



UNIVERSIDAD NACIONAL AUTONOMA DE MEXICO

FACULTAD DE MEDICINA

DIVISION DE ESTUDIOS DE POSGRADO

INSTITUTO MEXICANO DEL SEGURO SOCIAL

DIVISIÓN DE EDUCACIÓN E INVESTIGACIÓN EN SALUD

CENTRO MEDICO NACIONAL SIGLO XXI

UMAE HOSPITAL DE ONCOLOGÍA

Factores Pronósticos del Cáncer de Mama Ductal In Situ.

TESIS

**PARA OBTENER EL GRADO DE ESPECIALIDAD EN
CIRUGIA ONCOLOGICA**

PRESENTA:

DR. MANUEL ANTONIO DEVERS PIMENTEL

Residente de Oncología Quirúrgica.

Asesores de tesis:

DR. MAURICIO GÓMEZ DEL TORO

DR. SERGIO CÉSAR LÓPEZ GARCÍA



MÉXICO, DF, MARZO 2011



Universidad Nacional
Autónoma de México

Dirección General de Bibliotecas de la UNAM

Biblioteca Central



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.

FIRMAS DE AUTORIZACION.

Dr. Francisco Gallegos.

Profesor Titular del Curso de Cirugia Oncologica (Adultos) HO CMN Siglo XXI.

Dr. Mauricio Gómez del Toro.

Medico Adscrito al Servicio de Tumores de Mama HO CMN Siglo XXI.

Dr. Sergio Cesar López.

Medico Adscrito al Servicio de Gineco-Oncología HO CMN Siglo XXI.

Dr. Gabriel González Avila.

Jefe Enseñanza HO CMN Siglo XXI.

Dr. Manuel Antonio Devers Pimentel.

Medico Residente.

REGISTRO NACIONAL DE TESIS DE ESPECIALIDAD

Delegacion: 3 SURESTE.

Unidad de Adscripcion: HO CMN Siglo XXI.

Autor: Devers Pimentel Manuel Antonio.

Matricula: 7612166.

Especialidad: Cirugia Oncologica (Adultos).

Asesores: Dr. Mauricio Gòmez del Toro.

Dr. Sergio Lòpez.

Fecha de Graduacion: 28-Feb.-2011

No. De Registro: R-2011-3602-6

AGRADECIMIENTOS.

A Dios: Por darme la dicha de la vida cada día, por permitirme lograr cada una de las metas trazadas, por llenar de luz y bendiciones mis caminos y sobre todas las cosas amarme aun sabiendo que no soy nada, Gracias Padre Santo.

A mi esposa Emilia Gonzalez: Gordita gracias por darle paz a mi vida en mis momentos de amargura, por saber comprenderme y sobrellevarme y sobre todo gracias por el magnifico regalo de ser Papa, Te Amo con To' (hasta casa de Gaby en Dominicana).

A mi familia Devers Pimentel: Antonio (papa), Maritza (mama), Rosely (hermana) y Yiyo (el super Primo) : Como decirles que sin ustedes esto no hubiese sido posible, gracias por sus palabras de aliento, por ese no te rindas ya falta menos, y asi fue el tiempo paso y lo logramos juntos otra vez, y como dicen ahora es que falta mambo, claro juntos como siempre, ahora con la Mily, Manuelito bebe y la Mika, Los Quiero un paquetón.

A los Dres Mauricio Gómez del Toro y Sergio César López: por su dedicación, tiempo y esfuerzo en la realizacion de este trabajo, gracias a ustedes fue todo más facil.

.

A la Dra. Maria Teresa Avalos, Dr. Faustino Felix, Dr. Arevalo y Dr. Arrellano,
un millon de gracias por permitir desahogar mis penas de residente, por confiar en
mi y permitir hacer posible el termino de mi especialidad.

A mis Profesores: Por tener el gesto de guiarme el la practica y el conocimiento
no solo de la Cirugia Oncologica sino también en las cosas de la vida, cosa que no
viene en libros, Gracias.

A mis compañeros y personal de enfermería: Gracias por su apoyo.

****Este trabajo fruto de mi esfuerzo personal, intelectual y físico se lo dedico
primeramente a Dios a quien me debo, a mi Esposa y Familia por estar
conmigo a cada instante y no dejar desvanecer la luz de mi alma y sobre
todo a mi futuro hijo Manuelito bebe, por quien luchare hasta el cansancio,
Gracias mil.****

Manuel Devers

INDICE.

Resumen	1
Marco Teórico	3
Planteamiento del Problema.....	10
Justificación	11
Hipótesis	12
Objetivos	13
Material y Método	14
Resultados	19
Discusión	22
Conclusiones	24
Anexos	25
Cronograma	35
Hoja de Recolección de datos.....	36
Dictamen	37
Bibliografía	38

RESUMEN:

Factores Pronósticos del Cáncer de Mama Ductal In Situ.

El carcinoma ductal in situ (CDIS) es la proliferación maligna de las células epiteliales ductales de la mama sin evidencia de invasión más allá de los confines de la membrana basal. Esta afección mamaria representaba del 3 al 5 % de los CDIS que se presentaban como masa palpable antes del uso de la mastografía de tamizaje.

Objetivo: Determinar cuáles son los factores pronósticos que impactan en el periodo libre de enfermedad (recurrencia) y en la sobre vida (SV) en las pacientes con CDIS tratadas en el servicio de tumores de mama del HO CMN SXXI.

Material y Método: Cohorte histórica. Se estudiarán todas las pacientes con diagnóstico de Cáncer de Mama Ductal In Situ tratadas en el Hospital de Oncología, Centro Médico Nacional Siglo XXI, en el servicio de tumores de mama, en el periodo de 1ero de enero del 2004 al 31 de enero del 2009.

Resultados: Se incluyeron 68 pacientes con diagnóstico de cáncer de mama ductal in situ tratados en el Hospital de Oncología del Centro Médico Nacional Siglo XXI, que cumplieron los criterios de inclusión. Las histologías lobulillar y mixtos se excluyeron de este estudio a pesar de que correspondieran a carcinoma in situ. La edad media fue de 50 años con un máximo de 77 años y un mínimo de 17 años. El tamaño medio fue de 26.4 mm. Hubo 6 recurrencias que representa el 8.8% del total de las pacientes, todas locales y el 91.2% (n=62) no presentaron recurrencia de le enfermedad hasta el momento de este estudio. No hubo ninguna defunción por enfermedad y de las pacientes que recurrieron actualmente se encuentran sin evidencia de actividad tumoral ya sea local o a distancia.

Conclusiones: El cáncer ductal in situ es una neoplasia de baja agresividad que afortunadamente el 98% de los casos es curable con un tratamiento no tan agresivo. El tamaño, los márgenes, y el grado histológico, fueron los factores que determinan la recurrencia de la enfermedad y no así el tipo de patrón específico, ni el tratamiento utilizado. En este estudio no se presentó ninguna defunción por enfermedad.

Los criterios de Van Nuys (VNPI) siguen siendo los que determinan o norman la conducta terapéutica y es de primordial importancia que en los reportes histopatológicos se incluyan dichos factores pronósticos. La edad en nuestro estudio no resultó ser un factor adverso. Por lo tanto se requiere un estándar de diagnóstico y tratamiento para poder así determinar una mejor calidad de atención a este tipo de pacientes.

TITULO

Factores Pronósticos del Cáncer de Mama Ductal In Situ.

Factores Pronósticos del Cáncer de Mama Ductal In Situ.

ANTECEDENTES

Es bien conocido que el cáncer de mama es la primera causa de muerte en mujeres en USA, Europa y México, seguido por el cáncer de Cérvix y Colorrectal, siendo en Latinoamérica y África de igual manera la primera neoplasia que afecta a la mujer después del cáncer de cérvix (1). En México la mortalidad y el número de nuevos casos se han incrementado, siendo a partir del 2006 la primera causa de muerte por neoplasia en mujeres mayores de 25 años (2).

El desarrollo de campañas de detección precoz del cáncer de mama, ha mostrado un incremento para el diagnóstico temprano de esta enfermedad en mujeres asintomáticas, esto mediante la mastografía de pesquisa. Este estudio ha propiciado el hallazgo de alteraciones mamarias no palpables. Las campañas de tamizaje general de la población de riesgo y el aumento global de mastografía ha producido un incremento progresivo de casos de cáncer de mama en etapa in situ, siendo esta una neoplasia con mejor pronóstico que la invasora (3).

En el siglo XIX Remark 1854 y Shield 1898, documentaron un estado del cáncer de mama, el intraepitelial, haciendo alusión al carcinoma lobulillar in situ. En 1907 Warren describió la evolución anormal, lo cual es la transición del epitelio ductal entre formas benignas y malignas. Un año más tarde Bloodgood en el Hospital Jonh Hopkins denomina a las características patológicas tempranas del cáncer de mama, Tumores borderline, luego denomina Comedocarcinoma a una lesión benigna con necrosis en los conductos galactóforos que presentaba epitelio proliferativo (4).

El carcinoma ductal in situ (CDIS) es la proliferación maligna de las células epiteliales ductales de la mama sin evidencia de invasión más allá de los confines de la membrana basal, descrito por primera vez por Gillis y Cols en 1960. Esta

afección mamaria representaba del 3 al 5 % de los CDIS que se presentaban como masa palpable antes del uso de la mastografía de tamizaje (5). El Surveillance, Epidemiology, and End Results (SEER) programa del Instituto Nacional del Cáncer informo un aumento en la incidencia de CDIS de 200% entre 1983 y 1992, siendo igual entre mujeres blancas y negras (6). De los tumores detectados en mastografía de tamizaje, el CDIS representa del 15 – 30%, (7-13) con un aumento en la incidencia en mujeres con edades entre 40 – 69 años más que en aquellas por debajo de 40 años y por encima de 70 años (6).

