



UNIVERSIDAD NACIONAL AUTÓNOMA DE MÉXICO

FACULTAD DE MEDICINA
INSTITUTO MEXICANO DEL SEGURO SOCIAL
DELEGACIÓN 3 SUR DE LA CIUDAD DE MÉXICO
UMAE HOSPITAL DE ONCOLOGÍA CMN SIGLO XXI



*RESULTADOS DE RECURRENCIA EN PACIENTES CON CÁNCER DE MAMA
DUCTAL IN SITU EN EL HOSPITAL DE ONCOLOGÍA CMN SIGLO XXI DE
ENERO 2010 A DICIEMBRE 2017.*

QUE PRESENTA

Dr. Levy Guzmán Aranda

Médico Residente de Cirugía Oncológica Hospital de Oncología CMN Siglo XXI
Teléfono 56286900 ext. 21530
Correo electrónico: levyaranda74@hotmail.com

QUE PARA OBTENER EL TÍTULO

EN LA ESPECIALIDAD DE:

CIRUGÍA ONCOLÓGICA ADULTOS

Asesor Clínico: Dr. Mauricio Enrique Gómez Del Toro

Médico Adscrito al servicio de Tumores de Mama
UMAE Hospital de Oncología CMN Siglo XXI
Teléfono 5554568766
Correo electrónico: magoto001@yahoo.com.mx

Asesor Metodológico: Dr. Odilón Félix Quijano Castro
Jefe de División de Enseñanza e Investigación en Salud
UMAE Hospital de Oncología CMN Siglo XXI
Teléfono 5554568766
Correo electrónico: felix.quijano5@gmail.com

Ciudad Universitaria; Febrero de 2020.



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.

TÍTULO DE LA TESIS.

“Resultados de recurrencia en pacientes con cáncer de mama ductal in situ en el Hospital de Oncología Centro Médico Nacional Siglo XXI de enero 2010 a diciembre 2017”.

AUTORES.

Dr. Levy Guzmán Aranda

Médico Residente de Cirugía Oncológica Adultos, UMAE Hospital de Oncología Centro Médico Nacional Siglo XXI, Avenida Cuauhtémoc 330, Colonia Doctores, C.P. 06720, Alcaldía Cuauhtémoc, Ciudad de México.
Teléfono 55 5627 6900, ext. 21530
Correo electrónico: levyaranda74@hotmail.com

Dr. Mauricio Enrique Gómez Del Toro

Médico adscrito al servicio de Tumores de Mama, UMAE Hospital de Oncología Centro Médico Nacional Siglo XXI, Avenida Cuauhtémoc 330, Colonia Doctores, C.P. 06720, Alcaldía Cuauhtémoc, Ciudad de México.
Teléfono 55 5627 6900, ext. 21530
Correo electrónico: magoto001@yahoo.com.mx

Dr. Odilón Félix Quijano Castro

Jefe de División de Enseñanza e Investigación en Salud, UMAE Hospital de Oncología Centro Médico Nacional Siglo XXI, Avenida Cuauhtémoc 330, Colonia Doctores, C.P. 06720, Alcaldía Cuauhtémoc, Ciudad de México.
Teléfono 55 5627 6900, ext. 21530
Correo electrónico: felix.quijano5@gmail.com

INSTITUTO MEXICANO DEL SEGURO SOCIAL
DELEGACIÓN 3 SUR DE LA CIUDAD DE MÉXICO
UMAE HOSPITAL DE ONCOLOGÍA CMN SIGLO XXI
HOJA DE AUTORIZACIÓN DE TESIS

Dr. José Arturo Gayosso Rivera
Director General
UMAE Hospital de Oncología Centro Médico Nacional Siglo XXI

Dr. Mauricio Enrique Gómez Del Toro
Asesor clínico de la tesis
UMAE Hospital de Oncología Centro Médico Nacional Siglo XXI

Dr. Odilón Félix Quijano Castro
Asesor Metodológico de la tesis
UMAE Hospital de Oncología Centro Médico Nacional Siglo XXI

Dr. Odilón Félix Quijano Castro
Jefe de División de Enseñanza e Investigación en Salud
UMAE Hospital de Oncología Centro Médico Nacional Siglo XXI

Dra. Patricia Pérez Martínez
Jefa del Departamento de Enseñanza
UMAE Hospital de Oncología Centro Médico Nacional Siglo XXI

Dr. Saúl Enrique Rodríguez Ramírez
Profesor titular del curso Cirugía Oncológica Adultos
UMAE Hospital de Oncología Centro Médico Nacional Siglo XXI

Dr. Levy Guzmán Aranda
Tesisista, Residente de Cirugía Oncológica Adultos
UMAE Hospital de Oncología Centro Médico Nacional Siglo XXI

Número de registro del Comité Local de Investigación:
R-2020-3602-004



INSTITUTO MEXICANO DEL SEGURO SOCIAL
DIRECCIÓN DE PRESTACIONES MÉDICAS



Dictamen de Aprobado

Comité Local de Investigación en Salud **3602**,
HOSPITAL DE ONCOLOGÍA, CENTRO MEDICO NACIONAL SIGLO XXI

Registro COFEPRIS 17 CI 09 015 057

Registro CONBIOÉTICA **CONBIOETICA 09 CEI 022 2017062**

FECHA **Lunes, 27 de enero de 2020**

Dr. MAURICIO ENRIQUE GOMEZ DEL TORO

PRESENTE

Tengo el agrado de notificarle, que el protocolo de investigación con título **RESULTADOS DE RECURRENCIA EN PACIENTES CON CANCER DE MAMA DUCTAL IN SITU EN EL HOSPITAL DE ONCOLOGIA CMN SIGLO XXI DE ENERO 2010 A DICIEMBRE 2017** que sometió a consideración para evaluación de este Comité, 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 **APROBADO**.

Número de Registro Institucional

R-2020-3602-004

De acuerdo a la normativa vigente, deberá presentar en junio de cada año un informe de seguimiento técnico acerca del desarrollo del protocolo a su cargo. Este dictamen tiene vigencia de un año, por lo que en caso de ser necesario, requerirá solicitar la reaprobación del Comité de Ética en Investigación, al término de la vigencia del mismo.

ATENTAMENTE


Sinuhé Barroso Bravo

Presidente del Comité Local de Investigación en Salud No. 3602

[Imprimir](#)

IMSS

SECRETARÍA DE SALUD

ÍNDICE

1. Resumen.....	5
2. Marco teórico.....	7
3. Justificación.....	18
4. Planteamiento del problema.....	19
5. Objetivo.....	20
6. Hipótesis.....	20
7. Material y métodos.....	21
8. Aspectos éticos y de bioseguridad.....	29
9. Recursos, financiamiento y factibilidad.....	29
10. Cronograma de actividades.....	30
11. Resultados.....	32
12. Discusión.....	40
13. Conclusiones.....	43
14. Referencias bibliográficas.....	44
15. Anexos.....	48

1. RESUMEN

Título: “Resultados de recurrencia en pacientes con cáncer de mama ductal in situ en el Hospital de Oncología CMN Siglo XXI de enero 2010 a diciembre 2017”.

Autores: Levy Guzmán Aranda, Mauricio Enrique Gómez Del Toro, Odilón Félix Quijano Castro.

Antecedentes: A nivel mundial, el cáncer de mama es la neoplasia maligna más común y la primera causa de muerte por cáncer en mujeres. El carcinoma ductal in situ (CDIS) representa aproximadamente el 20% de los nuevos cáncer de mama diagnosticados cada año. Es un grupo heterogéneo de neoplasias caracterizado por la presencia de células epiteliales malignas que crecen dentro de los conductos mamarios, sin rebasar la membrana basal. Los avances en la detección de CDIS que permiten la detección temprana, la escisión completa, la revisión patológica más rigurosa y estandarizada a nivel mundial, el informe del estado de los márgenes, el uso de la terapia endocrina y radioterapia adyuvante han mejorado los resultados oncológicos.

Objetivo: Medir y conocer la frecuencia de la recurrencia de los pacientes tratados por cáncer de mama ductal in situ en el Hospital de Oncología CMN Siglo XXI en el periodo de enero 2010 a diciembre 2017.

Material y Métodos: Estudio observacional, descriptivo, cohorte retrospectivo, unicéntrico, longitudinal, homodémico. Se realizó la búsqueda de los expedientes en archivo clínico y del expediente clínico electrónico de los pacientes tratados por cáncer de mama ductal in situ de la base de datos de los registros de los procedimientos quirúrgicos de enero 2010 a diciembre 2017 del servicio de Tumores de Mama del Hospital de Oncología del Centro Médico Nacional Siglo XXI. El análisis estadístico fue mediante medidas de tendencia central y dispersión, cálculo de frecuencias y proporciones. Se utilizó el método Kaplan-Meier para estimar la recurrencia local y el modelo de regresión de Cox para determinar la probabilidad de recurrencia utilizando los factores predictivos.

Resultados: Se estudió un total de 98 de pacientes tratados por CDIS de enero 2010 a diciembre 2017, el seguimiento promedio fue de 57.8 meses (12-110 meses). Se identificó recurrencia en 6 pacientes (6.1%) con un promedio de periodo libre de enfermedad de 35.8 meses (intervalo de 6 a 67 meses), 1 paciente (16.7%) con recurrencia no invasiva (CDIS), 4 pacientes (66.7%) presentaron recurrencia invasiva (CDI), de ellas, 1 presentó recurrencia regional axilar, 1 paciente presentó

recurrencia a distancia (hepática y ósea). En 3 pacientes (50%) fue cirugía conservadora y en las otras 3 pacientes (50%) fue mastectomía. De las 3 pacientes sometidas a cirugía conservadora, sólo 1 recibió radioterapia adyuvante. Las 6 pacientes (100%) expresaron receptores hormonales y recibieron terapia endócrina. Ninguna sobreexpresó HER2. En el estudio multivariado con el modelo de regresión de Cox para determinar la probabilidad de recurrencia no se obtuvo ningún cociente de riesgo con significancia estadística.

Conclusiones: La proporción de recurrencia del CDIS fue del 6.1%, siendo menor a lo publicado a nivel mundial, sin embargo, se debe tener cautela en los resultados ya que el número de casos en nuestra población es menor a las series internacionales. Ninguno de los factores predictivos tuvo un cociente de riesgo con significancia estadística, posiblemente por el pequeño número de casos con recurrencia.

2. MARCO TEÓRICO.

Epidemiología e historia.

El cáncer de mama es a nivel mundial la neoplasia maligna más comúnmente diagnosticada en mujeres y es la primera causa de muerte por cáncer en mujeres. Se estima que cada año se diagnostican 2.08 millones de mujeres con cáncer de mama y 626,000 pacientes fallecen por esta enfermedad (1).

En 2018 la IARC (International Agency for Research on Cancer) indicó que en México hubo 85,616 nuevos casos de cáncer de mama y fallecieron 40,509 pacientes (1). En 2016 se presentó en el Congreso Nacional de Oncología un registro interinstitucional de 10,000 pacientes del Seguro Popular que identificó un promedio de edad al momento del diagnóstico de 52.5 años. El 4.2% de las pacientes se encontraban en la etapa clínica 0, en la que se incluye el carcinoma ductal in situ (CDIS) (2).

En el año 1907, Warren describe un estado de transición del epitelio ductal entre formas benignas y malignas, que denominó “evolución anormal”. Un año después, Bloodgood, cirujano del Hospital John Hopkins, profundiza en el comportamiento clínico y las características patológicas de las formas tempranas del cáncer ductal de mama, a las que denominó “tumores borderline”. En este mismo año, este autor denomina “comedocarcinoma” a una lesión benigna con necrosis en los conductos galactóforos y que, además, presentaba un epitelio proliferativo. Observó que estas lesiones no se asociaban a metástasis regionales o sistémicas, y que las mujeres que las presentaban, no fallecían como consecuencia de estos tumores mamarios. En el año 1932, Broders definió el término “carcinoma in situ”, considerándolo como una entidad patológica diferente, tanto de sus precursores benignos, como de las formas invasivas. El término “carcinoma ductal in situ”, fue definido por Oblis y cols. en el año 1960 como una lesión de tipo lento, comportamiento favorable, pero potencialmente maligna (3).

En 2009, datos publicados por el National Institutes of Health del Departamento de Salud de los Estados Unidos, la incidencia de CDIS en los Estados Unidos aumentó más de siete veces desde 1973 hasta finales de los 90 y desde entonces se ha estabilizado como meseta. El aumento en las tasas de CDIS está asociado de manera alta y consistente con el aumento del uso de la mastografía de tamizaje (4). Aproximadamente el 20% de los cánceres de mama diagnosticados en los Estados Unidos son CDIS (5).

Definición.

El carcinoma ductal in situ es un grupo heterogéneo de neoplasias caracterizado por la presencia de células epiteliales malignas que crecen dentro de los conductos mamarios, sin rebasar la membrana basal. Difieren en su patrón de crecimiento intraductal, presenta características citológicas y necrosis variables (6).

Clasificación.

