

UNIVERSIDAD AUTÓNOMA DE SAN LUIS POTOSÍ

FACULTAD DE MEDICINA

HOSPITAL CENTRAL DR IGNACIO MORONES PRIETO

TRABAJO DE INVESTIGACION PARA OBTENER EL DIPLOMA EN LA
ESPECIALIDAD DE GINECOLOGIA Y OBSTETRICIA

**SUPERVIVENCIA LIBRE DE ENFERMEDAD EN PACIENTES CON
DIAGNÓSTICO DE CÁNCER DE MAMA ATENDIDAS EN EL HOSPITAL
CENTRAL “DR. IGNACIO MORONES PRIETO”**

MED. CIR. NANCY LILIANA AGUILAR MÉNDEZ

DIRECTOR CLÍNICO
DR. WILLY TONATIUH ESCALANTE SILVA
GINECOLOGO ONCOLOGO

DIRECTOR METODOLÓGICO
M. EN C. MA. DEL PILAR FONSECA LEAL

UNIVERSIDAD AUTÓNOMA DE SAN LUIS POTOSÍ
FACULTAD DE MEDICINA
ESPECIALIDAD EN GINECOLOGIA Y OBSTETRICIA

SUPERVIVENCIA LIBRE DE ENFERMEDAD EN PACIENTES CON
DIAGNÓSTICO DE CÁNCER DE MAMA ATENDIDAS EN EL HOSPITAL
CENTRAL “DR. IGNACIO MORONES PRIETO”

PRESENTA
MED. CIR. NANCY LILIANA AGUILAR MÉNDEZ

Firmas

Asesor DR. WILLY TONATIUH ESCALANTE SILVA GINECOLOGO ONCOLOGO	
Co – asesores M. EN C. MA. DEL PILAR FONSECA LEAL	

Sinodales	
DR JOSE DE JESUS ZERMEÑO NAVA GINECOLOGO ONCOLOGO	
DR FRANCISCO ISRAEL GARCIA GUERRERO GINECOLOGO Y OSBTETRA	
DR. JESUS MARIO CANSECO LIMA GINECOLOGO ONCOLOGO	

<p>M. EN C. MA. DEL PILAR FONSECA LEAL JEFE DE INVESTIGACIÓN Y POSGRADO CLÍNICO DE LA FACULTAD DE MEDICINA</p>	
<p>DR. JOSÉ ALFREDO FERNÁNDEZ LARA COORDINADOR DE LA ESPECIALIDAD EN GINECOLOGÍA Y OBSTETRICIA.</p>	



RESUMEN

OBJETIVO

El objetivo general de este estudio es evaluar la supervivencia libre de enfermedad de las pacientes con diagnóstico de cáncer de mama atendidas en el Hospital central “Dr. Ignacio Morones Prieto”

MATERIAL Y METODOS

Expedientes completos de todas las pacientes tratadas en el Hospital central “Dr. Ignacio Morones Prieto” de enero de 2007 a noviembre de 2016. Incluye todo el universo de trabajo.

RESULTADOS

El universo de trabajo incluyó a 1111 pacientes, de las cuales se obtuvo 413 expedientes de pacientes que cumplieron con los criterios de inclusión, 96 (23.2%) presentaron recurrencia y 58 (14%) defunciones durante su vigilancia. Se analizaron las características generales del cáncer de mama primario en el total de nuestra muestra lo que incluye edad, tamaño del tumor, valoración clínica de la axila al momento del diagnóstico, tratamiento recibido en cada uno de los casos, el reporte histopatológico y posteriormente vigilancia y recurrencia en meses, con el fin de identificar los factores asociados a recurrencia en nuestra población y el periodo libre de enfermedad, con una diferencia estadísticamente significativa. ($p=0.001$).

CONCLUSIONES

El presente estudio demostró que los principales factores asociados a la recurrencia del cáncer de mama en nuestra institución fueron la ausencia de los receptores de progesterona, la presencia de ganglios positivos (3 o más ganglios como factor de riesgo) por histología, el tamaño tumoral y la permeación linfática.



