumulado
Válidos Her 2	11	8,6	8,6	8,6
Luminal A	80	62,5	62,5	71,1
Luminal B	20	15,6	15,6	86,7
Triple neg	17	13,3	13,3	100,0
Total	128	100,0	100,0	

Tabla 2 . Ca insitu de acuerdo a la clasificación molecular



Grafica 2 . Frecuencia de acuerdo a la clasificación molecular del carcinoma insitu

De acuerdo a la variante morfológica del total de los 128 casos la variante mas frecuente es la No especifica (NOS) con un total de 82 casos que corresponde a un 64 % .Ver tabla 3

VARMORF

	Frecuencia	Porcentaje	Porcentaje válido	Porcentaje acumulado
Válidos	10	7,8	7,8	7,8
Celulas Claras	1	,8	,8	8,6
Clasico	9	7,0	7,0	15,6
Clasico y tubulolobulillar	1	,8	,8	16,4
Ductal micropapilar 60% y obulillar clasico 40%	1	,8	,8	17,2
Ductal NOS 70%, Lobulillar clasico 30%	1	,8	,8	18,0
Ductal NOS 90% y Lobulillar clasico 10%	1	,8	,8	18,8
Ductal y lobulillar	1	,8	,8	19,5
Intraquistico	1	,8	,8	20,3
Lobulillar clasico 70% Ductal NOS 30%	1	,8	,8	21,1
Lobulillar clasico y en anillo de sello 70% y ductal NOS 30%	1	,8	,8	21,9
Lobulillar pleomorfico 70% Ductal NOS 30%	1	,8	,8	22,7
Lobulillar solido 80% y ductal NOS 20%	1	,8	,8	23,4
Mucinoso 60% lobulillar clasico 40%	1	,8	,8	24,2
NOS	82	64,1	64,1	88,3
NOS/Alveolar	1	,8	,8	89,1
NOS/Clasico	4	3,1	3,1	92,2
NOS/CLASICO	3	2,3	2,3	94,5
NOS/Micropapilar	2	1,6	1,6	96,1
papilar	1	,8	,8	96,9
Pleomorfico	3	2,3	2,3	99,2
Tubulolobulillar	1	,8	,8	100,0
Total	128	100,0	100,0	

Tabla 3 Porcentaje y Frecuencia de años de acuerdo a la variante morfológica

De acuerdo al Grado histológico con se puede observar en la tabla 4 el grado histológico más frecuente, es el grado 2 con un total 61 casos correspondiente a un 47,7 %, y el menos frecuente el Grado 0 con 14 casos (10.9%)

GRADOHIST

		Frecuencia	Porcentaje	Porcentaje válido	Porcentaje acumulado
Válidos	0	14	10,9	10,9	10,9
	1	22	17,2	17,2	28,1
	2	61	47,7	47,7	75,8
	3	31	24,2	24,2	100,0
	Total	128	100,0	100,0	

Tabla 4 Grado histológico

En cuanto a la presencia o ausencia de necrosis en los 128 casos en 86 casos (67%) se encontró Ausente y en 42 casos (42%) Presente. Ver tabla 5

NECROSIS

		Frecuencia	Porcentaje	Porcentaje válido	Porcentaje acumulado
Válidos	AUSENTE	86	67,2	67,2	67,2
	PRESENTE	42	32,8	32,8	100,0
	Total	128	100,0	100,0	

Tabla 5 . Ausencia y Presencia de Necrosis

Al estudiar la invasión vascular se encontró que es más frecuente la presencia de esta con 76 casos (59.4%) a diferencia de su ausencia con 52 casos (40.6%) . Ver tabla 6

INVASC

		Frecuencia	Porcentaje	Porcentaje válido	Porcentaje acumulado
Válidos	AUSENTE	52	40,6	40,6	40,6
	PRESENTE	76	59,4	59,4	100,0
	Total	128	100,0	100,0	

Tabla 6 Ausencia o Presencia de Necrosis

Se analizo la presencia y cantidad de ganglios con metástasis encontrándose que en 68 casos (53,1%) no hubo ganglios afectados con metástasis, de los casos que tuvieron ganglios positivos la mayor parte de los casos solo tuvieron 1 ganglio afectado con una frecuencia de 22 casos (17,2 %) seguido por los casos que tuvieron 6 ganglios positivos con 7 casos (5.5%). Ver tabla7