El método tradicional para clasificar las lesiones DCIS se basa principalmente en el patrón de crecimiento (características arquitectónicas) del tumor y reconoce cinco tipos principales (7):

- Tipo comedo, representa el tipo histológico más común, caracterizado por necrosis prominente, el material necrótico generalmente se calcifica. Las células tumorales son grandes. Se asocia más a menudo con invasión. El grado de necrosis es un predictor importante para la recurrencia.
- Tipo cribiforme, su patrón de crecimiento celular presenta unión de célula con célula con poco o nulo estroma intermedio.
- Tipo micropapilar, pequeños mechones de células orientadas perpendicularmente a la membrana basal, son células mediana, también se asocian con calcificaciones.
- Tipo papilar, presenta proyecciones de células con núcleos fibrovasculares, presentan amplio dismorfismo.
- Tipo sólido, puede coexistir con el tipo comedo, representado por células pequeñas y proliferación compacta.

También se ha reconocido tipo no comedo, células en anillo de sello, carcinoma del conducto hipersecretor quístico.

Respecto a la clasificación molecular se dividen actualmente en (6,7):

- Luminal A, patrón de expresión similar a la células epiteliales luminales o superficiales. Alta expresión de receptores hormonales: receptores de estrógeno positivo, receptores de progesterona positivo mayores en el 20%, Ki67 menor al 20%, grado histológico 1 o 2 y HER2 negativo.
- Luminal B, moderada y baja expresión de receptores hormonales. Mayor expresión de genes de proliferación: Receptores de estrógeno positivo, receptores de

progesterona menor en el 20%, Ki67 mayor 20%, grado histológico 3 y HER2 positivo o negativo.

- HER2 positivo, alta expresión de genes relacionados con la amplificación de ErBB2: receptores hormonales negativos (receptores de estrógeno y progesterona negativos), receptor HER2 positivo.

- Triple negativo, patrón de expresión similar a la células epiteliales basales y células mioepiteliales. Receptor de estrógeno, progesterona y HER2 negativos.

La determinación de receptores hormonales en el reporte debe incluir el porcentaje de células neoplásicas positivas. No se considera relevante la determinación de HER-2 neu para carcinoma ductal in situ; sin embargo, se puede realizar con fines de investigación (6).

Se ha propuesto utilizar el índice pronóstico de Van Nuys actualizado en 2003 del Van Nuys Group junto con la Universidad del Sur de California (Esquema 1), que es un score o sistema de puntuación en el cual se establecen los factores pronóstico a través de 4 características del tumor: tamaño tumoral, márgenes quirúrgicos, clasificación patológica y edad de la paciente; características a las cuales se les da una puntuación de uno a tres puntos por cada uno de los cuatro predictores de recurrencia local. Los puntajes para cada uno de los predictores se suman para obtener un puntaje que varía de un mínimo de 4 a un máximo de 12. Los pacientes con menos probabilidades de recurrir después de la terapia conservadora tuvieron una puntuación de 4. Los pacientes con más probabilidades de recurrir tuvieron una puntuación de 12. La probabilidad de recurrencia aumentó a medida que aumentó la puntuación (6,8).

PUNTUACIÓN	1	2	3
Tamaño (mm)	≤15	16-40	≥41
Ancho del margen (mm)	≥10	1-9	<1
Calsificación patológica	No alto grado sin necrosis (grados nucleares 1 o 2)	No alto grado con necrosis (grados nucleares 1 o 2)	Alto grado con o sin necrosis (grado nuclear 3)
Edad	>60	40-60	<40

Esquema 1. El sistema de puntuación del índice de pronóstico USC / Van Nuys (8).

Es preciso definir dos presentaciones (aunque no exclusivas) del CDIS, 1) multifocalidad: lesiones en el mismo cuadrante y distancia entre ellas menor de 5 cm dentro del mismo sistema ductal; 2) multicentricidad: lesiones localizadas en diferentes cuadrantes o a una distancia mayor de 5 cm entre ellas en sistemas ductales distintos (6).

El carcinoma microinvasor se refiere a la presencia de CDIS en el cual existe ruptura de la membrana basal y un foco microscópico de infiltración de hasta 1 mm, foco único de carcinoma invasor < 2 mm o bien tres focos de invasión cada uno < 1 mm (6).

Diagnóstico.

El 90% de todos los casos de CDIS se detectan sólo en estudios de imagen y presentan microcalcificaciones sospechosas por mastografía. En la era de la mastografía de detección, no hay manifestaciones clínicas específicas para pacientes con CDIS. La mayoría de los pacientes con una mastografía anormal que sugiera CDIS no presentarán síntomas relacionados con la mama ni hallazgos en el examen físico (4,6).

El CDIS representa el 80% de todos los cánceres de mama que presentan calcificaciones. Los hallazgos menos comunes incluyen la palpación de un nódulo hasta en 10% y menos común, telorrea. Algunos patrones mastográficos de microcalcificaciones son altamente sugestivos de CDIS. Las ramificaciones lineales o los tipos segmentarios de microcalcificaciones pleomórficas se asocian frecuentemente con lesiones de tipo comedón de alto grado nuclear, mientras que las calcificaciones granulares finas se asocian principalmente con lesiones de bajo grado, micropapilares o cribriformes (9).

Respecto a la utilidad de la resonancia magnética en la actualidad, ésta no se indica de manera rutinaria en la evaluación de los nuevos CDIS diagnosticados. Tiene una alta sensibilidad pero una baja especificidad (del 72 al 84%) en la obtención de imágenes del cáncer de mama. Su utilidad óptima en la evaluación de CDIS no está clara, pero puede ser útil para determinar la extensión de DCIS e identificar la enfermedad multicéntrica y la sincrónica en la mama contralateral (10-12).

El diagnóstico de CDIS se confirma mediante una biopsia de la mama, como una biopsia central o de escisión, generalmente para una lesión anormal detectada por una mastografía. Una lesión anormal detectada por imágenes de mama puede evaluarse mediante un muestreo con aguja gruesa o como una biopsia por escisión, según las limitaciones técnicas del procedimiento por estereotaxia. Una biopsia

central realizada bajo la guía estereotáctica se prefiere para la evaluación de microcalcificaciones visibles en la mastografía, sensibilidad 97%, especificidad 100%. Se pueden realizar biopsias guiadas por ultrasonido para evaluar una los nódulos palpables o no palpables con o sin calcificación, sensibilidad 55-95%, especificidad 90% (13,14).

Cuando los pacientes no tienen acceso a procedimientos estereotácticos o cuando las calcificaciones son demasiado débiles para realizar una biopsia estereotáctica, la alternativa es la localización guiada por arpón y la biopsia por escisión (15).

De acuerdo con el sistema de clasificación TNM desarrollado y mantenido por el American Joint Committee on Cancer (AJCC) octava edición (Anexo 4), el CDIS se designa como Tis (DCIS) y etapa 0, ya que está confinado dentro de los conductos TisN0M0 (16).

Tratamiento.

En general, conforme a las recomendaciones de las guías para el tratamiento del CDIS se prefiere la cirugía conservadora de mama sin disección radical de axila con radioterapia complementaria; mastectomía total con o sin biopsia de ganglio centinela con o sin reconstrucción mamaria; y con menor categoría de recomendación cirugía conservadora de mama sin disección axilar y sin radioterapia. Posteriormente terapia endocrina por 5 años, especialmente en pacientes que son positivos a los receptores de estrógeno (16).

El diagnóstico histológico y la determinación de la extensión de la enfermedad son indispensables para la selección de la terapéutica adecuada, por lo que muchas veces, sobre todo en lesiones pequeñas, el tratamiento se efectuará en dos tiempos. La radiografía de la pieza operatoria es un método útil para verificar la escisión completa de la lesión. Siempre deberá marcarse la pieza operatoria reseca para conocer con precisión cada uno de los bordes (superior, inferior, interno, externo, superficial y profundo). Se reconoce que con frecuencia el carcinoma intraductal crece dentro de los ductos de manera discontinua y que la extensión a menudo es mayor que la visualizada en la mastografía o calculada por la clínica (6).

Se prefiere la cirugía conservadora de mama, en la cual los márgenes patológicos menores de 2 mm se consideran subóptimos; el margen final patológico en la escisión se considera positivo o cercano cuando es ≤ 2 mm y será negativo cuando es > 2 mm. En caso de lecho quirúrgico con fascia, se considera óptimo (17).

Las recomendaciones para reescisión son un margen menor de 2 mm y microcalcificaciones residuales. Si no se logra un margen adecuado, se realizará mastectomía. Las indicaciones para mastectomía son Enfermedad multicéntrica relación mama-tumor desfavorable, imposibilidad de conseguir márgenes de 2 mm, microcalcificaciones difusas, visibles en mastografía, deseo de la paciente, imposibilidad para administrar radioterapia (18,19).

En los casos tratados con cirugía conservadora de mama, la radioterapia se administrará solamente a la mama a dosis de 50 Gy. No está indicada la radioterapia a zonas ganglionares. El beneficio de la radioterapia no es de la misma magnitud en todas las pacientes, por lo que deberán ser informadas de los riesgos y resultados (20,21).

La biopsia de ganglio linfático centinela (BGC) no está indicada para la mayoría de los pacientes que se someten a la cirugía conservadora de mama para el CDIS. La omisión de la BGC disminuye la morbilidad perioperatoria. Debido a que la DCIS es una lesión preinvasiva, los ganglios axilares rara vez son positivos en DCIS, incluso en casos de enfermedad multifocal de alto grado extensa. En pacientes que requerirán mastectomía total o se tenga sospecha de invasión, debe realizarse el procedimiento de mapeo linfático, localización y estudio histológico BGC (22).

Se recomienda la terapia endocrina con tamoxifeno por 5 años como terapia reductora de riesgo de recaída en pacientes con cirugía conservadora de mama y receptores hormonales positivos. En mujeres posmenopáusicas puede considerarse tratamiento con inhibidor de aromatasa por 5 años (23,24).

Resultados: Antecedentes específicos.

Los avances en la detección de CDIS que permiten la detección temprana antes de la adquisición de características de alto riesgo, la escisión completa, la revisión patológica más rigurosa y estandarizada, el informe de los márgenes y la terapia endocrina adyuvante han mejorado los resultados oncológicos (25).

Subhedar P *et al* en 2015 analiza los resultados obtenidos en la experiencia de más de 30 años. Estudio unicéntrico, analiza los resultados de una base de datos mantenida prospectivamente de pacientes con CDIS que se someten a cirugía conservadora desde 1978–2010 en el Memorial Sloan Kettering Cancer Center. Las variables del estudio fueron edad al momento del diagnóstico, el estado menopáusico, los antecedentes familiares, la presentación radiológica vs clínica del CDIS, el grado nuclear, necrosis, número de excisiones, estado del margen, radiación, terapia endocrina y año de la cirugía definitiva. Se observaron 363 (12%)

recurrencias en 2996 casos. La mediana de seguimiento de los pacientes sin recurrencia fue de 75 meses (rango 0-30 años); 732 fueron seguidos durante ≥ 10 años. La tasa de recurrencia a 5 años para 1978–1998 fue de 13.6% vs 6.6% para 1999–2010 (HR 0.62, $p < 0.0001$). El control de la edad, la historia familiar, la presentación, el grado nuclear, la necrosis, el número de escisiones, el estado del margen, la radioterapia y la terapia endocrina, el período de tratamiento se asoció significativamente con la recidiva, y los años posteriores se asociaron con una HR más baja (0.74, $p = 0.02$) comparado con el anterior. Después de la estratificación por el uso de radiación, la asociación de recurrencia con el período de tratamiento persistió en aquellos tratados sin radiación (HR 0.62, $p = 0.003$). Las tasas de recurrencia de DCIS han disminuido con el tiempo. Los aumentos en la detección de la pantalla, los márgenes negativos y el uso de terapias adyuvantes solo explican parcialmente la disminución. La disminución inexplicable persiste en las mujeres que no reciben radiación, lo que sugiere que no se debe a cambios en la eficacia de la radiación, sino que puede deberse a mejoras en la detección radiológica y la evaluación patológica (25).

Utilizando la misma base de datos, Cronin PA *et al* publica en 2016 la relación entre la edad y otros factores de riesgo y la recurrencia. La base de datos de pacientes con CDIS que se sometieron a cirugía conservadora de mama entre 1978 y 2010 en Memorial Sloan Kettering Cancer Center. Los pacientes se agruparon y analizaron según la edad en el momento de la cirugía (<40, 40–49, 50–59, 60–69, 70–79 o ≥ 80 años). Otros factores analizados fueron: antecedentes familiares de cáncer de mama, presentación radiológica o clínica, grado nuclear, necrosis, número de escisiones requeridas, estado del margen, uso de RT adyuvante, terapia endocrina y período de tiempo de tratamiento (≤ 1998 o ≥ 1999). Se identificaron 2996 casos. La mediana de seguimiento para aquellos sin recurrencia fue de 75 meses; 732 tuvieron ≥ 10 años de seguimiento. 363 (12%) tuvieron recurrencia: 192 (53%) DCIS, 160 (44%) invasivos, 11 (3%) desconocidos. El riesgo de recurrencia disminuyó con la edad, incluso después del ajuste para ocho variables clínico-patológicas en el análisis multivariado (HR <40 años como referencia: 40–49 años [0.82, $p = 0.36$], 50–59 años [0.46, $p = 0.0005$], 60–69 años [0.50, $p = 0.003$], 70–79 años [0.56, $p = 0.02$], ≥ 80 años [0.21, $p = 0.0015$]). Esta asociación persistió para cohortes con y sin RT. El efecto de la edad en la recurrencia invasiva fue empíricamente más fuerte que para la recurrencia de CDIS. La recurrencia invasiva de 10 años fue del 16% frente al 6,5% en mujeres <40a frente a mujeres ≥ 40 años. Sólo el 0.6% de la población desarrolló enfermedad distante; los 4 <40 años. El riesgo de recurrencia de CDIS disminuye con la edad; este efecto es particularmente fuerte en los extremos de la edad y es independiente de otros factores clínico-patológicos. Las mujeres mayores tienen bajo riesgo de recurrencia; los más

jóvenes tienen una tasa de recurrencia general más alta y especialmente invasiva (26).