Algunos estudios de autopsias han demostrado que la incidencia de CDIS en mujeres asintomáticas oscila en un rango de 0.2 % al 18.2 %, indicando esto que algunos CDIS no se hacen evidente durante la vida de la mujer (14-20).

Actualmente el CDIS es menos probable que presentarse como una masa palpable en comparación con momentos anteriores, pero la proporción de pacientes con CDIS de grado 3 está aumentando (21,22); asociándose este grado histológico de CDIS a mayor recurrencia local e invasión en corto tiempo, más que el de bajo grado, después de una resección local (23).

Tanto el CDIS como el carcinoma invasor son parte del mismo proceso de diferenciación celular, Gapstur et al, estudiaron 37,105 mujeres en el Iowa Women's Health Study por 11 años, donde observaron 1520 carcinomas, 175 fueron CDIS, las que desarrollaron carcinoma invasor y CDIS tenían el mismo perfil de factores de riesgo (24).

En el pasado la mayoría de los CDIS se presentaban como masas palpables, hoy la presentación más común es por una anomalía en la mastografía, usualmente se presenta como micro calcificaciones agrupadas, Brenin y Morrow en una serie de 202 pacientes de 1988 – 1996 reportaron la presentación clínica de CDIS con masa palpable en un 23% (25).

La clasificación tradicional del CDIS está basada en la morfología de la lesión y se reconocen 5 tipos: Comedo, Papilar, Micro papilar, Solido y Cribiforme (26). Recientemente algunos autores han agrupado las lesiones de CDIS en 2 grupos, Comedo y No comedo, basado en la observación de que las células del CDIS con comedo tienen apariencia citológica más maligna y se asocian con más frecuencia con carcinoma invasor (22, 27-29).

Silverstein y cols, propusieron 3 grupos de pacientes con CDIS basado en la presencia o ausencia de comedo necrosis y alto grado nuclear: alto grado, bajo grado con comedo necrosis y bajo grado sin comedo necrosis (30). El manejo del CDIS está sustentado por el Índice Pronóstico de Van Nuys (IPVN).

Se han identificado factores de riesgo implicados en las recaídas y en la evolución a carcinoma invasor, tales como edad menor a 45 años, presencia de márgenes positivos, factores histológicos (pobre diferenciación nuclear y aparición de comedonecrosis) y alteraciones genéticas.

La clasificación histológica como único parámetro para determinar el tratamiento resulta inapropiado para algunos autores y, aunque los parámetros histológicos tienen un valor pronóstico indudable, la gran variabilidad interobservador limita su uso. Las variables histológicas de mayor importancia en el CDIS son: grado nuclear (alto, intermedio o bajo grado), necrosis y patrón arquitectural (comedo, cribiforme, papilar, micropapilar y sólido). El índice pronóstico de Van Nuys (IPVN) se elaboró para ayudar a elegir el tipo de terapia más adecuada. Combina tres factores de riesgo para la recurrencia local: tamaño tumoral, espesor de los márgenes y clasificación patológica. En 2001, la Universidad de California del Sur definió la edad como un parámetro pronóstico aislado, añadiendo esta cuarta variable al IPVN (VNPI) y le dieron la misma importancia que a las otras tres.

La sobrevida específica por cáncer en mujeres diagnosticadas con CDIS sobrepasa el 95%, independientemente del manejo local empleado (31,32). Para

el tratamiento local para el CDIS se utilizan 3 modalidades: Mastectomía, Escisión y Radiación (RT) y Escisión solamente; la terapia sistémica está limitada al manejo hormonal. El tratamiento apropiado para la mujer con CDIS depende de la extensión de la lesión y el riesgo de recurrencia local con cada uno de los tratamientos empleados, sabiendo que las mujeres con CDIS puro no presentan riesgo de metástasis al momento del diagnóstico; siendo la prevención de la recurrencia local ya sea en forma de carcinoma invasor o no, la finalidad del tratamiento del CDIS (33-41).

La mastectomía simple o total es un tratamiento curativo en el 98% de las pacientes con CDIS, independientemente de la edad, tipo de presentación, tamaño o grado.(42-50). La primera indicación médica para mastectomía en CDIS es que las lesiones grandes puedan ser resecadas con márgenes negativos y con una cosmesis aceptable. (33). El carcinoma recurrente después de una mastectomía por CDIS puede ocurrir de 2 formas: 1) carcinoma invasor, no detectado que puede estar presente en la mama al momento de la mastectomía. 2) carcinoma en el tejido mamario residual debajo del colgajo de piel.

Para mujeres con CDIS localizado, el manejo con escisión local y escisión local mas radioterapia han mostrado resultados favorables; cuatro estudios aleatorizados han comparado la eficacia en ambos manejos en más de 4500 pacientes (52-55), en todos excepto en el estudio Sueco a las pacientes se le detecto CDIS por mastografía (55), en todos se requería márgenes negativos, lo cual fue definido como conductos llenos de tumor sin sobrepasar la superficie de corte entintada, se administraron 50 Gy de radioterapia en 25 fracciones a toda la mama, sin ser necesario administrar una sobredosis al lecho tumoral mamario. En los 4 estudios el uso de RT demostró una reducción significativa en el riesgo de recurrencia tumoral ipsilateral, siendo de 47% en el estudio EORTC (53) y de 67% en el estudio Sueco (55).

Se ha identificado que los márgenes positivos y las mujeres jóvenes de edad como un factor predictivo importante en la recurrencia local después de escisión y RT. En el estudio National Surgical Adjuvant Breast And Bowel Project B-17 (NSABP B-17) el rango de recurrencia local fue de 15% en pacientes de 49 años o menos y de 9% en aquellas de 60ª o mayores (53). El estudio ECORTC mostro solo un 1.89% de recurrencia en mujeres de 40 años o más jóvenes. (53). El aumento de la incidencia en la recurrencia local en mujeres jóvenes también se demostró en el NSABP B-24 (56). Silverstein et al reportaron los resultados de pacientes con CDIS tratadas con y sin RT y sugirieron que si los márgenes eran negativos, de 1 cm o más, la RT no tenia beneficio en la reducción de la recurrencia local (57). Wong et al intentaron replicar los hallazgos, en un estudios prospectivo de 158 pacientes con CDIS grado I y II, a quienes se le realizo excisión con márgenes negativos mayores de 1 cm, la recurrencia a 5 años fue de 12% y 31%, recurriendo en forma de carcinoma invasor (58).

La cirugía conservadora de mama con radioterapia es recomendada para aquellos pacientes con CDIS localizado y con márgenes de escisión negativos, las guías del colegio de cirujanos, radiólogos y patólogos americanos recomiendan la mastectomía para CDIS multicéntrico, con calcificaciones malignas difusas y cuando los márgenes obtenidos no son negativos (51).

Por definición el CDIS no da metástasis a la axila, por lo que la etapificación axilar no es necesaria. Algunos estudios de disección axilar en pacientes con CDIS solo han mostrado metástasis en 1 – 2 %, al parecer debido a micro metástasis no detectadas. El reporte del estudio NSABP B17 y B24 confirmaron que el riesgo de recurrencia axilar aislada sin disección de axila es menos de 0.1% independientemente que se administre radioterapia o Tamoxifeno. (59).

Se ha encontrado que en los pacientes diagnosticados con CDIS por biopsia con aguja de corte, el 5 – 18% de los casos al momento de la escisión completa de la lesión presentan carcinoma invasor. El diagnostico de CDIS en una masa palpable

y confirmado por patología después de una biopsia de corte, sin diagnóstico de micro invasión, es otra de las circunstancias donde frecuentemente aparece carcinoma invasor después de escindir completamente la lesión, por lo que de igual manera se recomienda realizar biopsia de ganglio centinela.

En CDIS los receptores de estrógeno están presentes en 80% de los casos, siendo más frecuente en lesiones no comedo que en lesiones con comedo (60). Los beneficios de la terapia hormonal en pacientes con CDIS son: 1) reducción de la recurrencia local después de una cirugía conservadora, 2) y prevención del desarrollo de nuevo primario en la mama contra lateral.

El estudio NSABP B24 estudio 1804 pacientes con CDIS tratada con excisión y RT y aleatorizo un brazo con Tamoxifeno 20mg cada día, y otro con placebo por 5 años, con un seguimiento de 74 meses, el brazo que uso Tamoxifeno tuvo una incidencia de cáncer de mama de 8.2% comparado con 13.4% con el grupo placebo. Tamoxifeno redujo el riesgo de carcinoma invasor ipsilateral en un 44% y el riesgo de no invasión en la mama contra lateral en un 52% (56).

En el análisis realizado por Allred et al, de 628 mujeres, donde determino los receptores de estrógeno (RE) , reporto que en las pacientes con cáncer de mama y RE positivos el Tamoxifeno redujo el riesgo de cualquier tipo de cáncer de mama en un 59%, no siendo benéfico para las pacientes con RE negativos. (60).

Planteamiento del Problema.

¿Cuáles son los factores pronósticos que tienen mayor impacto en la supervivencia y el periodo libre de enfermedad en las pacientes con Ca de Mama Ductal In Situ tratadas en el servicio de tumores de mama del Hospital de Oncología del Centro Médico Nacional SXXI?

Justificación.