DEDICATORIAS

Este etapa de formación en mi vida y este trabajo que simboliza su conclusión están dedicados especialmente a ti mi Rodolfito, eres sin duda alguna lo mejor que me ha pasado, mi motivación para salir adelante. Tu llegada a mi vida se ha acompañado de grandes enseñanzas. No ha sido un camino fácil, ha requerido de muchos sacrificios por parte de ambos, nos ha costado muchas ausencias y más de un momento especial no compartido juntos. Debo decirte mi niño que el hacer esto fue también para demostrarte que a pesar de lo difícil que puede parecer el camino se puede llegar a la meta, que debes luchar por lo que quieres, porque las cosas que valen la pena no siempre serán fáciles, sin embargo con el apoyo de una familia tan hermosa como es la nuestra, amigos, compañeros y maestros que más de una ocasión nos tendieron la mano para brindarnos su apoyo se puede salir adelante.

A Saúl mi esposo, por tu apoyo, paciencia, comprensión, por tu gran amor. A mis padres Ma. Antonia y Salvador gracias a ustedes estoy aquí, me faltan las palabras para agradecer por todo lo que hacen, son mi gran fortaleza y dos grandes pilares que han formado esta hermosa familia. A mis hermanos Salva y Lore mis compañeros de aventuras, siempre respaldándome y ayudándome a salir adelante. A mi abuela Antonia García siempre presente, una luchadora incansable y gran ejemplo de mujer.

A mis compañeros y amigos residentes del Hospital Central, por su trabajo en equipo, respaldo, enseñanzas, por esas guardias y servicios que sin duda fueron más amenas con su presencia.



AGRADECIMIENTOS

Agradezco al departamento de Ginecología y Obstetricia del Hospital Central por estos cuatro años, gracias a mis maestros por todas sus enseñanzas, por su paciencia, por nunca rendirse y creer en nosotros.

Agradezco y reconozco la labor del servicio de Oncología Ginecológica, al Dr. Escalante y al Dr. Zermeño por su compromiso, trabajo y dedicación. Gracias por todas las enseñanzas, las increíbles horas de quirófano y la calidad humana que siempre nos demostraron.

A mis asesores Dra. Pilar Fonseca y Dr. Escalante por su tiempo, apoyo y orientación.



ÍNDICE

ANTECEDENTES.	1
JUSTIFICACIÓN.	9
OBJETIVOS.	10
SUJETOS Y MÉTODOS.	11
ANÁLISIS ESTADÍSTICO.	15
ÉTICA.	16
RESULTADOS.	17
DISCUSIÓN.	30
LIMITACIONES Y/O NUEVAS PERSPECTIVAS DE INVESTIGACIÓN.	33
CONCLUSIONES.	34
REFERENCIAS.	35



ÍNDICE DE CUADROS

Tabla 1 Cáncer de mama de acuerdo a etapa clínica en Hospital Central

Tabla 2. Estado de procedencia de la población en estudio

Tabla 3. Distribución de la población de acuerdo a grupo de edad en diagnóstico y recurrencia.

Tabla 4 Periodo libre de enfermedad y defunciones

Tabla 5 Etapa clínica en pacientes con y sin recurrencia

Tabla 6 Etapa clínica en recurrencia con clasificación TNM

Tabla 7 Tratamiento quirúrgico y sistémico

Tabla 8 Etapa clínica y tratamiento quirúrgico en recurrencia

Tabla 9 Características Histopatológicas

Tabla 10 Permeación linfática y ganglios

Tabla 11 Tamaño tumoral

Tabla 12 Variables estadísticamente significativas asociadas a recurrencia



ANTECEDENTES.

El cáncer de mama es la primera causa de muerte por neoplasia en la mujer en el ámbito mundial con cerca de 500 mil decesos cada año, de las cuales el 70% ocurre en países en desarrollo. El riesgo de padecer esta enfermedad es superior en las mujeres de países con nivel socioeconómico alto, pero el riesgo de morir por ella es mayor entre las mujeres que habitan países pobres, debido a un menor acceso a los servicios de salud para la detección temprana, tratamiento y control.¹

La menarca temprana y la menopausia tardía, los ciclos menstruales de corta duración, la nuliparidad y edad tardía de la primera gestación, la ausencia de embarazos y lactancia, una dieta hipercalórica con grasas saturadas y obesidad, así como la administración de terapia de restitución hormonal y anticonceptivos orales se asocian a una mayor probabilidad de adquirir mutaciones durante los fenómenos proliferativos inducidos por sustancias endógenas y exógenas con actividad estrogénica o de expresar mutaciones carcinógenas adquiridas con anterioridad. La predisposición hereditaria al cáncer de mama desempeña un papel importante en 5 a 10% de todos los cánceres de mama. Los más relevantes son las mutaciones en los genes BRCA-1 y BRCA-2².