En 2015 Narod SA *et al* analizó la mortalidad a 20 años en mujeres con CDIS. Utilizó 18 registros recientes de la Surveillance, Epidemiology, and End Results (SEER) con pacientes con CDIS de 1988 a 2011, mujeres con diagnóstico antes de los 70 años. Variables: año y mes de diagnóstico, edad al momento del diagnóstico, raza / origen étnico e ingreso medio por hogar por año, radioterapia (sí, no o desconocida) y la cirugía (lumpectomía, mastectomía unilateral, mastectomía bilateral, ninguna o desconocida). No se proporcionó información sobre terapia hormonal o quimioterapia. Esto deja 108 196 pacientes elegibles para el estudio. La edad media del diagnóstico de CDIS fue de 53.8 (15-69) años y media de seguimiento fue de 7.5 (0-23.9) años. A los 20 años, la mortalidad específica por cáncer de mama fue del 3.3% (IC 95%, 3.0% -3.6%) en general y fue mayor en las mujeres que recibieron un diagnóstico antes de los 35 años en comparación con las mujeres mayores (7.8% frente a 3.2%; HR, 2.58 [95% IC, 1.85-3.60]; P <.001) y para la población afroamericana en comparación con los blancos no hispanos (7.0% vs 3.0%; HR, 2.55 [95% CI, 2.17-3.01]; P <.001). El riesgo de morir de cáncer de mama aumentó después de la experiencia de un cáncer de mama ipsilateral invasivo (HR, 18.1 [IC 95%, 14.0-23.6]; P <.001). Un total de 517 pacientes murieron de cáncer de mama después de un diagnóstico CDIS (seguimiento medio, 7.5 [rango, 0-23.9] años) sin experimentar un cáncer invasivo de mama antes de la muerte. Entre los pacientes que recibieron lumpectomía, la radioterapia se asoció con una reducción en el riesgo de recurrencia ipsilateral invasiva a los 10 años (2.5% vs 4.9%; HR ajustada, 0.47 [IC del 95%, 0.42-0.53]; P <0.001) pero no de mortalidad específica por cáncer de mama a los 10 años (0.8% frente a 0.9%; HR, 0.86 [IC del 95%, 0.67 a 1.10]; p = 0,22). Los factores de riesgo importantes para la muerte por cáncer de mama después de un diagnóstico DCIS incluyen la edad en el momento del diagnóstico y la etnia afroamericana. El riesgo de muerte aumenta después del diagnóstico de un segundo cáncer de mama invasivo primario ipsilateral, pero la prevención de estas recurrencias mediante radioterapia no disminuye la mortalidad por cáncer de mama a los 10 años (27).

Dentro de los estudios que definieron las recomendaciones actuales en el manejo del CDIS, tenemos a Fisher B *et al*, en 1993, el estudio NSABP B-17, compuesto por un grupo de 818 mujeres con CDIS fueron asignadas aleatoriamente a someterse a una lumpectomía o lumpectomía seguida de irradiación (RT) a la mama (50 Gy). Se retiró tejido suficiente para que los márgenes de los especímenes resecaados estuvieran histológicamente libres de tumores. La duración media del seguimiento fue de 43 meses (rango, 11 a 86). El objetivo principal del estudio fue

la medir la supervivencia sin complicaciones, definida por la presencia de nuevos cánceres de mama ipsilaterales o contralaterales, metástasis regionales o distantes u otros tipos de cáncer, y de ninguna muerte por causas distintas al cáncer. La supervivencia libre de eventos a cinco años fue mejor en las mujeres que recibieron irradiación de seno (84.4%, frente a 73.8% tratadas solo con lumpectomía; $P = 0.001$). La mejoría se debió a una reducción en la aparición de segundos cánceres de mama ipsilaterales. La incidencia de cada uno de los otros eventos fue similar en los dos grupos. De las 391 mujeres tratadas solo con lumpectomía, el cáncer de mama ipsilateral se desarrolló en 64 (16.4%); fue no invasivo en 32% e invasivo en el 32% restante. De las 399 mujeres tratadas con lumpectomía e irradiación mamaria, el cáncer de mama ipsilateral se desarrolló en 28 (7.0%) (no invasivo en 20% e invasivo en 8%). La incidencia acumulada de cinco años de cánceres secundarios en la mama ipsilateral se redujo mediante la irradiación del 10.4% al 7.5% para los cánceres no invasivos y del 10.5% al 2%. El estudio concluyó que la irradiación mamaria después de la lumpectomía es más apropiada que la tumorectomía sola en mujeres con carcinoma ductal localizado in situ (28).

En 2000 Julien J *et al* a través del EORTC trial 10853, publica los resultados de la población europea. El estudio fue esencialmente idéntico al NSABP B-17, investigar el papel de la radioterapia después de la escisión local completa del CDIS. Entre 1986 y 1996, las mujeres con CDIS clínica o mastográficamente que midieron menos o igual a 5 cm fueron tratadas por escisión local completa de la lesión y luego asignadas al azar a ningún tratamiento adicional ($n = 503$) o a radioterapia ($n = 507$); 50 Gy en 5 semanas a toda la mama. La duración media del seguimiento fue de 4.25 años (máximo 12.0 años). Todos los análisis fueron por intención de tratar. 500 pacientes fueron seguidos en el grupo sin tratamiento adicional y 502 en el grupo de radioterapia. En el grupo sin tratamiento adicional, 83 mujeres tuvieron recurrencia local (44 recurrencias de CDIS y 40 cáncer de mama invasivo). En el grupo de radioterapia, 53 mujeres tuvieron recidivas locales (29 recurrencias de CDIS y 24 cáncer de mama invasivo). La ausencia de recaída local a los 4 años fue del 84% en el grupo tratado con escisión local sola en comparación con el 91% en las mujeres tratadas con escisión local más radioterapia (log rank $p = 0.005$; índice de riesgo 0,62). Se observaron reducciones similares en el riesgo de recurrencia local invasiva (40%, $p = 0.04$) y no invasiva (35%, $p = 0.06$). Se concluyó que la radioterapia después de la escisión local para DCIS, en comparación con la escisión local sola, redujo el número total de recidivas tanto invasivas como no invasivas en la mama ipsilateral en una mediana de seguimiento de 4,25 años (29).

En 2003 se publica el estudio inglés, multiinstitucional compuesto Reino Unido, Australia y Nueva Zelanda, el UK trial, en donde se combina la terapia multimodal

con cirugía, radioterapia y terapia endocrina. El objetivo fue evaluar la efectividad de la radioterapia adyuvante y el tamoxifeno. Ensayo aleatorio controlado. Entre mayo de 1990 y agosto de 1998, 1701 pacientes fueron asignados al azar a ambos tratamientos en combinación o individualmente, o ninguno, o cualquiera de los dos (por ejemplo, radioterapia) con una decisión electiva de dar o no tamoxifeno. Los pacientes tenían una extirpación quirúrgica completa de la lesión confirmada por la radiografía de la muestra y la histología. Los pacientes han sido seguidos al menos una vez al año. La mediana de seguimiento fue de 52.6 (rango 2.4 a 118.3) meses. El criterio de valoración principal fue la incidencia de enfermedad invasiva ipsilateral. La enfermedad invasiva ipsilateral no se redujo con el tamoxifeno pero la recurrencia del CDIS disminuyó (HR 0.68 [0.49-0.96]; $p = 0.03$). La radioterapia redujo la incidencia de enfermedad invasiva ipsilateral (0.45 [0.24-0.85]; $p = 0.01$) y CDIS (0.36 [0.19-0.66]; $p = 0.0004$), pero no hubo efecto en la aparición de enfermedad contralateral. No hubo evidencia de interacción entre la radioterapia y el tamoxifeno. El UK trial concluyó que la radioterapia puede recomendarse para pacientes con CDIS tratados por escisión local completa; sin embargo, hay poca evidencia del uso de tamoxifeno en estas mujeres (30).

Emdin SO *et al*, en el estudio sueco, el SweDCIS trial, en 2006 también publica el efecto de la radioterapia posterior a la resección quirúrgica en su población. Se asignó al azar a 1,046 mujeres operadas a RT postoperatoria o control entre 1987 y 1999. El criterio de valoración principal fue la recurrencia local ipsilateral. Los puntos finales secundarios fueron el cáncer de mama contralateral, metástasis a distancia y muerte. Después una mediana de seguimiento de 5.2 años (rango 0.1-13.8 años) hubo 44 recurrencias en el grupo de RT correspondiente a una incidencia acumulada de 0.07 (IC del 95%: 0.05 a 0.10). En el grupo de control, hubo 117 recurrencias que dieron una incidencia acumulada de 0.22 (IC del 95%: 0.18 a 0.26), lo que arrojó un índice de riesgo general de 0.33 (IC del 95%: 0.24 a 0.47, $p < 0,0001$). 22% de los pacientes tenían márgenes microscópicamente desconocidos o involucrados. No se encontraron pruebas de los diferentes efectos de la RT en el riesgo relativo de recurrencia invasiva o in situ. Los puntos finales secundarios no diferían. Las mujeres sometidas a resección sectorial por CDIS en condiciones de mastografía de tamizaje basada en la población se benefician de la RT postoperatoria a la mama. La RT postoperatoria proporciona una reducción relativa sustancial y una reducción del riesgo absoluto clínicamente significativa de recurrencia local (31).

En el Hospital de Oncología CMN Siglo XXI se ha estudiado el CDIS por el Dr. Manuel Antonio Devers Pimentel en 2011 a través de la tesis "Factores pronósticos del cáncer de mama ductal in situ" en donde se analizan los factores de mayor

impacto en la historia natural de la enfermedad y hace hincapié en las variables del índice pronóstico de Van Nuys modificado por la Universidad del Sur de California (32).

En 2017 el Dr. Gerardo Ernesto González Mendoza en la tesis “Papel de la biopsia de ganglio centinela en el manejo del cáncer de mama ductal in situ. Porcentaje de positividad del ganglio centinela en cáncer de mama in situ”, describe la experiencia del Hospital del Oncología CMN Siglo XXI en el manejo de la axila a través de la biopsia del ganglio centinela en el CDIS (33).

3. JUSTIFICACION.

El cáncer de mama como problema de salud pública, es la neoplasia maligna que ocupa el primer lugar en incidencia a nivel mundial en la población femenina y es la primera causa de muerte por cáncer en mujeres. En 2018, la Organización Mundial de la Salud reportó en México una incidencia de 105,051 casos nuevos de cáncer en mujeres de los cuales 27,283 (26%) eran cáncer de mama.

A partir de la década de 1970, el diagnóstico se disparó con el advenimiento de la mastografía de tamizaje y actualmente representa el 20% del total de los nuevos casos diagnosticados por cáncer de mama.

En el momento actual, en el Hospital de Oncología, el CDIS se trata en base a las guías de práctica clínica nacionales e internacionales, sin embargo, no existen datos que nos permitan conocer los porcentajes de recurrencia. El realizar el estudio nos permite, además de conocer estos resultados, compararlos con la literatura internacional y sienta las bases para poder estudiar esta enfermedad en otras áreas. El estudio busca establecer una línea de investigación que a futuro permita realizar estudios prospectivos relacionados al carcinoma ductal in situ a partir de los resultados. No se descarta que el conocimiento de estos datos sienten las bases para mejorar los resultados clínicos. Medir estos resultados en el Hospital de Oncología CMN Siglo XXI, como centro de referencia, permitirá conocer el perfil epidemiológico de la recurrencia de los pacientes con tratados con CDIS en el periodo comprendido de enero 2010 a diciembre 2017, lo que permitirá generar nuevo conocimiento sobre esta población.

4. PLANTEAMIENTO DEL PROBLEMA.

En las mujeres el cáncer de mama es la neoplasia maligna más comúnmente diagnosticada y la primera causa de muerte por cáncer en México y en el mundo. La Organización Mundial de la Salud en 2018 reportó en México una incidencia de 105,051 casos nuevos de cáncer en mujeres de los cuales 27,283 (26%) eran cáncer de mama. Se estima que actualmente alrededor del 20% de los nuevos casos diagnosticados de cáncer de mama son carcinoma ductal in situ (CDIS).

El Hospital de Oncología CMN Siglo XXI como centro oncológico de referencia a nivel nacional, no cuenta con estudios que describan los resultados de la recurrencia de los pacientes con CDIS.

Este estudio se realizó con la finalidad de medir la frecuencia de la recurrencia, en los pacientes tratados con CDIS en el Hospital de Oncología de enero de 2010 a diciembre de 2017 y comparar los resultados obtenidos con las series descritas a nivel mundial para conocer el impacto de los protocolos de atención en el tratamiento de CDIS en este hospital.