GANGLIOSMETS

	Frecuencia	Porcentaje	Porcentaje válido	Porcentaje acumulado
Válidos 0	68	53,1	53,1	53,1
1	22	17,2	17,2	70,3
2	6	4,7	4,7	75,0
3	5	3,9	3,9	78,9
4	1	,8	,8	79,7
5	4	3,1	3,1	82,8
6	7	5,5	5,5	88,3
7	5	3,9	3,9	92,2
8	3	2,3	2,3	94,5
9	1	,8	,8	95,3
10	1	,8	,8	96,1
11	1	,8	,8	96,9
15	1	,8	,8	97,7
16	1	,8	,8	98,4
17	1	,8	,8	99,2
20	1	,8	,8	100,0
Total	128	100,0	100,0	

Tabla 7 Cantidad de ganglios con metástasis y su frecuencia

Y por ultimo se analizo el Tamaño del tumor , se encontró que el mayor porcentaje de los casos con 39.8% (51 casos) tenían un tamaño de 11 a 20 mm seguido del 21.9% (28 casos) con 21 a 30 mm y de menor porcentaje con 0.8% (1 caso) 51 a 50 mm .Ver tabla 8

TAMAÑO (agrupado)

	Frecuencia	Porcentaje	Porcentaje válido	Porcentaje acumulado
Válidos <= 1	10	7,8	7,8	7,8
2 - 10	20	15,6	15,6	23,4
11 - 20	51	39,8	39,8	63,3
21 - 30	28	21,9	21,9	85,2
31 - 40	12	9,4	9,4	94,5
41 - 50	1	,8	,8	95,3
51 +	6	4,7	4,7	100,0
Total	128	100,0	100,0	

Tabla 8. Tamaño tumoral y su frecuencia

DISCUSION

Como sabemos el cáncer de mama es una enfermedad que es la principal causa de muerte en las mujeres que padecen cáncer ginecológico. En relación al carcinoma in-situ la tasa de mortalidad es del 1 a 2%, la explicación para la muerte en pacientes con carcinoma ductal insitu es que esta área de enfermedad alberga enfermedad invasiva demasiado pequeña para ser detectado en una evaluación patológica de rutina.

El Cáncer de glándula mamaria es un padecimiento heterogéneo; la identificación continua de marcadores que apoyen en la predicción de la respuesta a la terapia y el pronóstico del padecimiento es una tarea diaria. A la fecha se a logrado establecer el poder pronostico de solo unos cuantos marcadores . Los clásicos son el tamaño tumoral, el número de ganglios positivos y la permeacion vascular linfática.

Es aceptado que el carcinoma ductal insitu es un precursor no obligado del carcinoma invasor de la mama basado en estudios moleculares, patológicos y epidemiológicos.

El Carcinoma in situ es actualmente un reto clínico debido al aumento de la incidencia. En nuestros estudios observamos que :

En el hospital de ginecología y obstetricia "Luis Castelazo Ayala" durante el periodo del 31 de enero del 2010 al 31 de Diciembre 2013 se encontraron 128 paciente en las cuales había coexistencia del carcinoma in situ y carcinoma invasor , la edad media de los casos fue 57 años y el grupo de edad en que había mayor frecuencia y porcentaje presencia de esta enfermedad fue de los 51 a 55 años.

El grupo de edad en nuestra población con menor frecuencia fue de 56 a 60 años se guido por las paciente menores de 40 años.

En cuanto a nuestras demás variables analizadas (Clasificación molecular, presencia o ausencia de necrosis , invasión vascular , Tamaño , grado histológico , variante morfológica, ganglios metástasis) analizamos su relación y frecuencia en nuestros 128 casos de paciente que tenían esta coexistencia de carcinoma ductal insitu e invasor .

Hallamos que de acuerdo a la clasificación molecular hay una alta predominancia de la Luminal a sobre el Her 2 con 69 caso de diferencia.

En cuanto a la variante morfológica la mayoría de nuestros 128 paciente con 82 casos la variante más común fue la No especifica (NOS).

El grado histológico es un factor pronóstico importante ya que ha mostrado tener valor para predecir la sobrevida en pacientes con cáncer de glándula mamaria. El método de clasificación histológica que se usa actualmente es el sistema de Scarff-Bloom-Richardson modificado que se basa en: la formación de túbulos, grado nuclear y número de mitosis. En nuestro estudio de los 128 casos la mayor parte de los paciente 61 casos se clasificaron como grado 2 .