Bien es sabido que hasta hace pocos años la forma intraductal del cáncer de mama era una entidad de diagnóstico clínico, con conocimientos biológicos limitados, la cual recibía un tratamiento similar al de cáncer invasor, la mastectomía.

Las técnicas de cirugía conservadora implementadas en cáncer de mama invasor puso en relieve la interrogante acerca de realizar procedimientos tan agresivos en lesiones que podrían considerarse pre invasoras. Es por lo que actualmente tratamos cada día de conocer más a fondo el comportamiento de estas lesiones que no atraviesan la membrana celular, las cuales a su vez se pueden beneficiar de un tratamiento conservador. Esto gracias a los factores pronósticos establecidos en el Índice Pronóstico de Van Nuys (IPVN) descritos por Silverstein y Cols en la ciudad de Van Nuys y posteriormente modificados en la universidad del sur de California, el cual trata de adaptar el tratamiento a cada una de las pacientes.

La finalidad de este estudio es determinar aquellos factores que impacten en la supervivencia y el periodo libre de enfermedad de los pacientes con cáncer ductal in situ de la mama; así mismo evaluar si son los mismos que los reportados en la literatura.

Finalmente la identificación de factores pronósticos que influyen tanto en recurrencia y la supervivencia global en nuestro país, permitirá realizar comparaciones con lo reportado en la literatura y de esta manera seleccionar a aquellos pacientes con factores adversos que requerirán de un manejo multidisciplinario.

Hipótesis.

- El pronóstico de las pacientes con cáncer de mama ductal in situ está determinado por el tamaño, márgenes, histología y la edad, parámetros establecidos en el IPVN.
- Aquellas pacientes con tumores mayores a 4 cm tienen un peor pronóstico que aquellas con lesiones menores a 4 cm.
- Pacientes con márgenes menores a 10 mm tienen peor pronóstico que aquellas que tienen márgenes mayores.
- Las pacientes menores de 40 años tienen peor pronóstico que aquellas mayores de 60 años.
- Aquellas pacientes con tumores de alto grado tienen peor pronóstico que aquellas con lesiones de bajo grado.

OBJETIVOS.

Objetivo general.

- Determinar cuáles son los factores pronósticos que impactan en el periodo libre de enfermedad (recurrencia) y en la sobre vida (SV) en las pacientes con CDIS tratadas en el servicio de tumores de mama del HO CMN SXXI.

OBJETIVOS ESPECÍFICOS.

- Determinar el grupo de edad más afectado por CDIS.
- Determinar si el tamaño del tumor, el grado histológico, el margen y la edad son factores que determinan el pronóstico de las pacientes con cáncer de mama ductal in situ.
- Determinar periodo libre de enfermedad (recurrencia)
- Determinar la supervivencia global de las pacientes con carcinoma ductal in situ.

MATERIAL Y MÉTODOS.

TIPO DE ESTUDIO: Cohorte histórica.

UNIVERSO DE ESTUDIO: Se estudiarán todas las pacientes con diagnóstico de Cáncer de Mama Ductal In Situ tratadas en el Hospital de Oncología, Centro Médico Nacional Siglo XXI, en el servicio de tumores de mama, en el periodo de 1ero de enero del 2004 al 31 de enero del 2009.

TIPO DE MUESTRA: Casos Consecutivos.

TAMAÑO DE LA MUESTRA: Se incluirán todos los pacientes con diagnóstico de Cáncer de Mama Ductal In Situ tratadas en el Hospital de Oncología, Centro Médico Nacional Siglo XXI, en el servicio de tumores de mama, en el periodo de 1ero de enero del 2004 al 31 de enero del 2009.

Para el cálculo del tamaño de la muestra, teniendo en cuenta los valores aceptados de intervalo de confianza (IC) del 95% y los datos tomados de estudios previos, donde P1 es la proporción de expuestos que presentaron el evento de interés (muerte) que en este caso fue de 0.61 y el riesgo relativo del grupo que fue de 0.62, se estimó un tamaño de muestra de 104 pacientes.

DEFINICIÓN EL TIEMPO CERO: El tiempo cero se definió como aquel, en el cual el paciente fue sometido a tratamiento quirúrgico, ya sea conservador o radical, así como Radioterapia u hormonoterapia. A partir del cual se midió la recurrencia y la sobrevida.

CRITERIOS DE INCLUSIÓN:

- Mujeres con diagnóstico histopatológico por biopsia y postquirúrgico de cáncer de mama ductal in situ mayores de 18 años.
- Derecho habiente del IMSS.

CRITERIOS DE EXCLUSIÓN:

- Diagnostico histológico mixto (ductal con componente in situ).
- Tratadas fuera de la unidad, enviadas a completar tratamiento.
- Pacientes con expediente incompleto.
- Pacientes con segundos primarios.

VARIABLES

*DEPENDIENTES:

1. Tiempo de supervivencia (muerte): tiempo transcurrido desde el tratamiento hasta la muerte del paciente.
2. Periodo libre de enfermedad (recurrencia): tiempo transcurrido desde el tratamiento hasta la recurrencia en cualquier sitio.

*INDEPENDIENTE:

1. Tamaño Tumoral: Tamaño del tumor primario, medido en cm.
2. Márgenes quirúrgicos: Siendo los conductos llenos de tumor que sobrepasa o no la superficie de corte entintada.
3. Grado Histológico: Se determinara usando 6 presentaciones morfológicas: .

Presentacion.	Grado I (Bajo)	Grado II (Intermedio)	Grado III (Alto)
<u>Pleomorfismo</u>	<u>Monocromatico</u>	<u>Intermedio</u>	<u>Pleomorfismo Marcado.</u>
<u>Tamaño</u>	<u>1.5X a 2X el tamaño normal de un globule rojo o de el nucleo de la celula epitelial ductal normal.</u>	<u>Intermedio</u>	<u>>2X,el tamaño normal de un globule rojo o de el nucleo de la celula epitelial ductal normal.</u>
<u>Cromatina</u>	<u>Difusa, dispersa finamente.</u>	<u>Intermedio</u>	<u>Vesicular con distribución irregular.</u>
<u>Nucleolo</u>	<u>Solo ocasional.</u>	<u>Prominente, multiples.</u>	
<u>Mitosis</u>	<u>Ocasional.</u>	<u>Intermedio</u>	<u>Frecuente.</u>
<u>Orientacion</u>	<u>Polarizada hacia espacios lumbinales.</u>	<u>Intermedio</u>	<u>No polarizada hacia el espacio luminal. (61,62).</u>

4. Edad, medidas en años de acuerdo al calendario normal, registrada en el expediente. Dividida en 3 grupos menores de 40 años, de 41 a 60 años y mayores de 60 años.
5. Subtipos histológicos: Papilar, Cribiforme, Micro papilar, Solido y Comedo.
6. Biología Tumoral: Receptores de Estrógeno y Progesterona, determinado por inmunohistoquímica
7. Tipo de tratamiento: Cirugía, RT u Hormonoterapia.

ANÁLISIS ESTADÍSTICO

La captura de datos se realizará en una base de datos con el paquete SPSS (Statistical Package for Social Sciences) versión 19, en una computadora personal. Para la estadística descriptiva se obtendrán frecuencias, medias, desviación estándar y medianas. Para el análisis bivariado se utilizara la prueba de X^2 .

Para el análisis de la supervivencia global y periodo libre de enfermedad serán evaluadas por el método de Kaplan Meier, el análisis de estas se considero estadísticamente significativo con una $p < 0.05$. De la misma manera para aquellas con significancia estadística se realizo análisis multivariado con método de regresión de Cox con un intervalo de confianza (IC) del 95%. Los datos serán analizados con el sistema SPSS versión 19.

ASPECTOS ÉTICOS

Este estudio se ajusta a las normas éticas institucionales y a la Ley General de Salud en materia de experimentación en seres humanos, y así como a la declaración de Helsinki, con modificación en el congreso de Tokio, Japón en 1983. No requiere hoja de consentimiento informado, ya que es una cohorte histórica, y solo se describen los eventos ocurridos.

Dictamen de autorizado por parte del Comité Local de Investigación en Salud

RECURSOS HUMANOS, FÍSICOS, MATERIALES Y FINANCIEROS

- a) Recursos Humanos: Médicos residentes, personal de archivo y de patología.
- b) Recursos Físicos: Los aportados por los investigadores.
- c) Recursos Financieros: Los aportados por los investigadores.
- d) Aspectos Éticos: El estudio esta ajustado a las normas éticas institucionales y a la Ley General de Salud en materia de experimentos en seres humanos. No se requiere hoja de consentimiento informado, ya que es una cohorte histórica y solo describe eventos transcurridos.

Resultados.

Se incluyeron 68 pacientes con diagnóstico de cáncer de mama ductal in situ tratados en el Hospital de Oncología del Centro Médico Nacional Siglo XXI, que cumplieron los criterios de inclusión. Las histologías lobulillar y mixtos se excluyeron de este estudio a pesar de que correspondieran a carcinoma in situ. La edad media fue de 50 años con un máximo de 77 años y un mínimo de 17 años. El tamaño medio fue de 26.4 mm. Hubo 6 recurrencias que representa el 8.8% del total de las pacientes, todas locales y el 91.2% (n=62) no presentaron recurrencia de le enfermedad hasta el momento de este estudio. No hubo ninguna defunción por enfermedad y de las pacientes que recurrieron actualmente se encuentran sin evidencia de actividad tumoral ya sea local o a distancia. (Tabla 1)

Con respecto a los márgenes de acuerdo al tipo de tratamiento utilizado para la cirugía conservadora, que incluye cuadrantectomía, resección amplia, o lumpectomía, fue de 50.22 mm con una desviación estándar de 25.3.