Por lo tanto se plantea la siguiente pregunta de investigación:

¿Cuál es la frecuencia de la recurrencia de los pacientes tratados por cáncer de mama ductal in situ en el Hospital de Oncología CMN Siglo XXI en el periodo de enero 2010 a diciembre 2017?

5. OBJETIVO.

Objetivo general.

Conocer frecuencia de la recurrencia en los pacientes tratados por cáncer de mama ductal in situ con base a los registros de los procedimientos quirúrgicos del servicio de Tumores de Mama en el Hospital de Oncología CMN Siglo XXI en el periodo de enero 2010 a diciembre 2017.

Objetivos específicos.

- Medir y conocer las características de la población tratada por cáncer de mama ductal in situ en el Hospital de Oncología CMN Siglo XXI en el periodo de enero 2010 a diciembre 2017.
- Medir las características y factores que afectan la recurrencia de los pacientes tratados por cáncer de mama ductal in situ en el Hospital de Oncología CMN Siglo XXI durante su seguimiento.
- Medir y conocer las características del manejo de los pacientes tratados por cáncer de mama ductal in situ en el Hospital de Oncología CMN Siglo XXI que presentaron recurrencia durante su seguimiento.

6. HIPÓTESIS DE TRABAJO.

Al tratarse de un estudio observacional, descriptivo, no se requiere una hipótesis.

7. MATERIAL Y MÉTODOS.

Se realizó la búsqueda de los expedientes en archivo clínico y del expediente clínico electrónico de los pacientes tratados por cáncer de mama ductal in situ de la base de datos de los registros de los procedimientos quirúrgicos de enero 2010 a diciembre 2017 del servicio de Tumores de Mama del Hospital de Oncología del Centro Médico Nacional Siglo XXI.

Diseño de estudio.

- Tipo de diseño: Observacional.
- Tipo de estudio: Cohorte retrospectiva.
- Tipo de seguimiento: Longitudinal.
- Direccionalidad: Retrospectivo.
- Tipo de análisis: Descriptivo.

Universo de trabajo.

Se estudió a todos los pacientes con diagnóstico de cáncer de mama ductal in situ tratados en el Hospital de Oncología del Centro Médico Nacional Siglo XXI en el periodo de enero 2010 a diciembre 2017.

Lugar de trabajo.

En el Servicio de Tumores de Mama del Hospital de Oncología del Centro Médico Nacional Siglo XXI, Instituto Mexicano del Seguro Social.

Tiempo.

El estudio se realizó de enero 2020 a febrero 2020, periodo en el que fueron recolectados los datos de los expedientes en archivo clínico y del expediente clínico electrónico de los pacientes tratados por cáncer de mama ductal in situ de la base de datos de los registros de los procedimientos quirúrgicos de enero 2010 a diciembre 2017 del servicio de Tumores de Mama del Hospital de Oncología del Centro Médico Nacional Siglo XXI.

Tamaño de la muestra.

Se incluyeron a todos los pacientes tratados por cáncer de mama ductal in situ de la base de datos de los registros de los procedimientos quirúrgicos de enero 2010 a diciembre 2017 del servicio de Tumores de Mama del Hospital de Oncología del Centro Médico Nacional Siglo XXI. Al ser un estudio descriptivo y retrospectivo, no se requiere tamaño de muestra. El tipo de muestreo es consecutivo, no probabilístico, en el periodo de tiempo mencionado previamente.

Tipo de muestreo.

No probabilístico, de casos consecutivos.

Criterios de selección.

Inclusión:

- Pacientes con diagnóstico de cáncer de mama ductal in situ.
- Edad mayor a 18 años.
- Cualquier patrón de crecimiento histológico.
- Cualquier perfil hormonal.
- Sólo pacientes tratados en el Hospital de Oncología del Centro Médico Nacional Siglo XXI en el periodo de enero 2010 a diciembre 2017.

Exclusión:

- Sólo los pacientes en los que el expediente clínico no cuente con registros de patología o no se encuentren asentados en las notas de seguimiento, no cuenten con nota quirúrgica ni estudios de extensión.
- Pacientes que hayan recibido radioterapia previamente al tórax por segundo primario diferente a cáncer de mama.

Definición y operacionalización de las variables.

Variable	Definición conceptual	Definición operacional	Tipo de variable	Escala	Unidad de medición
Edad	Tiempo transcurrido desde el nacimiento hasta la muerte	Edad cumplida en años desde el nacimiento al momento de la primera nota del expediente.	Independiente	Cuantitativa continua	Años
Menopausia	Cese de la ovulación en la mujer y fin de la menstruación	Estado menopáusico: premenopáusica o postmenopáusica registrado en el expediente	Independiente	Cualitativa, nominal dicotómica	1) Premenopáusica 2) Postmenopáusica

Microcalcificaciones	Presencia de imágenes radiolúcidas en la mastografía, asociadas a cambios en la densidad mamaria que sugieren cambios en el tejido	Calcificaciones de características de malignidad asociadas a tumor en la mama y registrado en el expediente	Independiente	Cualitativa, nominal dicotómica	1) Sí 2) No
Nódulo palpable	Hallazgo anormal en la exploración mamaria caracterizada por una masa o tumor palpable.	Tumor palpable al momento del diagnóstico de cáncer de mama ductal in situ y registrado en el expediente	Independiente	Cualitativa, nominal dicotómica	1) Sí 2) No
Tamaño del tumor	Extensión del mayor diámetro del CDIS medido en milímetros en el reporte del patólogo o la multiplicación del número de laminillas con tumor por 4 mm.	Tamaño del tumor medido en milímetros reportado en el estudio definitivo de patología	Independiente	Cuantitativa continua	Centímetros
Margen quirúrgico	Medición de la distancia entre el foco más próximo CDIS y el margen entintado. Se considera borde quirúrgico negativo cuando dista >2 mm	Estado del margen quirúrgico respecto al borde más próximo al tumor reportado en el estudio definitivo de patología	Independiente	Cualitativa, nominal dicotómica	1) Negativo 2) Positivo
Receptor hormonal	Determinación por inmunohistoquímica del estado del receptor hormonal del CDIS	Estado del receptor hormonal del CDIS a través de estudios de inmunohistoquímica y reportado en estudio definitivo de patología	Independiente	Cualitativa, nominal dicotómica	1) Positivo 2) Negativo
Sobreexpresión de HER2	Determinación del estado de la proteína HER2 por inmunohistoquímica o por técnicas de amplificación de HER2	Estado de la proteína HER2 en CDIS a través de estudios de inmunohistoquímica o por técnicas de amplificación de HER2 y reportado en estudio definitivo de patología	Independiente	Cualitativa, nominal dicotómica	1) Positivo (sobreexpresión) 2) Negativo
Grado histológico Clasificación WHO	Diagnóstico del grado histológico en relación a la morfología nuclear, tamaño celular, cromatina, presencia de mitosis	Grado de diferenciación histológica reportado en el estudio definitivo de patología	Independiente	Cualitativa ordinal	1) Grado I 2) Grado II 3) Grado III
Necrosis	Descripción de la ausencia o presencia de necrosis en el CDIS en el reporte de patología	Presencia o no de necrosis reportada en el estudio definitivo de patología	Independiente	Cualitativa, nominal dicotómica	1) Sí 2) No

Tipo arquitectural de crecimiento	Patrón arquitectural de crecimiento del CDIS basado en la clasificación de la OMS	Tipo de crecimiento arquitectural reportado en el estudio definitivo de patología	Independiente	Cualitativa nominal	1) Comedo 2) Cribiforme 3) Micropapilar 4) Papilar 5) Sólido 6) Otro
CDIS multifocal	Lesiones en el mismo cuadrante y distancia entre ellas menor de 5 cm dentro del mismo sistema ductal	Reporte de la presencia o no de CDIS multifocal estudio definitivo de patología	Independiente	Cualitativa, nominal dicotómica	1) Sí 2) No
CDIS multicéntrico	Lesiones localizadas en diferentes cuadrantes o distancia mayor de 5 cm entre ellas en sistemas ductales distintos	Reporte de la presencia o no de CDIS multicéntrico en el estudio definitivo de patología	Independiente	Cualitativa, nominal dicotómica	1) Sí 2) No
CDIS bilateral sincrónico	Presencia de CDIS en ambas mamas de manera simultánea o con un tiempo de presentación menor a 1 año entre ellos	Diagnóstico de CDIS bilateral con presentación simultánea o en un periodo menor a 1 año entre ellos	Independiente	Cualitativa, nominal dicotómica	1) Sí 2) No
Cáncer bilateral metacrónico	Presencia de CDIS en ambas mamas de con un tiempo de presentación mayor a 1 año entre ellos	Diagnóstico de CDIS bilateral con presentación en un periodo mayor a 1 año entre ellos	Independiente	Cualitativa, nominal dicotómica	1) Sí 2) No
Tipo de cirugía	Cirugía con resección del tumor preservadora del órgano o función del mismo o resección quirúrgica completa del tejido glandular mamario	Cirugía conservadora de la mama (lumpectomía o cuadrantectomía) o resección completa de la mama como tratamiento quirúrgico del CDIS registrado en el expediente	Independiente	Cualitativa, nominal dicotómica	1) Cirugía conservadora 2) Mastectomía total
Radioterapia adyuvante	Irradiación a la mama sin incluir la axila, posterior al tratamiento quirúrgico	Radioterapia utilizada posterior al tratamiento quirúrgico y registrado en el expediente	Independiente	Cualitativa, nominal dicotómica	1) Sí 2) No
Terapia endocrina	Terapia hormonal como parte del tratamiento del CDIS posterior a la resección quirúrgica	Terapia hormonal a base de tamoxifeno o inhibidor de la aromatasas registrado en el expediente	Independiente	Cualitativa, nominal dicotómica	1) Sí 2) No

Periodo libre de enfermedad	Tiempo que un paciente se mantiene sin signos ni síntomas de CDIS a partir del momento en el que finaliza el tratamiento oncológico al sitio primario.	Tiempo que un paciente permanece sin datos clínicos ni radiológicos de cáncer de mama a partir del momento que finaliza el tratamiento quirúrgico o radioterapia adyuvante para CDIS e inicia vigilancia registrado en el expediente	Dependiente	Cuantitativa continua	Meses
Recurrencia local no invasiva	Diagnóstico de recurrencia de carcinoma ductal in situ después de haber concluido el tratamiento local.	Diagnóstico de carcinoma ductal in situ a través de una nueva biopsia después del tratamiento local y registrado en el expediente	Dependiente	Cualitativa, nominal dicotómica	1) Sí 2) No
Recurrencia local invasiva	Diagnóstico de carcinoma ductal invasor después de haber concluido el tratamiento local del CDIS	Diagnóstico de carcinoma ductal invasor mediante una biopsia después del tratamiento local del CDIS y registrado en el expediente	Dependiente	Cualitativa, nominal dicotómica	1) Sí 2) No
Reintervención quirúrgica por recurrencia	Procedimiento quirúrgico oncológico para tratar la recurrencia locorregional mediante la extirpación de la enfermedad que permita márgenes negativos.	Reintervención quirúrgica derivada de la recurrencia locorregional a través de mastectomía parcial o total documentada en el expediente	Dependiente	Cualitativa, nominal dicotómica	1) Sí 2) No
Recurrencia regional	Metástasis a las zonas linfoportadoras del sitio primario después de haber concluido el tratamiento local del CDIS	Diagnóstico por imagen o biopsia de metástasis de las zonas linfoportadoras del sitio primario después de haber concluido el tratamiento local del CDIS y documentado en el expediente	Dependiente	Cualitativa, nominal dicotómica	1) Sí 2) No
Recurrencia a distancia	Metástasis a distancia después de haber concluido el tratamiento local del CDIS	Diagnóstico por imagen o biopsia de metástasis a distancia después de haber concluido el tratamiento local del CDIS y documentado en el expediente	Dependiente	Cualitativa, nominal dicotómica	1) Sí 2) No

Seguimiento	Número de meses que los pacientes con diagnóstico de CDIS se encuentran en vigilancia después del tratamiento local.	Número de meses que los pacientes con CDIS se encuentran en vigilancia después del tratamiento local en el periodo de enero 2010 a diciembre 2017 registrado en el expediente	Independiente	Cuantitativa continua	Meses
-------------	--	---	---------------	-----------------------	-------

Recolección de la información.

Llenado de la hoja de recolección de datos en base a lo encontrado en el expediente clínico.

Procedimiento.

1. Previa aprobación por el comité local de investigación en salud y el comité local de ética, se identificaron a las pacientes con diagnóstico de cáncer de mama ductal in situ tratadas en el Servicio de Tumores de Mama del Hospital de Oncología del Centro Médico Nacional Siglo XXI conforme a la base de datos de los registros de los procedimientos quirúrgicos de enero 2010 a diciembre 2017.

2. Se buscó de manera retrospectiva la información de los expedientes en archivo clínico y del expediente clínico electrónico de las pacientes tratadas por cáncer de mama ductal in situ comprendido en este periodo (enero 2010 a diciembre 2017), tomando en cuenta la nota de valoración inicial y el reporte de los estudios de imagen y patología y se asentó la información en la hoja de recolección de datos.

3. Para establecer el diagnóstico de recurrencia de la enfermedad se revisaron las notas médicas en la consulta externa, en admisión médica continua y posteriormente los estudios de imagen y patología que documenten estos diagnósticos además de revisar sus notas posteriores para establecer su seguimiento.