La invasión vascular es la penetración de las células neoplásicas en la luz del vaso arterial o venoso. En la literatura las metástasis viscerales de cáncer de mama se han observado en un 67% de los pacientes en comparación con solo 35% de los pacientes sin ella. En nuestro estudio de 128 pacientes esta se encontró presente en un 59,4 % de los casos. Las recurrencias son mas frecuentes en pacientes con invasión vascular.

En la actualidad el mejor indicador pronóstico en pacientes con cáncer temprano de glándula mamaria es la presencia o ausencia de metástasis en los ganglios linfáticos auxiliares. El 20 a 30% de las pacientes con ganglios negativos presentan recurrencia dentro de los 10 primero años , mientras que recurren el 70% de los pacientes con ganglios axilares positivos . El numero de ganglios afectados también es importante,

aquellas pacientes con 4 o mas ganglios tiene un peor pronostico. En nuestro estudio observamos que de los 128 casos de pacientes con cáncer mamario in situ e invasor en 68 pacientes no tenían ganglios afectados y 60 casos con afectación ganglionar , de estas 60 pacientes la mayoría solo tenían un solo ganglio afectado con 22 casos .

El tamaño del tumor es un factor pronostico importante ya que tiene relación directa con la sobrevida y estado ganglionar de la paciente la literatura menciona que la sobrevida libre de enfermedad es de 91% 10 años y de 87 % a 20 años con carcinomas con tamaño menores a 10 mm, en nuestro análisis la mayoría de las pacientes con 98 casos tenían tumores que superaban los 10 mm.

CONCLUSIONES

- El cáncer de mama se presenta con mayor frecuencia en la mujer de edad adulta entre la quinta y sexta década de la vida
- Dentro de la clasificación molecular la Luminal A es la frecuente
- El grado histológico tipo 2 es el mas frecuente
- La presencia de necrosis tumoral esta ausente en la mayoría de los casos
- La invasión vascular está presente en la mayoría de los casos
- La mayoría de los casos presentaron ausencia de afectación ganglionar
- De los pacientes con afectación ganglionar la mayoría solo tenias 1 solo ganglio afectado
- La mayoría de las pacientes presentaron tumor de tamaño de mas de 10 mm