De la misma manera se analizó el grado histológico (Gráfica 1), con los siguientes resultados, se dividió en bajo y alto grado. El 69.1% (n=47) fueron de bajo grado y el 30.9% (n=21) fueron de alto grado. De los pacientes con lesiones de bajo grado solo se presentó una recurrencia comparado con aquellas lesiones de alto grado donde hubo 5 casos. De acuerdo a la presencia de un patrón específico el 86.8% (n=59) no presentó algún tipo de patrón específico, el 7.4% (n=5) presentó un patrón papilar, el 2.9% (n=2) un patrón sólido, el 1.5% (n=1), micropapilar y tipo comedo en el 1.5% (n=1). Se presentó una recurrencia en el patrón de tipo comedo y 5 en aquellos sin patrón específico. (Gráfica 2)

El tipo de tratamiento utilizado fue de la siguiente manera: mastectomía radical en 11.4% (n=8), mastectomía simple con biopsia de ganglio centinela (BGC) en el 65.7% (n=46) y cirugía conservadora más radioterapia en el 20% (n=14).

La media de supervivencia es de 48.2 meses con una desviación estándar de 18.5. El periodo libre de enfermedad es de 45 meses. La recurrencia se presentó en el 8.8% (n=6), con una media de 20 meses; el 91.2% (n=62) no ha presentado ningún tipo de recurrencia. No se presentó ninguna defunción por enfermedad, incluso en las recurrencias.

Para el análisis de los factores pronósticos se utilizó el método de Kaplan Meier con una p estadísticamente significativa <0.05 no tuvo significancia estadística la edad, ni el tipo de tratamiento utilizado (gráficas 3 y 4). En el análisis de los márgenes se observó que en aquellas pacientes con márgenes menores de 2 mm, se presentó una mayor recurrencia con una p <0.000 . (Tabla 2)

En lo que respecta al tamaño del tumor, el 100% de las recurrencias se presentaron en aquellas lesiones mayores de 15 mm tienen un mayor riesgo de recurrencia con una p <0.001 . (Gráfica 5)

De acuerdo al grado histológico, el 50% de las recurrencias se presentaron en aquellos tumores de alto grado con una p <0.03 . Con lo que respecta al tipo de patrón, aquellos tumores sin patrón específico presentaron una mayor recurrencia del 83.3% (n=5) y un caso que correspondió al 16.7% fue con patrón comedo. (Gráficas 6 y 7). El tipo de tratamiento no presentó significancia estadística con una p <0.55 , donde el número de recurrencias fue para la mastectomía radical del 12.5% (n=1), para la mastectomía simple de 6.5% (n=3) y para la cirugía conservadora de 14.3% (n=2).

No se puede analizar la supervivencia en este estudio debido a que no se presentó ninguna muerte por la enfermedad, incluso en aquellas pacientes que recurrieron, las cuales actualmente se encuentran libres de enfermedad.

Aquellos factores que fueron estadísticamente significativos para la recurrencia se analizaron con método multivariado con una p <0.05 , con respecto al tamaño del

tumor aquellas mayores a 15 mm, tiene una mayor posibilidad de recurrencia con un riesgo 2.4 veces mayor que aquellas lesiones menores. Con respecto al margen, en el análisis multivariado no hubo significancia estadística, debido al tamaño de la muestra, ya que solo se presentaron 6 recurrencias. Aquellos tumores de alto grado tiene 2.2 veces mayor riesgo de presentar recurrencia, con respecto a aquellas lesiones de bajo grado con una $p < 0.03$. Sin embargo el patrón específico no presento significancia estadística en este estudio.

Discusión.

En este estudio se reporta la casuística de 68 pacientes que se diagnosticaron y recibieron tratamiento en el Hospital de Oncología del Centro Médico Nacional Siglo XXI en el periodo comprendido 1ero de enero del 2005 al 31 de enero del 2009, solo se incluyeron pacientes con diagnóstico de cáncer de mama ductal in situ, donde la edad media fue de 50 años, lo cual concuerda con lo reportado en la literatura, como se observa en El Surveillance, Epidemiology, and End Results (SEER) (6). Alpers C, Wellings (14) reporta una recurrencia de este tipo de neoplasias del 2 al 18%, lo que concuerda con nuestros resultados, donde observamos una recurrencia del 8.8% y todas fueron locales ninguna a distancia.

Con respecto al grado histológico aquellas lesiones de bajo grado tienen una mayor probabilidad de recurrencia local y a distancia, como mencionan Silverstein MJ, Waisman (22) y Fisher ER, Dignam (24), de la misma manera se hace mención que el tipo de patrón comedo, tiene un peor pronóstico en lo que respecta a la recurrencia de la enfermedad, sin embargo en nuestro estudio no pudimos confirmar dicha situación, esto quizás debido a que el reporte histopatológico es realizado por distintos patólogos y quizás sea la causa de que este no sea un factor que incluya en nuestro estudio.

El tipo de tratamiento no demostró ser un factor pronóstico adverso para la recurrencia ni para la supervivencia de las pacientes con este tipo de neoplasias, como se observa en la literatura el 98% de las pacientes (42-50) con mastectomía simple quedan curadas de la enfermedad, como podemos observar en este estudio, no hubo diferencia en cuanto al tratamiento recibido. Desafortunadamente no hay una guía práctica que determine el tratamiento de las pacientes con cáncer ductal in situ de la mama, lo que condiciona que no haya un estándar de tratamiento, por lo que podemos observar que se realiza cirugía conservadora hasta cirugía radical, en este tipo de pacientes, donde la enfermedad puede ser curada con un tratamiento menos radical. Es por ello que algunos factores no

hayan tenido impacto estadístico, de la misma manera es necesario realizar un estándar para el reposte histopatológico, donde se establezcan todos los factores pronósticos para que de esta manera se pueda ofrecer un mejor tratamiento.

CONCLUSIONES.

El cáncer ductal in situ es una neoplasia de baja agresividad que afortunadamente el 98% de los casos es curable con un tratamiento no tan agresivo. El tamaño, los márgenes, y el grado histológico, fueron los factores que determinan la recurrencia de la enfermedad y no así el tipo de patrón específico, ni el tratamiento utilizado. En este estudio no se presentó ninguna defunción por enfermedad.

Los criterios de Van Nuys (VNPI) siguen siendo los que determinan o norman la conducta terapéutica y es de primordial importancia que en los reportes histopatológicos se incluyan dichos factores pronósticos. La edad en nuestro estudio no resultó ser un factor adverso. Por lo tanto se requiere un estándar de diagnóstico y tratamiento para poder así determinar una mejor calidad de atención a este tipo de pacientes.

TABLA No. 1 CARACTERÍSTICAS GENERALES DE LOS PACIENTES

VARIABLE	PARÁMETRO	NÚMERO DE PACIENTES
EDAD	< 40 años	11 (15.7%)
	41 A 60 años	43 (61.4%)
	>60 años	14 (20%)
SEXO	FEMENINO	68
GRADO	BAJO GRADO SIN NECROSIS	49 (70%)
HISTOLÓGICO	BAJO GRADO CON NECROSIS	9 (12.9%)
	ALTO GRADO	10 (14.3%)
TAMAÑO	<15 mm	12 (17.1%)
	16 – 40mm	49 (70%)
	>41 mm	7 (10%)
PATRÓN	SIN PATRÓN ESPECIFICO	59 (84.3%)
HISTOLÓGICO	PAPILAR	5 (7.1%)
	SOLIDO	2 (2.9%)
	MICROPAPILAR	1 (1.4%)
	COMEDO	1 (1.4%)
TIPO DE	MRM	8 (11.4%)
TRATAMIENTO	MS	46 (65.7%)
	CC + RT	14 (20%)