4. Se utilizó Excel 2013© para la captura de la información de las hojas de recolección y para el análisis de los datos se utilizó el programa SPSS versión 24© para Windows 10©.

5. Una vez que se conocieron y midieron los resultados, se elaboró el informe final a fin de desarrollar e imprimir la tesis establecida.

Análisis estadístico.

Se utilizó estadística descriptiva para los datos generales de la población estudiada.

Para las variables cuantitativas se utilizaron medidas de tendencia central y dispersión y rangos acorde a la distribución de las variables. Para las variables cualitativas se aplicó el cálculo de frecuencias y proporciones. Se utilizó el modelo de regresión de Cox para determinar la probabilidad de recurrencia utilizando los factores predictivos previamente definidos como variables; también se utilizó la prueba de χ^2 para medir la asociación entre las variables y la recurrencia y se considerará una $p < 0.05$ como significativa con intervalo de confianza del 95%. Se utilizó el método de Kaplan-Meier para estimar la recurrencia.

En la captura de datos se utilizó Excel 2013© y para el análisis de los datos se utilizó el programa SPSS versión 24© para Windows 10©.

8. ASPECTOS ÉTICOS Y DE BIOSEGURIDAD.

El presente estudio se rige bajo los acuerdos y clarificaciones de la declaración de Helsinki de 1975 y modificado en 2013 respecto a la confidencialidad de los participantes en el estudio, por ser un estudio descriptivo no amerita consentimiento informado de los participantes. También se rige bajo el código de Nuremberg, Informe Belmont y Normas CIOMS, buenas prácticas clínicas para las Américas.

La investigación se realizó según los estatutos internos del comité de ética del Hospital de Oncología CMN Siglo XXI, Ley General de Salud 2012 Título Quinto, Investigación para la salud artículos 96-103.

Basándonos en el Reglamento de la Ley General de Salud en Materia de Investigación para la Salud Título Segundo Capítulo I, en el cual el Artículo 17, Inciso I, se refiere investigación sin riesgo: son estudios que emplean métodos de investigación documental retrospectivos y aquellos en los que no se realiza ninguna intervención o modificación intencionada en las variables fisiológicas, psicológicas y sociales de los individuos que participan en el estudio, entre los que se consideran: cuestionarios, entrevistas, revisión de expedientes clínicos y otros. En los que no se le identifique ni se traten aspectos sensitivos de su conducta.

Artículo 13: En toda investigación en la que el ser humano sea sujeto de estudio, deberá prevalecer el criterio del respeto a su dignidad y la protección de sus derechos y bienestar.

Artículo 23: En caso de investigaciones con riesgo mínimo, la comisión de ética, por razones justificadas, podrá autorizar el consentimiento informado se obtenga sin formularse escrito y tratándose de investigaciones sin riesgo podrá dispensar el investigador la obtención del consentimiento informado.

En virtud de que es un estudio retrospectivo en el que se realizó la recolección de datos de los expedientes y que la información de los pacientes **será anonimizada y manejada de manera confidencial**, en este estudio no se requerirá del proceso de consentimiento informado.

La identidad de los pacientes cuyos datos sean recolectados se mantendrá en **anonimato** así como la confidencialidad de los resultados y el resguardo de la información en base a la Ley de la protección de datos INAI.

En el **Anexo No. 2** se agregan las **cartas de confidencialidad** del comité local de ética en investigación y se sometió a revisión por los Comités de Ética e Investigación de la Coordinación Nacional de Investigación del Instituto Mexicano del Seguro Social.

ASPECTOS DE BIOSEGURIDAD.

Dado el diseño del estudio, no son necesarias consideraciones de bioseguridad.

9. RECURSOS, FINANCIAMIENTO Y FACTIBILIDAD.

El estudio se realizó en el Hospital de Oncología CMN Siglo XXI en el Servicio de Tumores de Mama.

Al ser un estudio descriptivo y retrospectivo, la información se obtuvo del expediente clínico y expediente clínico electrónico del Hospital de Oncología CMN Siglo XXI del IMSS en donde se encuentran los resultados histopatológicos, notas de valoración inicial, notas operatorias, notas de evolución, notas de la consulta externa, notas de admisión médica continua, notas del tratamiento adyuvante para observar su evolución, vigilancia, recurrencia, progresión, sobrevida o mortalidad.

Dado que es un estudio observacional, el desarrollo de la investigación se realizó por el investigador principal y asesores expertos y no se requirieron recursos financieros u otros particulares. Como únicos recursos se consideró el consumo de material de papelería (hojas para la impresión de la hoja de recolección de datos, impresión del protocolo, bolígrafo, paquete para el análisis estadístico) los cuales serán aportados por el investigador principal.

La prevalencia del cáncer de mama ductal in situ permite obtener un número suficiente de datos para correr los modelos estadísticos y establecer causalidad en los objetivos a medir lo que lo hace factible.

10. CRONOGRAMA DE ACTIVIDADES.

CRONOGRAMA DE ACTIVIDADES						
ACTIVIDAD	2019				2020	
	SEPTIEMBRE	OCTUBRE	NOVIEMBRE	DICIEMBRE	ENERO	FEBRERO
RECOPIACIÓN BIBLIOGRÁFICA	X	X	X	X		
ELABORACIÓN DEL PROTOCOLO	X	X	X	X		
ENVÍO DEL PROTOCOLO A LA PLATAFORMA DE SIRELCIS				X		
REVISIÓN POR EL COMITÉ LOCAL DE ÉTICA E INVESTIGACIÓN EN SALUD				X (A PARTIR DEL ENVÍO DEL PROTOCOLO A LA PLATAFORMA SIRELCIS Y ENVÍO A REVISORES)	X	
RECOLECCIÓN DE DATOS					X (A PARTIR DE LA APROBACIÓN POR EL COMITÉ LOCAL DE ÉTICA E INVESTIGACIÓN EN SALUD Y OBTENCIÓN DE REGISTRO)	
CAPTURA DE LA INFORMACIÓN					X	
ANÁLISIS Y GRAFICACIÓN DE RESULTADOS					X	
REDACCIÓN DE DISCUSIÓN Y CONCLUSIONES						X
IMPRESIÓN DE LA TESIS						X

DIAGRAMA DE FLUJO.



11. RESULTADOS.

Se obtuvo un total de 98 de pacientes tratados por cáncer de mama ductal in situ de la base de datos de los registros de los procedimientos quirúrgicos de enero 2010 a diciembre 2017 del servicio de Tumores de Mama del Hospital de Oncología del Centro Médico Nacional Siglo XXI. El seguimiento promedio fue de 57.8 meses (12-110 meses). El 100% fue género femenino (Tabla 1).

Tabla 1. Características clínicopatológicas de los pacientes tratados por CDIS de enero 2010 a diciembre 2017 en el servicio de Tumores de Mama del Hospital de Oncología del CMN Siglo XXI.

	Valor	(N = 98)	%
Edad	55.7 años (18 – 86)		
Menopausia	Premenopáusica	33	(33.7%)
	Postmenopáusica	65	(66.3%)
Microcalcificaciones	Sí	80	(81.6%)
	No	18	(18.4%)
Nódulo palpable	Sí	33	(33.7%)
	No	65	(66.3%)
Tamaño del tumor	12.5 mm (1 – 70)		
Margen quirúrgico	Negativo	91	(92.9%)
	Positivo	7	(7.1%)
Receptor hormonal	Positivo	73	(74.5%)
	Negativo	25	(25.5%)
Sobreexpresión HER2	Positivo	18	(18.4%)
	Negativo	80	(81.6%)
Grado histológico	Grado I	19	(19.4%)
	Grado II	27	(27.6%)
	Grado III	52	(53.1%)
Necrosis	Presente	57	(58.2%)
	Ausente	41	(41.8%)
Tipo Arquitectural	Comedo	29	(29.6%)
	Cribiforme	30	(30.6%)
	Micropapilar	4	(4.1%)
	Papilar	9	(9.2%)
	Sólido	25	(25.5%)
	Otro	1	(1.0%)
CDIS multifocal	Sí	30	(30.6%)
	No	68	(69.4%)
CDIS multicéntrico	Sí	7	(7.1%)

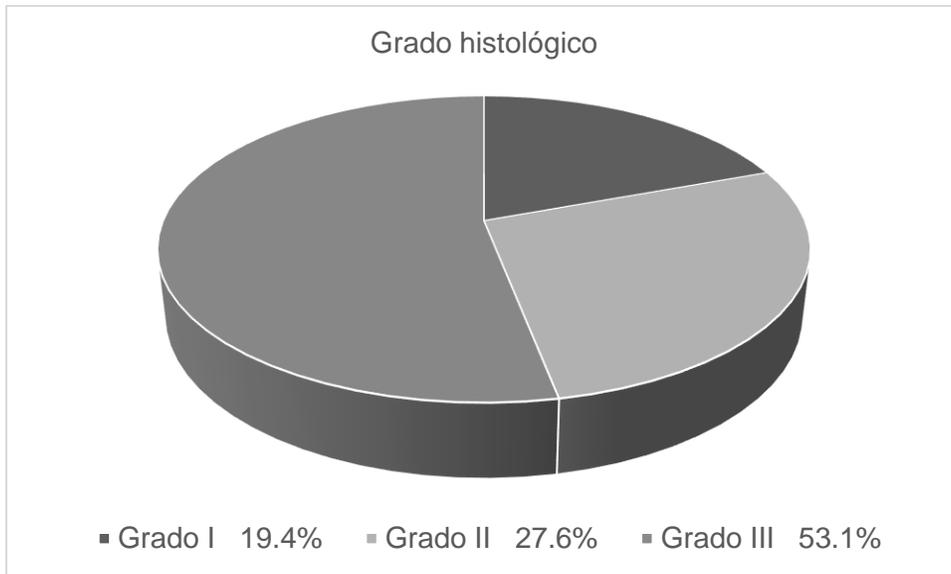
	No	91	(92.9%)
CDIS bilateral sincrónico	Sí	6	(6.1%)
	No	92	(93.9%)
CDIS bilateral multicéntrico	Sí	0	(0%)
	No	98	(100%)
Tipo de cirugía	Cirugía conservadora	35	(35.7%)
	Mastectomía	63	(64.3%)
Radioterapia adyuvante	Sí	23	(23.5%)
	No	75	(76.5%)
Terapia endócrina	Sí	69	(70.4%)
	No	29	(29.6%)
Recurrencia	Sí	6	(6.1%)
	No	92	(93.9%)

De las 98 pacientes, el promedio de edad fue de 55.7 años (intervalo de 18 a 86 años).

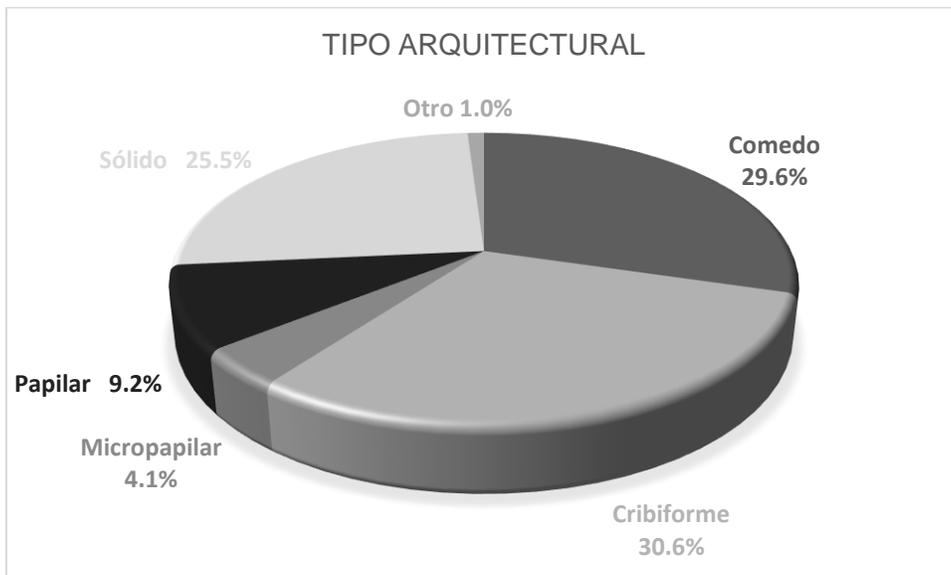
En cuanto a la presentación clínica; se dividió el estado menopáusico, 33 pacientes en estado premenopáusico (33.7%) y 65 pacientes postmenopáusicas (66.3%). 33 pacientes (33.7%) presentaban nódulo mamario palpable y en 65 (66.3%) no se palpaban nódulos. Respecto a los hallazgos radiográficos, 80 pacientes (81.6%) presentaban microcalcificaciones.

Al recabar los reportes histopatológicos y la descripción del mismo en las notas del expediente; el tamaño medio del tumor fue 12.5 mm (rango 1 a 70 mm). El estado del margen quirúrgico fue negativo en 91 pacientes (92.9%) y positivo en 7 pacientes (7.1%). El estado de receptores hormonales fue positivo en 73 pacientes (74.5%). La sobreexpresión de HER2 fue positivo en 18 pacientes (18.4%). El grado histológico fue Grado I en 19 pacientes (19.4%), Grado II en 27 pacientes (27.6%), Grado III en 52 pacientes (53.1%) (Gráfica 1).