Epidemiología

En cuanto a la magnitud actual del cáncer de mama en México, a partir de 2006 éste ocupa el primer lugar de mortalidad por tumor maligno en las mujeres mayores de 25 años, desplazando de esa posición al cáncer cervicouterino. En el año 2010 la tasa estandarizada de mortalidad fue de 18.7 por 100 mil mujeres de 25 y más años, lo que representa un incremento del 49.5% en las últimas 2 décadas. El análisis de la mortalidad por área geográfica muestra diferencias notorias por entidad federativa, con las tasas más altas en los estados del centro y norte. Seis estados concentraron la mitad de las muertes por cáncer de mama en 2010: Distrito Federal (13.4%), Estado de México (12.4%), Jalisco (8.2%), Veracruz (6.4%), Nuevo León (6%) y Guanajuato (3.8%). En el periodo de 1990 a

2010, la tasa de mortalidad por cáncer de mama aumentó en todos los estados, principalmente en Chihuahua, Coahuila y Guerrero (en este último la tasa de mortalidad incrementó de 1.8 en 1980 a 11.1 en 2009), con aumentos de más de 200%; en contraste, aquellos con menor elevación fueron Aguascalientes, Durango y Baja California (este último tenía 20.2 en 1980 y para 2009 la tasa registrada fue de 26.7, por lo que se mantiene con la tasa más alta del país).

En el último informe del RHNM, en 2011 se informaron 13,648 nuevos casos y se reportaron 5142 muertes por cáncer de mama en México. El porcentaje promedio de diagnósticos, de acuerdo con la etapa clínica, indico que el 45% del total se diagnosticaron en estadios III y IV.

En México, el cáncer de mama se diagnostica en promedio a los 53 años de edad, lo que representa casi una década menor en comparación con los Estados Unidos de América (EUA), Canadá y algunos países de Europa, en donde el promedio está alrededor de los 60 años.⁶ Hasta 11% de las mujeres mexicanas diagnosticadas con cáncer de mama son menores de 40 años, lo cual representa una proporción significativamente mayor que en países desarrollados. El cáncer de mama es la principal causa de muerte relacionada con cáncer en mujeres de 45 años o menores y la tasa de supervivencia para este grupo es más baja comparada con su contraparte de mayor edad. ¹

Factores de Riesgo

Los factores de riesgo para el desarrollo del cáncer de mama son los siguientes:

A) Biológicos:

- Sexo femenino.
- Envejecimiento: A mayor edad mayor riesgo.
- Antecedente personal o familiar de cáncer de mama en madre, hijas o hermanas.

- Antecedentes de hallazgos de hiperplasia ductal atípica, imagen radial o estrellada, así como carcinoma lobulillar *in situ* por biopsia.
- Vida menstrual mayor a 40 años (menarca antes de los 12 años y menopausia después de los 52 años).
- Densidad mamaria.
- Ser portador de los genes *BRCA1* o *BRCA2*.

B) Iatrógenos o ambientales:

- Exposición a radiaciones ionizantes, principalmente al tórax.

C) Factores de riesgo relacionados con los antecedentes reproductivos:

- Nuligesta.
- Primer embarazo a término después de los 30 años de edad.
- Terapia hormonal en la perimenopausia o posmenopausia por más de 5 años.