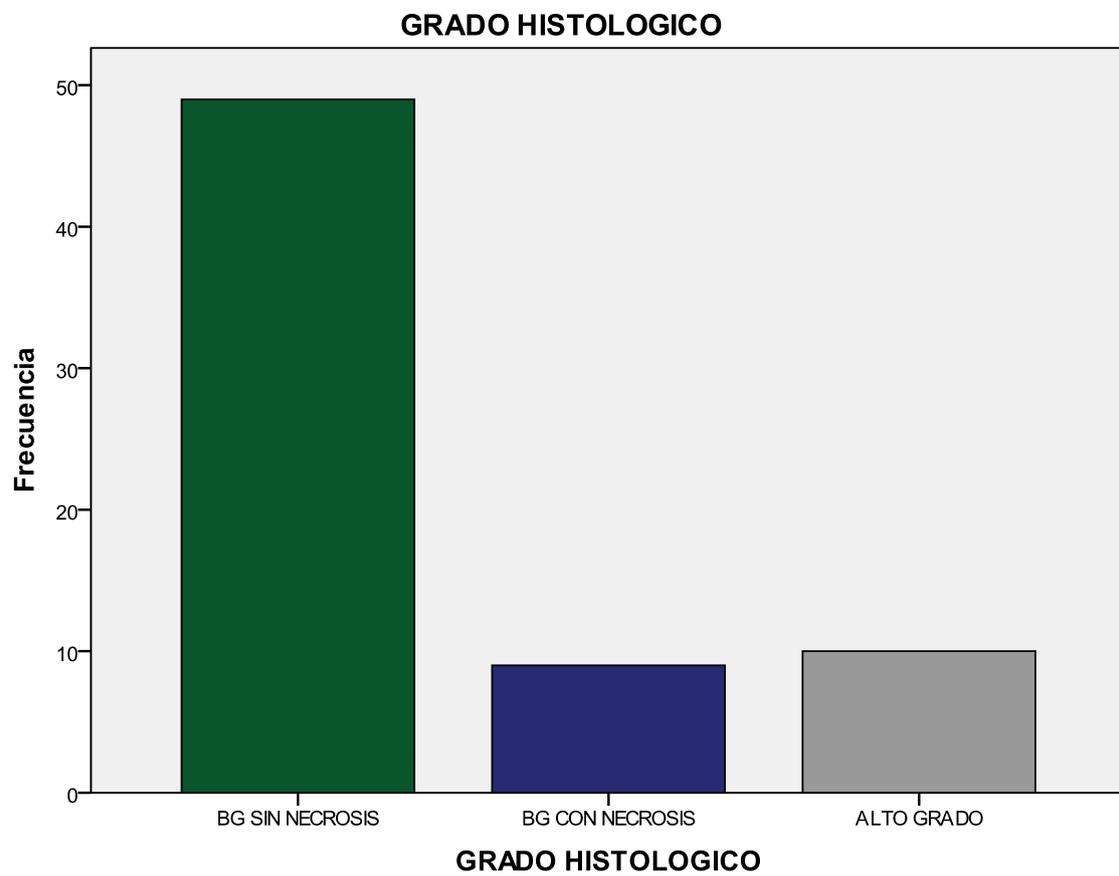
TABLA No. 2 ANÁLISIS UNIVARIADO DE LOS FACTORES PRONÓSTICOS

VARIABLE	TOTAL PACIENTES N	RECURRENCIA	P	PL (MESES)
EDAD				
< 40 años	11	1	0.70	12
41 A 60 años	43	3		36
>60 años	14	2		12
GRADO HISTOLÓGICO				
BAJO	49	3	0.03	18
GRADO SIN NECROSIS	9	0		0
BAJO		3		24
GRADO CON NECROSIS	10			
GRADO PATRÓN HISTOLÓGICO				
SIN PATRÓN	59	5	0.1	21
ESPECIFICO				
PAPILAR	5	0		
SOLIDO	2	0		
	1	0		
MICROPAPILAR	1	1		12
COMEDO TAMAÑO				
<15 mm	12	0	0.00	
16 – 40mm	49	4		20
>41 mm	7	2		20
TIPO DE TRATAMIENTO				
O	8	1	0.55	24
MRM	46	3		24
MS	14	2		44
CC + RT				

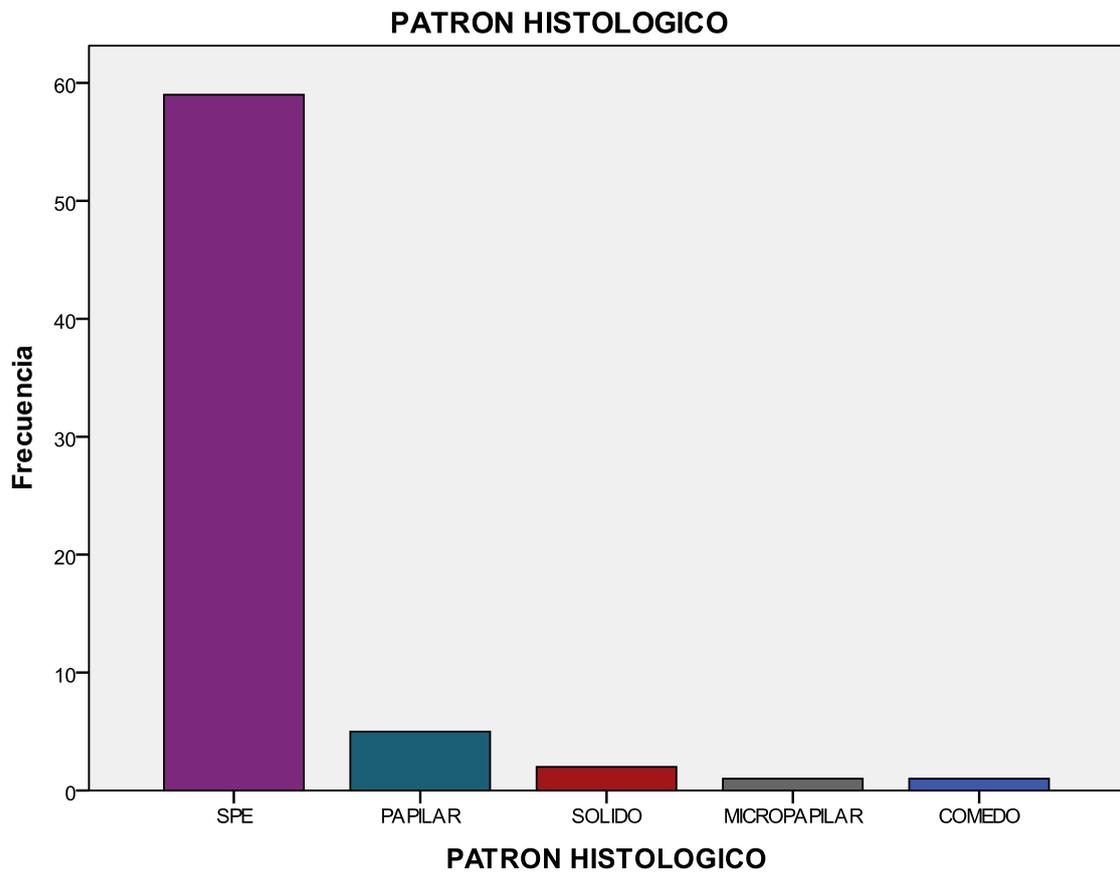
TABLA No. 3 ANÁLISIS MULTIVARIADO PARA PERIODO LIBRE DE ENFERMEDAD

FACTOR PRONOSTICO	CON RECURRENCIA	SIN RECURRENCIA	RR	IC 95%	P
EDAD					
<40 AÑOS	1	10			
41 – 60	3	40			0.72
>60	2	12			
GRADO					
BAJO GRADO SIN NECROSIS.	3	46			
BAJO GRADO CON NECROSIS.	0	9	2.2	0.9 – 5.4	0.05
ALTO GRADO	3	7			
TAMAÑO					
<15mm	0	12			
16-40mm	4	45	2.4	0.5 - 11	0.03
>41mm	2	5			
TIPO TRATAMIENTO					
MRM	1	7			
MS	3	43			0.69
CC+RT	2	12			
PATRÓN HISTOLÓGICO					
SIN PATRÓN ESP.	5	54			
PAPILAR	0	5			
SOLIDO	0	2			0.10
MICROPAPILAR	0	1			
COMEDO	1	1			