También se reportó la necrosis presente en 57 pacientes (58.2%) y ausente en 41 pacientes (41.8%). Respecto al tipo arquitectural, se reportó comedo en 29 pacientes (29.6%), cribiforme en 30 pacientes (30.6%), micropapilar en 4 pacientes (4.1%), papilar en 9 pacientes (9.2%), sólido en 25 pacientes (25.5%) y como otros, se reportó 1 caso como mucinoso (1.0%) (Gráfica 2).



Gráfica 1. Grado histológico reportado en estudio de patología de los pacientes tratados por CDIS de enero 2010 a diciembre 2017 en el Hospital de Oncología del CMN Siglo XXI.



Gráfica 2. Tipo arquitectural reportado en estudio de patología de los pacientes tratados por CDIS de enero 2010 a diciembre 2017 en el Hospital de Oncología del CMN Siglo XXI.

Se recabó información acerca de la multifocalidad, multicentricidad y bilateralidad de la enfermedad. En 30 pacientes (30.6%) se reportó multifocalidad y 7 pacientes (7.1%) presentaron enfermedad multicéntrica. Se encontró enfermedad bilateral sincrónica en 6 pacientes (6.1%), ninguno de estos casos fue bilateral multicéntrico.

Respecto al tratamiento primario, 35 pacientes (35.7%) se manejó con cirugía conservadora y 63 pacientes (64.3%) con mastectomía. Cabe señalar que de las 35 pacientes a las que se les realizó cirugía conservadora, sólo a 23 pacientes (65.7% sometidas a cirugía conservadora) se les otorgó radioterapia adyuvante. En cuanto a la terapia endocrina, se otorgó a 69 pacientes (70.4%).

Se documentó recurrencia en 6 pacientes (6.1%) con un promedio de periodo libre de enfermedad en estas pacientes de 35.8 meses (intervalo de 6 a 67 meses). A continuación se presentan las características clínicopatológicas de los pacientes con recurrencia (Tabla 2).

Tabla 2. Características clínicopatológicas de los pacientes con recurrencia de CDIS tratados de enero 2010 a diciembre 2017 por el servicio de Tumores de Mama del Hospital de Oncología del CMN Siglo XXI.

	Valor	(N = 6)	%
Edad	60.8 años (39 – 86)		
Menopausia	Premenopáusica	1	(16.7%)
	Postmenopáusica	5	(83.3%)
Microcalcificaciones	Sí	4	(66.7%)
	No	2	(33.3%)
Nódulo palpable	Sí	2	(33.3%)
	No	4	(66.7%)
Tamaño del tumor	24.3 mm (3 – 70)		
Margen quirúrgico	Negativo	4	(66.7%)
	Positivo	2	(33.3%)
Receptor hormonal	Positivo	6	(100%)
	Negativo	0	(0%)
Sobreexpresión HER2	Positivo	0	(0%)
	Negativo	6	(100%)
Grado histológico	Grado I	1	(16.7%)
	Grado II	1	(16.7%)
	Grado III	4	(66.6%)
Necrosis	Presente	4	(66.7%)
	Ausente	2	(33.3%)

Tipo Arquitectural	Comedo	1	(16.7%)
	Cribiforme	2	(33.3%)
	Micropapilar	0	(0%)
	Papilar	1	(16.7%)
	Sólido	2	(33.3%)
	Otro	0	(0%)
CDIS multifocal	Sí	2	(33.3%)
	No	4	(66.7%)
CDIS multicéntrico	Sí	0	(0%)
	No	6	(100%)
CDIS bilateral sincrónico	Sí	2	(33.3%)
	No	4	(66.7%)
CDIS bilateral multicéntrico	Sí	0	(0%)
	No	6	(100%)
Tipo de cirugía	Cirugía conservadora	3	(50%)
	Mastectomía	3	(50%)
Radioterapia adyuvante	Sí	1	(16.7%)
	No	5	(83.3%)
Terapia endocrina	Sí	6	(100%)
	No	0	(0%)

El tamaño promedio del tumor fue mayor en las pacientes con recurrencia, siendo de 24.3 mm (con rango de 3 a 70 mm). 2 pacientes (33.3%) tuvieron márgenes positivos. Las 6 pacientes (100%) expresaron receptores hormonales y recibieron terapia endócrina. Ninguna (0%) sobreexpresó HER2.

Al recabar la información de los reportes de patología de las pacientes con recurrencia, 4 (66.6%) presentaron diferenciación histológica Grado III. Predominaron el patrón cribiforme (33.3%) y sólido (33.3%).

2 pacientes (33.3%) presentaron enfermedad multifocal. 2 pacientes (33.3%) presentaron enfermedad bilateral sincrónica.

Respecto al tipo de cirugía en las pacientes con recurrencia, la frecuencia fue similar; en 3 pacientes (50%) fue cirugía conservadora y en las otras 3 pacientes (50%) fue mastectomía. De las 3 pacientes sometidas a cirugía conservadora, sólo 1 recibió radioterapia adyuvante.

El patrón de recurrencia en las 6 pacientes fue el siguiente: 1 paciente (16.7%) fue recurrencia no invasiva (carcinoma ductal in situ). 4 pacientes (66.7%) presentaron recurrencia invasiva (carcinoma ductal invasor); de ellas, 1 además presentó recurrencia regional axilar. 1 paciente presentó recurrencia a distancia (hepática y ósea) sin haberse documentado previamente recaída locorregional (Tabla 3).

Tabla 3. Patrón de recurrencia de los pacientes con CDIS tratados de enero 2010 a diciembre 2017 por el servicio de Tumores de Mama del Hospital de Oncología del CMN Siglo XXI.

	Valor	(N = 6)	%
Periodo libre de enfermedad	35.8 meses	(6 – 67)	
Recurrencia no invasiva	Sí	1	(16.7%)
	No	5	(83.3%)
Recurrencia invasiva	Sí	4	(66.7%)
	No	2	(33.3%)
Recurrencia regional	Sí	1	(16.7%)
	No	5	(83.3%)
Recurrencia a distancia	Sí	1	(16.7%)
	No	5	(83.3%)
Reintervención quirúrgica por recurrencia	Sí	4	(66.7%)
	No	2	(33.3%)

Para realizar el análisis multivariado, se utilizó el modelo de regresión de Cox para determinar la probabilidad de recurrencia utilizando los factores predictivos previamente definidos: la menopausia, las microcalcificaciones, la presencia de nódulo palpable, el margen quirúrgico, el estado del receptor hormonal, la sobreexpresión de HER2, el grado histológico, la presencia de necrosis, la multifocalidad, la bilateralidad, la radioterapia adyuvante y la terapia endócrina (Tabla 3).

Los resultados serán expresados como cociente de riesgo (HR) con sus intervalos de confianza del 95 % (IC 95%) y sus valores de p correspondientes para la significancia estadística. El análisis estadístico fue realizado en el software estadístico SPSS versión 24©, para Windows 10©.

En el análisis multivariado se observa una tendencia en el riesgo de recurrencia con la presencia de multifocalidad, HR 7.06 (IC 95% 0.30 – 164.9, p 0.22) sin embargo, este riesgo no es significativo (Gráfica 3 y Tabla 5).

No hubo diferencia significativa en los factores predictivos en el resto de las variables estudiadas las cuales fueron la menopausia, las microcalcificaciones, la presencia de nódulo palpable, el margen quirúrgico, el estado del receptor hormonal, la sobreexpresión de HER2, el grado histológico, la presencia de necrosis, la bilateralidad, la radioterapia adyuvante y la terapia endócrina.

Tabla 4. Análisis multivariado para evaluar recurrencia en los pacientes con CDIS tratados de enero 2010 a diciembre 2017 en el Hospital de Oncología del CMN Siglo XXI.

	B	SE	Wald	df	Sig.	Exp(B)	95.0% CI para Exp(B)	
							Inferior	Superior
Menopausia	-1.107	2.338	.224	1	.636	.331	.003	32.335
Microcalcificaciones	-10.927	146.956	.006	1	.941	.000	.000	2.206E+120
Nódulo palpable	-9.863	146.975	.005	1	.946	.000	.000	6.638E+120
Margen quirúrgico	-13.051	146.994	.008	1	.929	.000	.000	2.840E+119
Receptor hormonal	-1.818	201.170	.000	1	.993	.162	.000	2.796E+170
Sobreexpresión HER2	-19.116	240.299	.006	1	.937	.000	.000	1.739E+196
Grado histológico			.357	2	.837			
Grado histológico(1)	-2.316	3.900	.353	1	.553	.099	.000	206.066
Grado histológico(2)	-11.289	146.967	.006	1	.939	.000	.000	1.569E+120
Necrosis	-3.184	3.691	.744	1	.388	.041	.000	57.444
CDIS multifocal	1.956	1.607	1.480	1	.224	7.068	.303	164.939
CDIS bilateral sincrónico	-11.515	146.977	.006	1	.938	.000	.000	1.278E+120
Radioterapia adyuvante	-.753	3.070	.060	1	.806	.471	.001	193.093
Terapia endócrina	-11.726	154.427	.006	1	.939	.000	.000	2.270E+126

Grafica 3. Recurrencia en relación a la presencia de multifocalidad

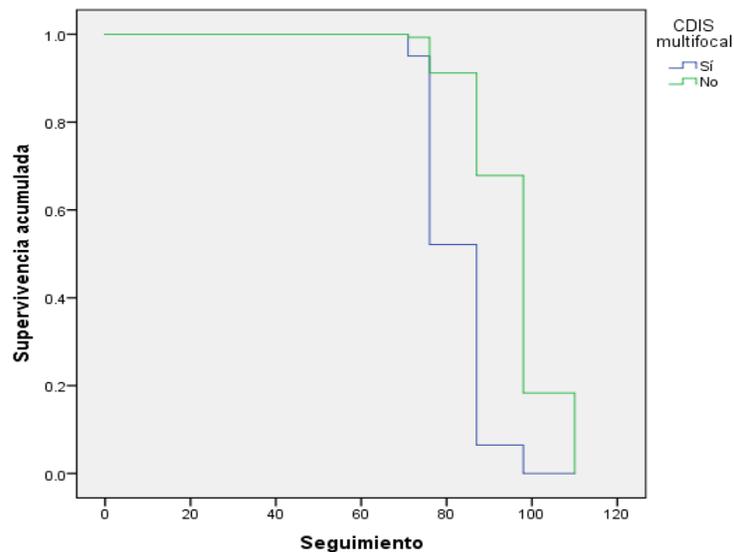
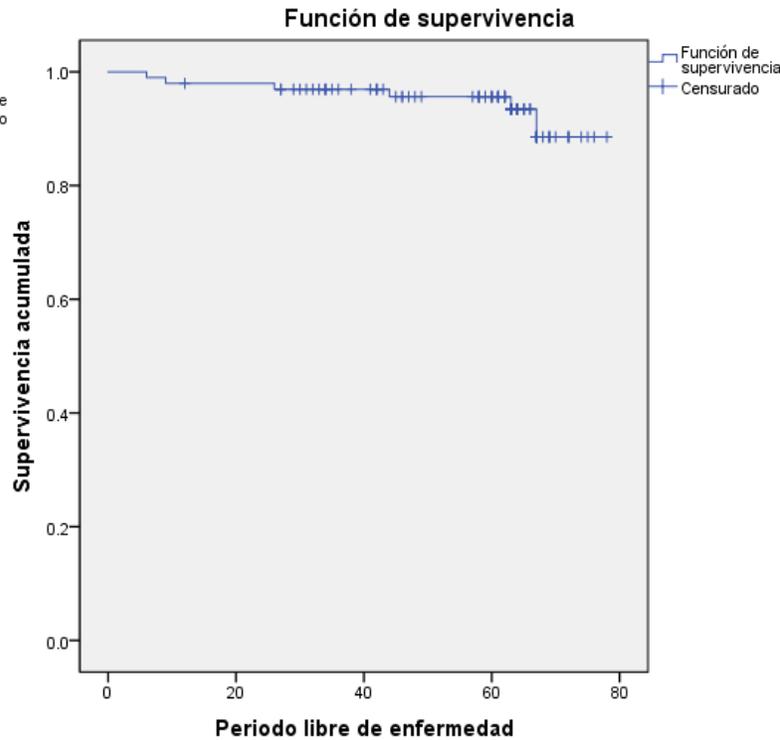
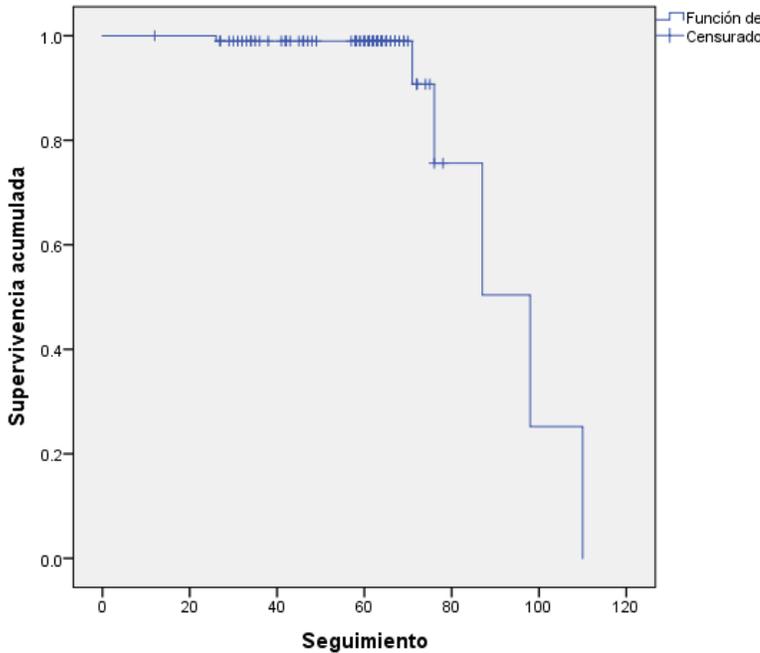


Tabla 5. Pruebas de chi-cuadrado para relación entre multifocalidad y recurrencia.