BIBLIOGRAFIA

1. Australian Institute of Health and Welfare and National Breast and Ovarian Cancer Centre. Risk of invasive breast cancer in women diagnosed with ductal carcinoma in situ in Australia between 1995 and 2005. Cancer series no. 51. Cat. no. CAN 47. Canberra: AIHW.
2. Burstein Harold, Polyak Kornelia, Wong Julia, et. al. Ductal Carcinoma in Situ of the Breast. *N Engl J Med*. 2004; 1430-41.
3. Cowell Catherine, Weigelt Britta, Sakr Rita, et. al. Progression from ductal carcinoma in situ to invasive breast cancer: Revisited. *Molecular Oncology* 7. 2013; 859 - 869.
4. Mushawah Fatema Al, Rastelli Antonella, Pluard Timothy, et. al. Metastatic Invasive Breast Cancer Recurrence Following Curative-Intent Therapy for Ductal Carcinoma In Situ. *Journal of Surgical Research* .2012; 173: 10 – 15.
5. Muggerud Aslaug Aamodt, Hallet Michael, Johnsen Hilden. Molecular diversity in ductal carcinoma in situ (DCIS) and early invasive breast cancer. *Molecular Oncology* .2010;4: 357
6. Duffy S, Tabar L, Vitak B, et. al. The relative contributions of screen-detected in situ and invasive breast carcinomas in reducing mortality from the disease. *European Journal of Cancer* .2003;39: 1755–1760.
7. Romero Lina, Klein Laura, Ye Wei, et. al. Outcome after invasive recurrence in patients with ductal carcinoma in situ of the breast. *The American Journal of Surgery*. 2004; 188: 371–376.
8. Trentin Chiara, Dominelli Valeria, Maisonneuve Patrick. Predictors of invasive breast cancer and lymph node involvement in ductal carcinoma in situ initially diagnosed by vacuum-assisted breast biopsy: Experience of 733 cases. *The Breast* . 2012; 21: 635 - 640.
9. Wärnberg F, Yuen J, Holmberg L. Risk of subsequent invasive breast cancer after breast carcinoma in situ. *The Lancet* 2000; 355: 724 – 725.
10. Provencher Louise, Diorio Caroline, Hogue Jean – Charles, et. al. Does breast cancer tumor size really matter that much? *The Breast*. 2012; 21 682 – 685.
11. Valenzuela Marcia, Julian Thomas. Ductal Carcinoma In Situ: Biology, Diagnosis, and New Therapies. *Clinical Breast Cancer*. 2007; 7: 676 – 681.
12. Rosen, Paul Peter, Rosen Breast Pathology , Invasive Duct Carcinoma: Assessment of Prognosis, Morphologic Prognostic Markers, and Tumor Growth Rate, 3era Edicion .2009; 388- 391
13. Yen Tina, Hunt Kelly, Ross Merrick. Predictors of Invasive Breast Cancer in Patients with an Initial Diagnosis of Ductal Carcinoma in Situ: A Guide to Selective Use of Sentinel Lymph Node Biopsy in Management of Ductal Carcinoma in Situ. *J Am Coll Surg*. 2005; 200: 516 – 526.
14. Yew Mun, Chan Patrick, Lim Serene. Predictors of Invasive Breast Cancer in Ductal Carcinoma In Situ Initially Diagnosed by Core Biopsy. *Asian Journal of Surgery* .2010; 33:76 – 82.
15. Skinner K, Silverstein M. The management of ductal carcinoma in situ of the breast. *Endocrine-Related Cancer* .2001; 8: 33 – 45.
16. Martins Diana, Sousa Bárbara, Lopes Nair, et. al. Molecular phenotypes of matched in situ and invasive components of breast carcinomas. *Human Pathology* .2011;42: 1438–1446
17. Masson S, Bahl A. The Management of Ductal Carcinoma in Situ: Current Controversies and Future Directions. *Clinical Oncology* .2013; 25 :275 – 282.
18. Fataneh a. Tavassoli and Peter Devilee Tumor of the breast and Female Genitale Organs, Pathology an Genetics, World Health Orgaization Classificaction of Tumors IARC Press Lyon 2003 ;19

19. Catteau Xavier, Simon Philippe, Noël Jean – Christophe. Predictors of invasive breast cancer in mammographically detected microcalcification in patients with a core biopsy diagnosis of flat epithelial atypia, atypical ductal hyperplasia or ductal carcinoma in situ and recommendations for a selective approach to sentinel lymph node biopsy. *Pathology – Research and Practice* .2012; 208: 217– 220.
20. Martin – Dunlap Tonta, Cyr Amy E, Mushawah Fatema, et. al. Does the volume of ductal carcinoma in situ impact the positive margin rate in patients undergoing breast conservation for invasive breast cancer?. *Journal of Surgical Research* .2013;184: 228 – 233
21. Miyake Tomohiro, Shimazu Kenzo, Ohashi Hiroshi. Indication for sentinel lymph node biopsy for breast cancer when core biopsy shows ductal carcinoma in situ. *The American Journal of Surgery* 2011; 202: 59–65.
22. Kim Jisun, Han Wonshik, Won Lee Jong, et. al. Factors associated with upstaging from ductal carcinoma in situ following core needle biopsy to invasive cancer in subsequent surgical excision. *The Breast* . 2012; 21: 641 – 645.
23. Lee Laura A, Silverstein Melvin, Chung Cathie, et. al. Breast cancer – specific mortality after invasive local recurrence in patients with ductal carcinoma – In – Situ of the Breast. *The American Journal of Surgery* .2006; 192:416 – 419.
24. Hu Min, Yao Jun, Carroll Danielle, et. al. Regulation of In Situ to Invasive Breast Carcinoma Transition. *Cancer Cell*. 2008; 13:394–406.
25. Schnitt Stuart J. The transition from ductal carcinoma in situ to invasive breast cancer: the other side of the coin. *Breast Cancer Research* .2009; 101.

ANEXOS



**HOJA DE RECOLECCIÓN DE DATOS
PROTOCOLO: ASOCIACION DE CARCINOMA INSITU DE LA
MAMA CON EL CARCINOMA INVASOR Y LOS FACTORES
PATOLOGICOS DE MAL PRONOSTICO**



Nombre	Cédula	Edad	Carcinoma in situ	Carcinoma invasor	Tipo Histológico	Grado Histológico	Tamaño Tumoral	Invasión vascular	Metástasis