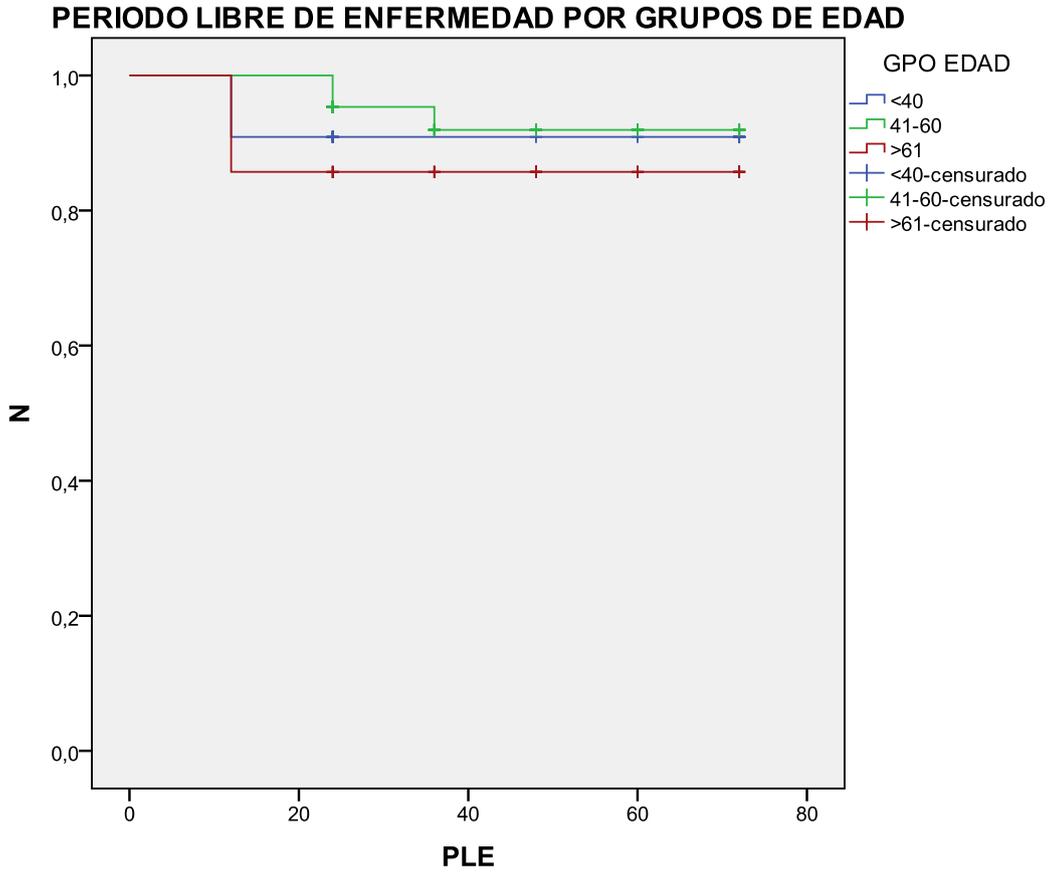
GRAFICA No. 1 DISTRIBUCIÓN DE ACUERDO AL GRADO HISTOLÓGICO



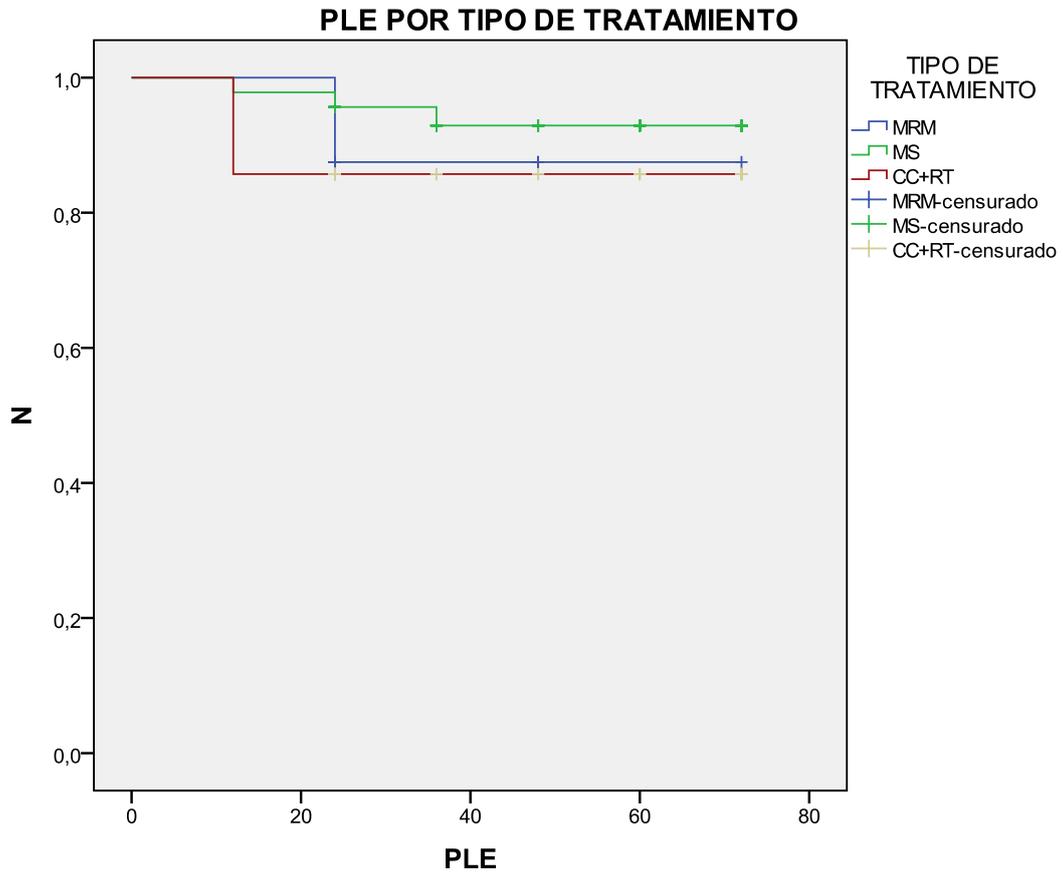
GRAFICA No. 2 DISTRIBUCIÓN DE ACUERDO AL PATRÓN ESPECÍFICO



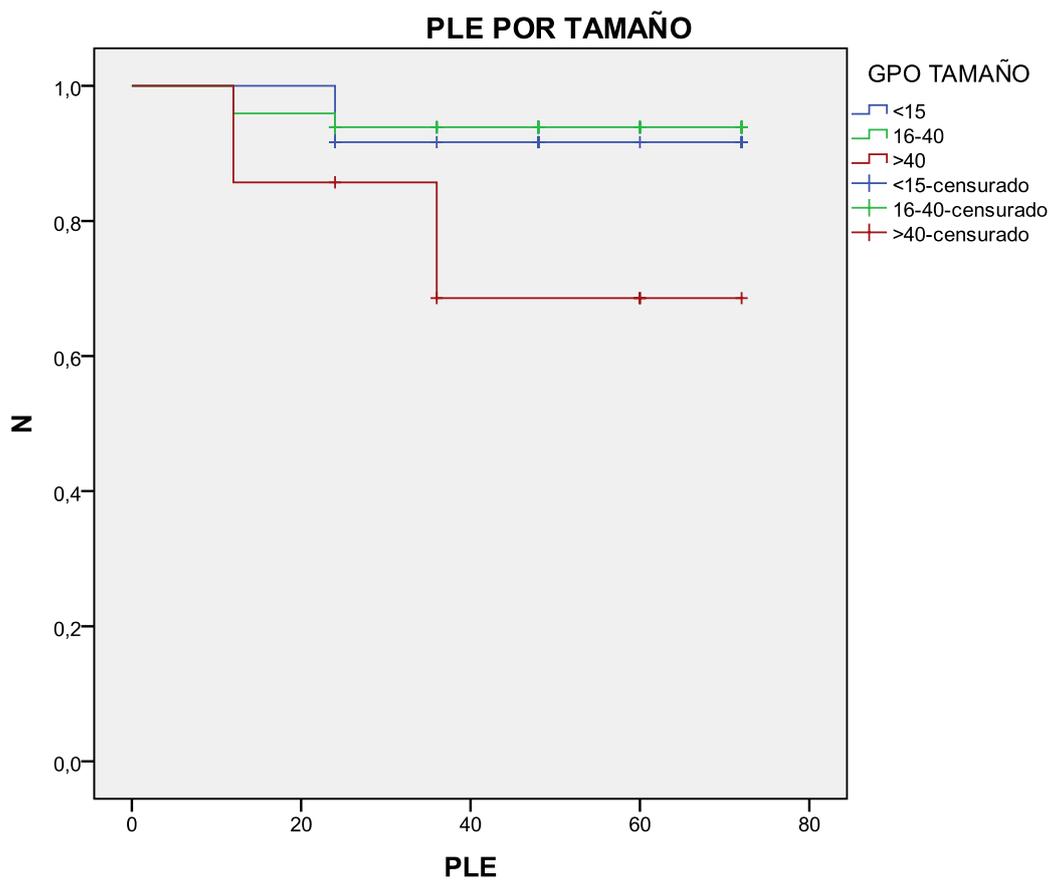
GRAFICA No. 3 PERIODO LIBRE DE ENFERMEDAD DE ACUERDO A LA EDAD



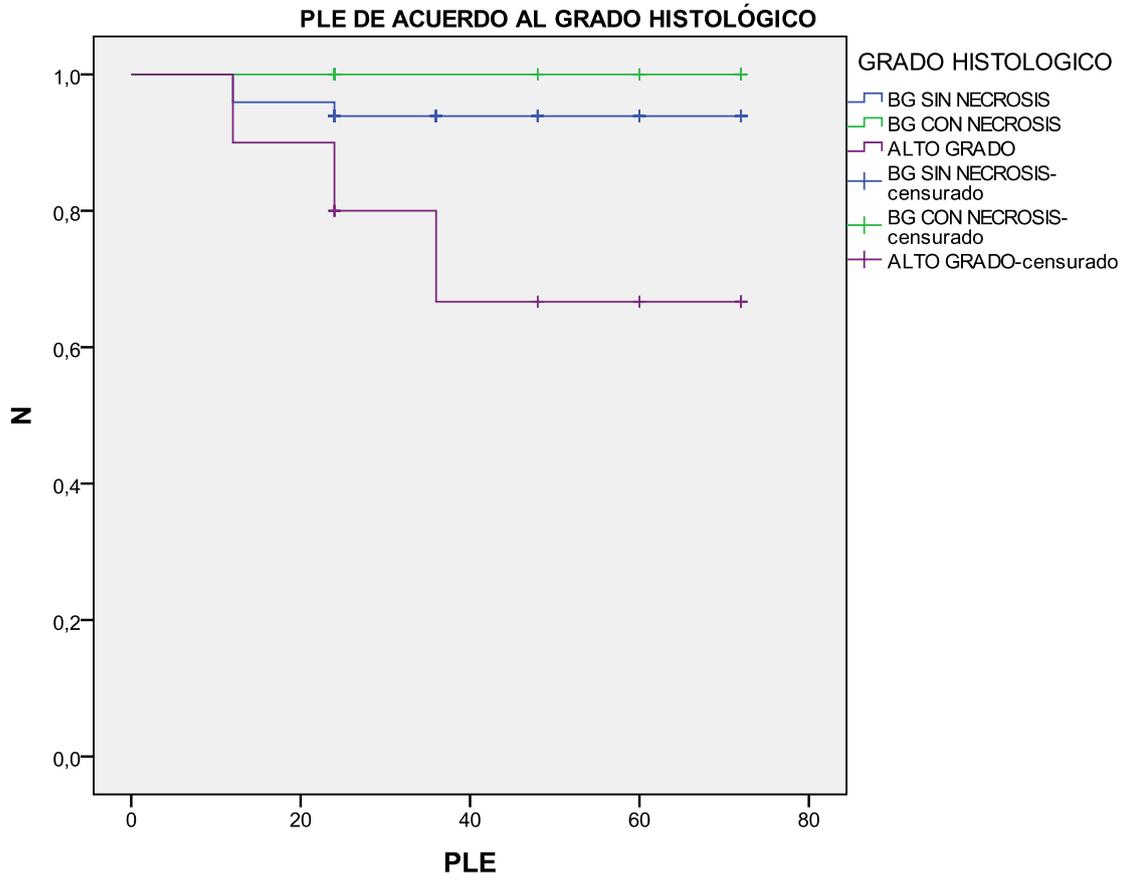
GRAFICA No. 4 PERIODO LIBRE DE ACUERDO AL TIPO DE TRATAMIENTO DEL TUMOR PRIMARIO