	Valor	df	Significación asintótica (bilateral)	Significación exacta (bilateral)	Significació n exacta (unilateral)
Chi-cuadrado de Pearson	.022 ^a	1	.881		
Corrección de continuidad ^b	.000	1	1.000		
Razón de verosimilitud	.022	1	.882		
Prueba exacta de Fisher				1.000	.599
Asociación lineal por lineal	.022	1	.882		
N de casos válidos	98				

Las curvas de recurrencia se estimaron mediante el método de Kaplan Meyer. El seguimiento promedio fue de 57.8 meses (rango de 12-110 meses). Hubo recurrencia en 6 pacientes con periodo libre de enfermedad de 35.8 meses (rango de 6 – 67 meses) (Gráfica 4).

Gráfica 4. Curva de recurrencia



12. DISCUSIÓN

El cáncer de mama es a nivel mundial la neoplasia maligna más comúnmente diagnosticada en mujeres y es la primera causa de muerte por cáncer en mujeres. En 2018 la IARC (International Agency for Research on Cancer) indicó que en México hubo 85,616 nuevos casos de cáncer de mama (1). Los avances en la detección de CDIS que permiten la detección temprana, la escisión completa, la revisión patológica más rigurosa, el informe del estado de los márgenes, el uso de la terapia endocrina y radioterapia adyuvante han mejorado los resultados oncológicos (5,6).

En el servicio de Tumores de Mama del Hospital de Oncología CMN Siglo XXI en el periodo de enero 2010 a diciembre 2017 se trataron a 98 pacientes por cáncer de mama ductal in situ con un seguimiento promedio fue de 57.8 meses (12-110 meses). El 100% fue género femenino.

Se identificó recurrencia en 6 pacientes (6.1%) con un promedio de periodo libre de enfermedad en estas pacientes de 35.8 meses (intervalo de 6 a 67 meses). El patrón de recurrencia fue 1 paciente (16.7%) con recurrencia no invasiva (CDIS). 4 pacientes (66.7%) presentaron recurrencia invasiva (CDI), de ellas, 1 presentó recurrencia regional axilar, 1 paciente presentó recurrencia a distancia (hepática y ósea).

Respecto al tipo de cirugía en las pacientes con recurrencia, la frecuencia fue similar; en 3 pacientes (50%) fue cirugía conservadora y en las otras 3 pacientes (50%) fue mastectomía. De las 3 pacientes sometidas a cirugía conservadora, sólo 1 recibió radioterapia adyuvante. Las 6 pacientes (100%) expresaron receptores hormonales y recibieron terapia endócrina. Ninguna sobreexpresó HER2.

La proporción de pacientes con recurrencia de CDIS es menor que la publicada a nivel internacional, 6.1% vs 12% reportado en la literatura, sin embargo, esta

comparación debe tomarse con cautela pues la población de nuestro estudio es menor que la publicada a nivel internacional. Subhedar P *et al* en 2015 publica resultados de 30 años del Memorial Sloan Kettering Cancer Center con 2996 pacientes con CDIS recurrencia en 363 pacientes (12%) con una mediana de seguimiento de 75 meses (rango 0 – 30 años) (25).

Se han publicado múltiples factores predictivos de recurrencia como la presentación, el grado nuclear, la necrosis, el estado del margen, la radioterapia y la terapia endocrina, el período de tratamiento se asoció significativamente con la recurrencia (25-31). En el presente estudio se midió la proporción y frecuencia de la menopausia, las microcalcificaciones, la presencia de nódulo palpable, el margen quirúrgico, el estado del receptor hormonal, la sobreexpresión de HER2, el grado histológico, la presencia de necrosis, la multifocalidad, la bilateralidad, la radioterapia adyuvante y la terapia endócrina, además de la edad y el periodo libre de enfermedad.

A pesar de la tendencia de ciertos factores predictivos a tener relación con la recurrencia, en el estudio multivariado no se obtuvo ningún cociente de riesgo con significancia estadística. Esto puede deberse al número pequeño de pacientes con recurrencia. Es posible que se requiera un número mayor de casos para poder concluir que existe algún factor de riesgo que se relacione con la recurrencia del CDIS en nuestra población y así poder ampliar el tamaño de la muestra a futuro.

En el modelo de regresión de Cox para determinar la probabilidad de recurrencia utilizando las variables previamente mencionadas, la variable con mayor coeficiente de riesgo fue la multifocalidad. Se observó una tendencia en el riesgo de recurrencia en el CDIS multifocal con un HR 7.06 (IC 95% 0.30 – 164.9) sin embargo, este riesgo no es significativo con una $p = 0.22$. Esta variable se estudió con la prueba de chi-cuadrada y de igual manera no hay relación significativa.

Conforme los resultados de nuestro estudio arrojan que no existe una variable claramente relacionada a la recurrencia en CDIS, así como lo concluye Subhedar P

et al, las tasas de recurrencia del DCIS han disminuido con el tiempo. El aumento en la detección por mastografía, los márgenes negativos y el uso de terapias adyuvantes sólo explican parcialmente la disminución. La disminución inexplicable persiste en las mujeres que no reciben radiación, lo que sugiere que no se debe a cambios en la eficacia de la radiación, sino que puede deberse a mejoras en la detección radiológica y la evaluación patológica (25).

13. CONCLUSIONES.

En las mujeres el cáncer de mama es la neoplasia maligna más comúnmente diagnosticada y la primera causa de muerte por cáncer en México y en el mundo. La Organización Mundial de la Salud en 2018 reportó en México una incidencia de 105,051 casos nuevos de cáncer en mujeres de los cuales 27,283 (26%) eran cáncer de mama. Se estima que actualmente alrededor del 20% de los nuevos casos diagnosticados de cáncer de mama son carcinoma ductal in situ (CDIS).

En el Hospital de Oncología CMN Siglo XXI como centro oncológico de referencia a nivel nacional se trataron 98 pacientes en el periodo de enero 2010 a diciembre 2017 con una proporción de recurrencia del 6.1%, siendo menor a lo publicado a nivel mundial, sin embargo, se debe tener cautela en los resultados ya que el número de casos en nuestra población es menor a las series internacionales.

Se estudió la menopausia, las microcalcificaciones, la presencia de nódulo palpable, el margen quirúrgico, el estado del receptor hormonal, la sobreexpresión de HER2, el grado histológico, la presencia de necrosis, la multifocalidad, la bilateralidad, la radioterapia adyuvante y la terapia endócrina y ninguno de estos factores tuvo un cociente de riesgo con significancia estadística, posiblemente por el pequeño número de casos con recurrencia.

El presente estudio busca establecer una línea de investigación que a futuro nos permita realizar estudios prospectivos relacionados al carcinoma ductal in situ a partir de nuestros resultados.

14. REFERENCIAS BIBLIOGRÁFICAS.

1. World Health Organization. International Agency for Research on Cancer. Globocan 2018. Cancer incidence, mortality and prevalence worldwide.
2. Mohar-Bentacourt A, Rodríguez-Cuevas S, Barrera-Franco JL. Registro hospitalario interinstitucional de cáncer de mama, grupo de 10 mil pacientes. Presentado en el 34^a Congreso Nacional de Oncología, Tijuana, B. C., 21 de octubre de 2016.
3. Collado Guirao, María Vicenta. Factores pronósticos en el carcinoma intraductal de mama y posibles implicaciones terapéuticas. Madrid, 1998.
4. Allegra CJ, Aberle DR, Ganschow P. National Institutes of Health State-of-the-Science Conference Statement: Diagnosis and Management of Ductal Carcinoma In Situ (DCIS). NIH Consens State Sci Statements. 2009 Sep 24;26(2):1-27.
5. [Internet].2018 [cited 18 May 2019]. Available from:
<https://www.cancer.org/content/dam/cancer-org/research/cancer-facts-and-statistics/annual-cancer-facts-and-figures/2015/special-section-breast-carcinoma-in-situ-cancer-facts-and-figures-2015.pdf>
6. [Internet].2018 [cited 18 May 2019]. Available from:
http://consensocancermamario.com/documentos/FOLLETO_CONSENSO_DE_CANCER_DE_MAMA_7aRev2017c.PDF
7. Lakhani SR, Ellis IO, Schnitt SJ. WHO Classification of Tumours of the Breast, Volume 4. 4th ed. USA. World Health Organization. 2013.
8. Silverstein MJ. The University of Southern California/Van Nuys prognostic index for ductal carcinoma in situ of the breast. Am J Surg 2003;186:337-343.
9. Holland R, Hendriks JH, Vebeek AL, et al. Extent, distribution, and mammographic/histological correlations of breast ductal carcinoma in situ. Lancet 1990; 335:519.
10. Hwang ES, Kinkel K, Esserman LJ, et al. Magnetic resonance imaging in patients diagnosed with ductal carcinoma-in-situ: value in the diagnosis of residual disease, occult invasion, and multicentricity. Ann Surg Oncol 2003; 10:381.

11. Menell JH, Morris EA, Dershaw DD, et al. Determination of the presence and extent of pure ductal carcinoma in situ by mammography and magnetic resonance imaging. *Breast J* 2005; 11:382.
12. Bae MS, Moon WK, Cho N, et al. Patient age and tumor size determine the cancer yield of preoperative bilateral breast MRI in women with ductal carcinoma in situ. *AJR Am J Roentgenol* 2013; 201:684.
13. Burbank F. Stereotactic breast biopsy of atypical ductal hyperplasia and ductal carcinoma in situ lesions: improved accuracy with directional, vacuum-assisted biopsy. *Radiology* 1997; 202:843.
14. White RR, Halperin TJ, Olson JA Jr, et al. Impact of core-needle breast biopsy on the surgical management of mammographic abnormalities. *Ann Surg* 2001; 233:769.
15. Jeffries DO, Neal CH, Noroozian M, et al. Surgical biopsy is still necessary for BI-RADS 4 calcifications found on digital mammography that are technically too faint for stereotactic core biopsy. *Breast Cancer Res Treat* 2015; 154:557.
16. [Internet].2018 [cited 18 May 2019]. Available from: https://www.nccn.org/professionals/physician_gls/pdf/breast.pdf
17. Morrow M, Van Zee KJ, Solin LJ, et al. Society of Surgical Oncology-American Society for Radiation Oncology-American Society of Clinical Oncology Consensus Guideline on Margins for Breast-Conserving Surgery with Whole Breast Irradiation in Ductal Carcinoma In Situ. *Ann Surg Oncol* 2016;23(12):3801-3810.
18. Wang SY, Chu H, Shamliyan T, et al. Network meta-analysis of margin threshold for women with ductal carcinoma in situ. *J Natl Cancer Inst* 2012;104(7):507-516.
19. Badruddoja M. Ductal carcinoma in situ of the breast: a surgical perspective. *Int J Surg Oncol* 2012;2012:761364.
20. Skandarajah AR, Mann B. Selective use whole breast radiotherapy after breast conserving surgery for invasive breast cancer and DCIS. *Surgeon* 2013;11(5):278-285.
21. Cutuli B, et al. Radiotherapy in DCIS, an underestimated benefit? *Radiother Oncol* 2014;112:1-8.

22. Lyman GH, Giuliano AE, Somerfield MR, et al. American Society of Clinical Oncology guideline recommendations for sentinel lymph node biopsy in early-stage breast cancer. *J Clin Oncol* 2005; 23: 7703.
23. Allred D, 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. *Breast Cancer Res Treat* 2002;76.
24. Goss PE, Ingle JN, Alés-Martínez JE, et al. Exemestane for breast-cancer prevention in postmenopausal women. *N Engl J Med* 2011;364:2381-2391.
25. Subhedar P, Olcese C, Patil S, et al. Decreasing Recurrence Rates for Ductal Carcinoma In Situ: Analysis of 2996 Women Treated with Breast-Conserving Surgery Over 30 Years. *Ann Surg Oncol* 2015; 22:3273.
26. Cronin PA, Olcese C, Patil S, et al. Impact of Age on Risk of Recurrence of Ductal Carcinoma In Situ: Outcomes of 2996 Women Treated with Breast-Conserving Surgery Over 30 Years. *Ann Surg Oncol* 2016; 23:2816.
27. Narod SA, Iqbal J, Giannakeas V, et al. Breast Cancer Mortality After a Diagnosis of Ductal Carcinoma In Situ. *JAMA Oncol* 2015; 1:888.
28. Fisher B, Costantino J, Redmond C, et al: Lumpectomy compared with lumpectomy and radiation therapy for the treatment of intraductal breast cancer. *N Engl J Med* 328:1581–1586, 1993.
29. Julien J, Bijker N, Fentiman I, et al: Radiotherapy in breast conserving treatment for ductal carcinoma in situ: first results of EORTC randomized phase III trial 10853. *Lancet* 355:528–533, 2000.
30. UK Coordinating Committee on Cancer Research (UKCCCR) Ductal Carcinoma in Situ (DCIS) Working Party: 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* 362:95–102, 2003.
31. 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 mammographic screening. *Acta Oncol* 45:536–543, 2006.