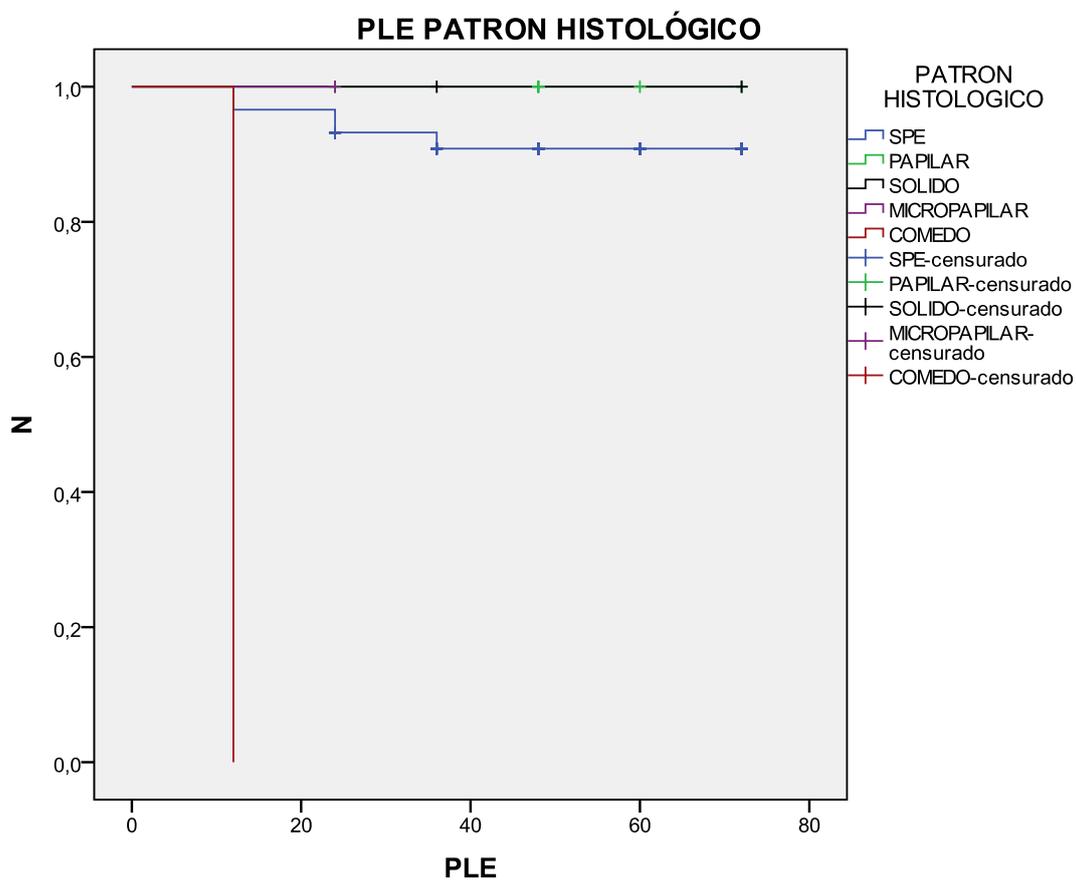
GRAFICA No. 5. PERIODO LIBRE DE ENFERMEDAD DE ACURDO AL TAMAÑO DEL TUMOR PRIMARIO



GRAFICA No. 6 PERIODO LIBRE DE ENFERMEDAD DE ACUERDO AL GRADO HISTOLÓGICO



GRAFICA No. 7 PERIODO LIBRE DE ENFERMEDAD DE ACUERDO AL PATRÓN HISTOLÓGICO



CRONOGRAMA DE ACTIVIDADES

Septiembre	Octubre	Noviembre	Diciembre	Enero	Febrero	
Redacción de proyecto de tesis						
Recolección de datos						
			Análisis de datos			
					Redacción de tesis	Entrega de tesis

--	--	--	--	--	--

HOJA DE CAPTACIÓN DE DATOS

HOSPITAL DE ONCOLOGIA DE CMN SIGLO XXI.

SERVICIO DE TUMORES DE MAMA.

“Factores Pronósticos de Recurrencia del Cáncer de Mama Ductal In Situ en el Hospital de Oncología del CMN Siglo XXI.. “

Folio. _____

HOJA DE RECOLECCION DE DATOS

No. de paciente: _____
Fecha: _____
Nombre: _____
Edad: _____ Expediente: _____
Biopsia _____
Diagnostico Histopatológico _____
Fecha de Dx Histopatológico _____
Grado Nuclear. _____
Necrosis SI _____ NO _____
Márgenes Quirúrgicos _____
IPVN _____
Tamaño _____
Tratamiento _____
Cirugía _____
Tratamiento con RT SI _____ NO _____
Recurrencia SI _____ NO _____
Sitio de Recurrencia _____
Fecha de la recurrencia _____
Periodo libre de enfermedad _____

Observaciones: _____

Elaboró: _____



INSTITUTO MEXICANO DEL SEGURO SOCIAL

DIRECCIÓN DE PRESTACIONES MÉDICAS
Unidad de Educación, Investigación y Políticas de Salud
Coordinación de Investigación en Salud

Dictamen de Autorizado

COMITÉ LOCAL DE INVESTIGACIÓN EN SALUD 3602
HOSPITAL DE ONCOLOGIA, CENTRO MEDICO NACIONAL SIGLO XXI, 3 SURDESTE DEL D.F.

FECHA 11/02/2011

DR. MAURICIO ENRIQUE GOMEZ DEL TORO

PRESENTE

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

Factores Pronósticos del Cáncer de Mama Ductal In Situ en el Hospital de Oncología del CMN Siglo XXI.

que usted sometió a consideración de este Comité Local de 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-2011-3602-6

ATENTAMENTE


DR. (A) PEDRO ESCUDERO DE LOS RÍOS
Presidente del Comité Local de Investigación en Salud núm 3602

IMSS

SEGURIDAD Y SALUD SOCIAL

BIBLIOGRAFIA.

1. D. Maxwell PARKIN*, Paola PISANI and Jacques FERLAY. ESTIMATES OF THE WORLDWIDE INCIDENCE OF 25 MAJOR CANCERS IN 1990. *Int. J. Cancer*: 80, 827–841 (1999).
2. Centro Nacional de Equidad de Género y Salud Reproductiva, Dirección de Cáncer en la Mujer, Secretaría de Salud. Registro Histopatológico de Neoplasias Malignas (RHNM), en el año 2003. Secretaría de Salud.
3. San Julián M, Zornoza A, Rotellar F, Espi A, Zornoza G. Imágenes mamarias anormales no palpables. *Rev Senología y Patol Mam* 1997;10:106-21.
4. Ma Vicenta Gallado Guirao. Factores Pronostico en el Carcinoma Intraductal de Mama y Posibles Implicaciones Terapeuticas. Madrid 1998
5. Ries L, Eisner M, Kosary C, et al. SEER cancer statistics review, 1975–2002. Vol 2006: NCI;2005.
6. Ernster VL, Barclay J, Kerlikowske K, et al. Incidence and treatment for ductal carcinoma in situ of the breast. *JAMA* 1996;275(12):913–8.
7. Seidman H, Gelb SK, Silverberg E, et al. Survival experience in the Breast Cancer Detection Demonstration Project. *CA Cancer J Clin* 1987;37:258–90.
8. Rosenberg RD, Lando JF, Hunt WC, et al. The New Mexico Mammography Project: screening mammography performance in Albuquerque, New Mexico, 1991 to 1993. *Cancer* 1996;78:1731–9.
9. Olivotto IA, Kan L, d'Yachkova Y, et al. Ten years of breast screening in the screening mammography program of British Columbia. *J Med Screen* 2000;7:152–9.
10. May DS, Lee NC, Nadel MR, et al. The National Breast And Cervical Cancer Early Detection Program: report on the first 4 years of mammography provided to medically underserved women. *AJR Am J Roentgenol* 1998;170:97–104.
11. May DS, Lee NC, Richardson LC, et al. Mammography and breast cancer detection by race and Hispanic ethnicity: results from a national program (United States). *Cancer Causes Control* 2000;11:697–705.