32. Devers Pimentel, Manuel Antonio. Factores pronósticos del cáncer de mama ductal in situ. México, 2011.

33. González Mendoza, Gerardo Ernesto. Papel de la biopsia de ganglio centinela en el manejo del cáncer de mama ductal in situ. Porcentaje de positividad del ganglio centinela en cáncer de mama in situ. México, 2017.

15. ANEXOS.

1. HOJA DE RECOLECCIÓN DE DATOS.

RESULTADOS DE RECURRENCIA EN PACIENTES CON CÁNCER DE MAMA DUCTAL IN SITU EN EL
HOSPITAL DE ONCOLOGÍA CMN SIGLO XXI DE ENERO 2010 A DICIEMBRE 2017

Nombre: _____ Afiliación: _____ Edad: _____ años

Menopausia: 1) Premenopáusica / 2) Postmenopáusica

Microcalcificaciones: 1) Sí / 2) No

Nódulo palpable: 1) Sí / 2) No

Tamaño del tumor: ____ mm

Margen quirúrgico: 1) Negativo / 2) Positivo

Receptor Hormonal: 1) Positivo / 2) Negativo

Sobreexpresión de HER2: 1) Positivo (Sobreexpresión) / 2) Negativo

Grado histológico: 1) Grado I / 2) Grado II / 3) Grado III

Necrosis: 1) Sí / 2) No

Tipo Arquitectural: 1) Comedo / 2) Cribiforme / 3) Micropapilar / 4) Papilar / 5) Sólido / 6) Otro

CDIS multifocal: 1) Sí / 2) No

CDIS multicéntrico: 1) Sí / 2) No

CDIS bilateral sincrónico: 1) Sí / 2) No

CDIS bilateral multicéntrico: 1) Sí / 2) No

Tipo de cirugía: 1) Cirugía conservadora / 2) Mastectomía total

Radioterapia adyuvante: 1) Sí / 2) No

Terapia endócrina: 1) Sí / 2) No

Recurrencia: 1) Sí / 2) No

Periodo libre de enfermedad: _____ meses

Recurrencia no invasiva: 1) Sí / 2) No

Recurrencia invasiva: 1) Sí / 2) No

Reintervención quirúrgica por recurrencia: 1) Sí / 2) No

Recurrencia regional: 1) Sí / 2) No

Recurrencia a distancia: 1) Sí / 2) No

Seguimiento: _____ meses.

2. DECLARACIÓN DE CONFIDENCIALIDAD

INSTITUTO MEXICANO DEL SEGURO SOCIAL
CENTRO MÉDICO NACIONAL SIGLO XXI
HOSPITAL DE ONCOLOGÍA
COMITÉ LOCAL DE ETICA EN INVESTIGACIÓN

CARTA CONFIDENCIALIDAD PARA INVESTIGADORES/AS,
y/o COINVESTIGADORES/AS

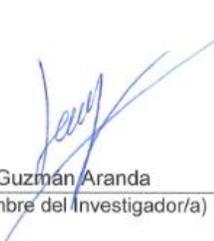
Ciudad de México, a 12 de Septiembre de 2019.

Al Comité de Ética en Investigación.

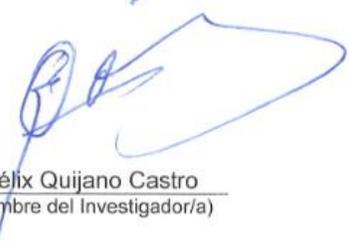
Yo LEVY GUZMÁN ARANDA investigador/a del Hospital de Oncología, Centro Médico Nacional Siglo XXI, Instituto Mexicano Del Seguro Social, hago constar, en relación al protocolo No. R-2020-3602-004 titulado: "RESULTADOS DE RECURRENCIA EN PACIENTES CON CÁNCER DE MAMA DUCTAL IN SITU EN EL HOSPITAL DE ONCOLOGÍA CMN SIGLO XXI DE ENERO 2010 A DICIEMBRE 2017", **declaro y me comprometo, que en virtud de ser una revisión retrospectiva, la información de los pacientes será anonimizada y manejada de manera confidencial, no requiere el proceso del consentimiento informado.** Me comprometo a resguardar y no hacer mal uso de los documentos, expedientes, reportes, estudios, actas, resoluciones, oficios, correspondencia, acuerdos, contratos, convenios, archivos físicos y/o electrónicos de información recabada, estadísticas o bien, cualquier otro registro o información relacionada con el estudio mencionado a mi cargo, o en el cual participo como co-investigador/a, así como a no difundir, distribuir o comercializar con los datos personales contenidos en los sistemas de información, desarrollados en la ejecución del mismo.

Estando en conocimiento de que en caso de no dar cumplimiento se procederá acorde a las sanciones civiles, penales o administrativas que procedan de conformidad con lo dispuesto en la Ley Federal de Transparencia y Acceso a la Información Pública Gubernamental, la Ley Federal de Protección de Datos Personales en Posesión de los Particulares y el Código Penal del Distrito Federal, y sus correlativas en las entidades federativas, a la Ley Federal de Protección de Datos Personales en Posesión de los Particulares, y demás disposiciones aplicables en la materia.

Atentamente


Levy Guzmán Aranda
(Firma y nombre del Investigador/a)


Mauricio Enrique Gómez Del Toro
(Firma y nombre del Investigador/a)


Odilón Félix Quijano Castro
(Firma y nombre del Investigador/a)

CARTA COMPROMISO DE CONFIDENCIALIDAD DESEMPEÑANDO FUNCIONES COMO: Revisor(a) De Expedientes Clínicos/Otros)

Al Comité de Ética en Investigación.

Yo, LEVY GUZMÁN ARANDA, en mi carácter de REVISOR(A) DE EXPEDIENTES CLÍNICOS, entiendo y asumo que, de acuerdo al Art.16, del Reglamento de la Ley General de Salud en materia de Investigación para la Salud, **declaro y me comprometo, que en virtud de ser una revisión retrospectiva, la información de los pacientes será anonimizada y manejada de manera confidencial, no requiere el proceso del consentimiento informado.** Es mi obligación respetar la privacidad del individuo y mantener la confidencialidad de la información que se derive de mi participación en el estudio: RESULTADOS DE RECURRENCIA EN PACIENTES CON CÁNCER DE MAMA DUCTAL IN SITU EN EL HOSPITAL DE ONCOLOGÍA CMN SIGLO XXI DE ENERO 2010 A DICIEMBRE 2017 y cuyo(a) investigador(a) responsable es DR. MAURICIO ENRIQUE GÓMEZ DEL TORO y DR. ODILÓN FÉLIX QUIJANO CASTRO.

Asimismo, entiendo que este documento se deriva del cumplimiento del Art. 14 1 de la Ley Federal de Protección de Datos Personales en Posesión de los Particulares a la que está obligado todo(a) investigador(a).

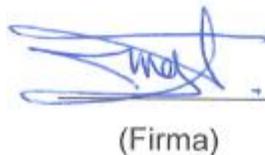
Por lo anterior, me comprometo a no comentar ni compartir información obtenida a través del estudio mencionado, con personas ajenas a la investigación, ya sea dentro o fuera del sitio de trabajo, con pleno conocimiento de que la violación a los artículos antes mencionados es una causal de despido de mis funciones.

Levy Guzmán Aranda
(Nombre)


(Firma)

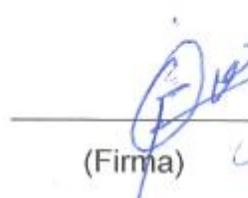
12 / Sep / 2019
(Fecha)

Mauricio Enrique Gómez Del Toro
(Nombre)


(Firma)

12 / Sep / 2019
(Fecha)

Odilón Félix Quijano Castro
(Nombre)


(Firma)

12 / Sep / 2019
(Fecha)

1 "El responsable velará por el cumplimiento de los principios de protección de datos personales establecidos por esta Ley, debiendo adoptar las medidas necesarias para su aplicación. Lo anterior aplicará aún y cuando estos datos fueren tratados por un tercero a solicitud del responsable. El responsable deberá tomar las medidas necesarias y suficientes para garantizar que el aviso de privacidad dado a conocer al titular, sea respetado en todo momento por él o por terceros con los que guarde alguna relación jurídica".

3. CONSENTIMIENTO INFORMADO



INSTITUTO MEXICANO DEL SEGURO SOCIAL
UNIDAD DE EDUCACIÓN, INVESTIGACIÓN
Y POLITICAS DE SALUD
COORDINACIÓN DE INVESTIGACIÓN EN SALUD

CARTA DE CONSENTIMIENTO INFORMADO
(ADULTOS)

CARTA DE CONSENTIMIENTO INFORMADO PARA PARTICIPACIÓN EN PROTOCOLOS DE INVESTIGACIÓN

Nombre del estudio: _____

Patrocinador externo (si aplica): _____

Lugar y fecha: _____

Número de registro: _____

Justificación y objetivos del estudio: _____

Procedimientos: _____

Posibles riesgos y molestias: _____

Posibles beneficios que recibirá al participar en el estudio: _____

Información sobre resultados y alternativas de tratamiento: _____

Participación o retiro: _____

Privacidad y confidencialidad: _____

En caso de colección de material biológico (si aplica):

<input type="checkbox"/>
<input type="checkbox"/>
<input type="checkbox"/>

No autoriza que se tome la muestra.

Si autorizo que se tome la muestra solo para este estudio.

Si autorizo que se tome la muestra para este estudio y estudios futuros.

Disponibilidad de tratamiento médico en derechohabientes (si aplica): _____

Beneficios al término del estudio: _____

En caso de dudas o aclaraciones relacionadas con el estudio podrá dirigirse a: _____

Investigador Responsable: _____

Colaboradores: _____

En caso de dudas o aclaraciones sobre sus derechos como participante podrá dirigirse a: Comisión de Ética de Investigación de la CNIC del IMSS: Avenida Cuauhtémoc 330 4° piso Bloque "B" de la Unidad de Congresos, Colonia Doctores. México, D.F., CP 06720. Teléfono (55) 56 27 69 00 extensión 21230, Correo electrónico: comision.etica@imss.gob.mx

Nombre y firma del sujeto

Nombre y firma de quien obtiene el consentimiento

Testigo 1

Testigo 2

Nombre, dirección, relación y firma

Nombre, dirección, relación y firma

4. ESTADIFICACIÓN TNM.

DEFINICIÓN TNM PARA CÁNCER DE MAMA AJCC 8ª ed., 2018	
TUMOR PRIMARIO	
TX	El tumor primario no puede ser evaluado
T0	No hay evidencia de tumor primario
Tis (DCIS)	Carcinoma ductal <i>in situ</i>
Tis (Paget)	Enfermedad de Paget del pezón
T1	≤20 mm
T1mi	Tumor ≤1 mm
T1a	Tumor >1 mm pero ≤5 mm
T1b	Tumor >5 mm pero ≤10 mm
T1c	Tumor >10 mm pero ≤20 mm
T2	Tumor >20 mm pero ≤50 mm
T3	Tumor >50 mm
T4a	Extensión a la pared torácica
T4b	Ulceración y/o nódulos macroscópicos satélites y/o edema de la piel
T4c	Ambos, T4a y T4b presentes
T4d	Carcinoma inflamatorio
GANGLIOS LINFÁTICOS REGIONALES	
cNx	No pueden ser evaluados ganglios linfáticos regionales
cN0	Sin metástasis a ganglios linfáticos regionales
cN1	Metástasis a ganglios linfáticos axilares ipsilaterales nivel I y II, móviles
cN2a	Metástasis a ganglios linfáticos axilares ipsilaterales nivel I y II, fijos
cN2b	Metástasis a ganglios linfáticos sólo en cadena mamaria interna ipsilateral en ausencia de metástasis a ganglios linfáticos axilares
cN3a	Metástasis a ganglios linfáticos infraclaviculares ipsilaterales
cN3b	Metástasis a ganglios linfáticos en cadena mamaria interna ipsilateral y a ganglios linfáticos axilares.
cN3c	Metástasis a ganglios linfáticos supraclaviculares ipsilaterales.
METÁSTASIS DISTANTES	
M0	Sin metástasis a distancia
M1	Metástasis a distancia

ESTADIFICACIÓN TNM PARA CÁNCER DE MAMA AJCC 8ª ed., 2018			
ESTADIO	T	N	M
0	Tis	N0	M0
IA	T1	N0	M0
IB	T0	M1mi	M0
	T1	M1mi	M0
IIA	T0	N1	M0
	T1	N1	M0
	T2	N0	M0
IIB	T2	N1	M0
	T3	N0	M0
IIIA	T0	N2	M0
	T1	N2	M0
	T2	N2	M0
	T3	N1	M0
	T3	N2	M0
IIIB	T4	N0	M0
	T4	N1	M0
	T4	N2	M0
IIIC	Cualquier T	N3	M0
IV	Cualquier T	Cualquier N	M1

***Sólo se anexa la estadificación por grupos anatómicos porque la etapa clínica del CDIS no se modifica por los factores pronóstico.