12. Canada H. Organized breast cancer screening programs in Canada: 1996 report. Laboratory Centre for Disease Control, Health Canada. Minister of Public Works and Government Services Canada; 1999.
13. UK Trial of Early Detection of Breast Cancer Group. 16-year mortality from breast cancer in the UK Trial of Early Detection of Breast Cancer. *Lancet* 1999;353:1909–14.
14. Alpers C, Wellings S. The prevalence of carcinoma in situ in normal and cancer-associated breast. *Hum Pathol* 1985;16(8):796–807.
15. Bartow S, Pathak D, Black W, et al. Prevalence of benign, atypical, and malignant breast lesions in populations at different risk for breast cancer. *Cancer* 1987;60(11):2751–60.
16. Bhatia PS, Brown RW, Lesueur GC, et al. Frequency of benign and malignant breast lesions in 207 consecutive autopsies in Australian women. *Br J Cancer* 1985;51(2):271–8.
17. Kramer WM, Rush BF Jr. Mammary duct proliferation in the elderly. *Cancer* 1973;31(1):130–7.
18. Nielsen M, Jensen J, Anderson J. Precancerous and cancerous breast lesions during lifetime and at autopsy: a study of 83 women. *Cancer* 1984;54(4):612–5.
19. Nielsen M, Thomsen JL, Primdahl S, et al. Breast cancer and atypia among young and middle-aged women: a study of 110 medicolegal autopsies. *Br J Cancer* 1987;56(6):814–9.
20. Wellings SR, Jensen HM. On the origin and progression of ductal carcinoma in the human breast. *J Natl Cancer Inst* 1973;50(5):1111–8.
21. Pandya S, Mackarem G, Lee AKC, et al. Ductal carcinoma in situ: the impact of screening on clinical presentation and pathologic features. *Breast J* 1998;4:146–51.
22. Silverstein MJ, Waisman JR, Gamagami P, et al. Intraductal carcinoma of the breast (208 cases). Clinical factors influencing treatment choice. *Cancer* 1990;66(1):102–8.
23. Fisher ER, Dignam J, Tan-Chiu E, et al. Pathologic findings from the National Surgical Adjuvant Breast Project (NSABP) eight-year update of protocol B-17: intraductal carcinoma. *Cancer* 1999;86(3):429–38.

24. Gapstur SM, Morrow M, Sellers TA. Hormone replacement therapy and risk of breast cancer with a favorable histology: results of the Iowa Women's Health Study. *JAMA* 1999;281(22):2091–7.
25. Brenin D, Morrow M. Is mastectomy overtreatment for ductal carcinoma in situ? *Breast Cancer Res Treat* 1998;50:28.
26. Rosen PP, Oberman H. Tumors of the mammary gland. Washington, DC: Armed Forces Institute of Pathology; 1993.
27. Rosen PP, Oberman H. Tumors of the mammary gland. Washington, DC: Armed Forces Institute of Pathology; 1993.
28. Page DL, Anderson TJ. Diagnostic histopathology of the breast. Edinburgh, Scotland:Churchill Livingstone; 1987.
29. Moriya T, Silverbert SG. Intraductal carcinoma (ductal carcinoma in situ) of the breast. A comparison of pure noninvasive tumors with those including different proportions of infiltrating carcinoma. *Cancer* 1994;74(11):2972–8.
30. Silverstein MJ, Poller DN, Waisman JR, et al. Prognostic classification of breast ductal carcinoma in situ. *Lancet* 1995;345(8958):1154–7.
31. Fisher B, Land S, Mamounas E, et al. Prevention of invasive breast cancer in women with ductal carcinoma in situ: an update of the national surgical adjuvant breast and bowel project experience. *Semin Oncol* 2001;28(4):400.
32. Bijker N, Meijnen P, Peterse JL, et al. Breast-conserving treatment with or without radiotherapy in ductal carcinoma-in-situ: ten-year results of European Organisation for Research and Treatment of Cancer randomized phase III trial 10853—a study by the EORTC Breast Cancer Cooperative Group and EORTC Radiotherapy Group. *J Clin Oncol* 2006;24(21):3381.
33. Fisher B, Land S, Mamounas E, et al. Prevention of invasive breast cancer in women with ductal carcinoma in situ: an update of the National Surgical Adjuvant Breast And Bowel Project experience. *Semin Oncol* 2001;28(4):400–18.
34. EORTC Breast Cancer Cooperative Group; EORTC Radiotherapy Group; Bijker N, Meijnen P, Peterse JL, et al. Breast-conserving treatment with or without radiotherapy in ductal carcinoma in situ. Ten-year results of European Organisation for Research and Treatment of Cancer randomized phase III trial 10853—a study by the EORTC Breast Cancer Cooperative Group and EORTC Radiotherapy Group. *J Clin Oncol* 2006;24(21):3381–7.

35. Fisher B, Dignam J, Wolmark N, et al. Tamoxifen in treatment of intraductal breast cancer: National Surgical Adjuvant Breast and Bowel Project B-24 randomised controlled trial. *Lancet* 1999;353(9169):1993–2000.
36. Solin LJ, Fourquet A, Vicini FA, et al. Long-term outcome after breast-conservation treatment with radiation for mammographically detected ductal carcinoma in situ of the breast. *Cancer* 2005;103(6):1137–46.
37. Mirza NQ, Vlastos G, Meric F, et al. Ductal carcinoma in situ: long-term results of breast-conserving therapy. *Ann Surg Oncol* 2000;7(9):656–64.
38. Rodrigues N, Carter D, Dillon D, et al. Correlation of clinical and pathologic features with outcome in patients with ductal carcinoma in situ of the breast treated with breast-conserving surgery and radiotherapy. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 2002;54(5):1331–5.
39. Hiramatsu H, Bornstein BA, Recht A, et al. Local recurrence after conservative surgery and radiation therapy for ductal carcinoma in situ: possible importance of family history. *Cancer J Sci Am* 1995;1(1):55–61.
40. Vargas C, Kestin L, Go N, et al. Factors associated with local recurrence and cause-specific survival in patients with ductal carcinoma in situ of the breast treated with breast-conserving therapy or mastectomy. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 2005;63(5):1514–21.
41. Amichetti M, Caffo O, Richetti A, et al. Ten-year results of treatment of ductal carcinoma in situ (DCIS) of the breast with conservative surgery and radiotherapy. *Eur J Cancer* 1997; 33(10):1559–65.
42. Arnesson LG, Smeds S, Fagerberg G, et al. Follow-up of two treatment modalities for ductal carcinoma in situ of the breast. *Br J Surg* 1989;76(7):672–5.
43. Ashikari R, Huvos AG, Snyder RE. Prospective study of noninfiltrating carcinoma of the breast. *Cancer* 1977;39(2):435–9.
44. Jha MK, Avlonitis VS, Griffith CD, et al. Aggressive local treatment for screen-detected DCIS results in very low rates of recurrence. *Eur J Surg Oncol* 2001;27(5):454–8.
45. Kinne DW, Petrek JA, Osborne MP, et al. Breast carcinoma in situ. *Arch Surg* 1989;124(1):33–6.
46. Schuh ME, Nemoto T, Penetrante R, et al. Intraductal carcinoma. Analysis of presentation, pathologic findings, and outcome of disease. *Arch Surg* 1986;121(11):1303–7.

47. Silverstein MJ. Van Nuys experience by treatment. In: Silverstein MJ, editor. Ductal carcinoma in situ of the breast. Baltimore (MD): Williams and Wilkins; 1997. p.443–8.
48. Sunshine JA, Moseley MS, Fletcher WS, et al. Breast carcinoma in situ: a retrospective review of 112 cases with a minimum 10-year follow-up. *Am J Surg* 1985;150(1):44–51.
49. Von Rueden DG, Wilson RE. Intraductal carcinoma of the breast. *Surg Gynecol Obstet* 1984;158(2):105–11.
50. Ward BA, McKhann CF, Ravikumar TS. Ten-year follow-up of breast carcinoma in situ in Connecticut. *Arch Surg* 1992;127:1392–5.
51. Morrow M, Harris JR. Practice guideline for breast conservation therapy in the management of ductal carcinoma in situ. 2006 Practice Guidelines and Technical Standards, American College of Radiology World Wide Web URL: www.acr.org.
52. Fisher B, Land S, Mamounas E, et al. Prevention of invasive breast cancer in women with ductal carcinoma in situ: an update of the national surgical adjuvant breast and bowel project experience. *Semin Oncol* 2001;28(4):400.
53. Bijker N, Meijnen P, Peterse JL, et al. Breast-conserving treatment with or without radiotherapy in ductal carcinoma-in-situ: ten-year results of European Organisation for Research and Treatment of Cancer randomized phase III trial 10853—a study by the EORTC Breast Cancer Cooperative Group and EORTC Radiotherapy Group. *J Clin Oncol* 2006;24(21):3381.
54. Houghton J, George WD, Cuzick J, et al. Radiotherapy and tamoxifen in women with completely excised ductal carcinoma in situ of the breast in the UK, Australia, and New Zealand: randomised controlled trial. *Lancet* 2003;362(9378):95.
55. Emdin SO, Granstrand B, Ringberg A, et al. SweDCIS: radiotherapy after sector resection for ductal carcinoma in situ of the breast. Results of a randomised trial in a population offered mammography screening. *Acta Oncol* 2006;45(5):536.
56. Fisher B, Dignam J, Wolmark N, et al. Tamoxifen in treatment of intraductal breast cancer: National Surgical Adjuvant Breast and Bowel Project B-24 randomised controlled trial. *Lancet* 1999;353(9169):1993.
57. Silverstein MJ, Lagios MD, Groshen S, et al. The influence of margin width on local control of ductal carcinoma in situ of the breast. *N Engl J Med* 1999;340(19):1455.

58. Wong JS, Kaelin CM, Troyan SL, et al. Prospective study of wide excision alone for ductal carcinoma in situ of the breast. *J Clin Oncol* 2006;24(7):1031.
59. Julian TB, Land S, Haile S, et al. Is sentinel node biopsy in DCIS necessary? *Ann Surg Oncol* 2006;135:11.
60. Allred DC, Bryant J, Land S, et al. Estrogen receptor expression as a predictive marker of the effectiveness of tamoxifen in the treatment of DCIS: findings from NSABP Protocol B-24. Presented at: 25th Annual San Antonio Breast Cancer Symposium, December 2002; San Antonio, Texas. *Breast Cancer Res Treat* 2002; 76:S36 (abst 30).