D) Factores de riesgo relacionados con estilo de vida:

- Alimentación rica en carbohidratos y baja en fibra.
- Dieta rica en grasas tanto animales como ácidos grasos trans.
- Obesidad, principalmente en la posmenopausia.
- Sedentarismo.
- Consumo de alcohol mayor a 15 g/día.
- Tabaquismo. 2

Factores pronósticos

Se define **factor pronóstico** aquella medida realizada en el momento del diagnóstico o cirugía que se asocia con un resultado como Sobrevida Global o Supervivencia libre de progresión en ausencia de tratamiento sistémico adyuvante. Un **factor predictivo** es una medida que predice respuesta, o ausencia de ésta, a un tratamiento específico.¹

En la práctica, algunos factores son pronósticos y predictivos. En la actualidad, existe suficiente evidencia científica para afirmar que la presencia de recurrencia en cáncer es un predictor de mortalidad, ya que se relaciona directamente con la aparición posterior de metástasis a distancia.

La mayoría de los trabajos publicados identifican como factores predictores de recurrencia: la edad en el momento del diagnóstico, tamaño tumoral, componente intraductal extenso, invasión linfovascular, el estado de los márgenes y un alto grado histológico (II, III).²

Edad al diagnóstico

Se ha evidenciado que las pacientes diagnosticadas de cáncer de mama < 35 años tienen mayor riesgo de recurrencia local si han sido operadas de forma conservadora que aquellas en las que se ha practicado mastectomía, con una tasa de recurrencias a 10 años en las primeras del 35% frente a un 7% en las segundas. Los tumores en estas pacientes se asociaron a características de peor pronóstico como mayor tasa de grado histológico III, permeación linfovascular y negatividad de los receptores hormonales.²²

Márgenes quirúrgicos

El margen quirúrgico se ha definido como la distancia entre las células tumorales y el borde marcado con tinta de la pieza extirpada. Un margen positivo se considera como marcador de la cuantía de carcinoma residual en el resto de la mama. La afección microscópica del mismo por células tumorales se asocia a un aumento de recurrencia y disminución en la sobrevida global. Los márgenes libres serán cuando la lesión no contacta con la tinta china. ²³

Tamaño Tumoral

Este factor es mencionado en la literatura como un factor de riesgo asociado a la recurrencia local, en la cirugía conservadora de manera que los tumores con un tamaño de 2 a 5cm tiene mayor probabilidad de recurrir en comparación con los tumores menores de 2cm, 18% vs 5% a 8 años.²⁴

Permeación linfovascular

Diferentes estudios han confirmado la permeación linfovascular como factor predisponente a recurrencias. Un análisis multivariado mostró factores de riesgo como la edad, la presencia de permeación linfovascular y los márgenes quirúrgicos resultaron estadísticamente significativos en cuanto a la posibilidad de recurrencias posteriores. ²⁵

Tratamiento quirúrgico y sistémico

La cirugía conservadora seguida de radioterapia adyuvante o la mastectomía radical modificada son igualmente efectivas en el tratamiento del cáncer de mama. El tratamiento quirúrgico incluye la resección de todo el tejido invasivo con márgenes amplios. En varios ensayos clínicos con seguimiento a 20 años se ha demostrado que la cirugía conservadora de mama combinada con radioterapia, en comparación con la mastectomía, ofrece los mismos porcentajes de supervivencia global.⁷



El tratamiento primario del tumor es quirúrgico. La decisión terapéutica depende del control de la enfermedad, que puede alcanzarse con mastectomía o radioterapia. La cirugía conservadora está contraindicada en los casos de dos o más tumores primarios en áreas diferentes de la mama, cuando se comprueban microcalcificaciones difusas y cuando se cuenta con antecedentes de radioterapia previa, persistencia de márgenes quirúrgicos positivos después de resección (más de dos), embarazo y ante una enfermedad activa del tejido conectivo, en particular esclerodermia o lupus eritematoso generalizado. En estos casos, la realización de la mastectomía es imprescindible. Las contraindicaciones relativas para realizar un procedimiento conservador son mamas pequeñas con tumor grande. El resultado cosmético puede ser insatisfactorio en casos de tumor primario subareolar, ganglios clínicamente positivos y edades extremas

El cáncer de mama localmente avanzado incluye numerosas presentaciones: tumores T3, T4, N2/N3, así como cáncer inflamatorio¹.

El cáncer de mama localmente avanzado supone aproximadamente un 15% de las pacientes intervenidas con cáncer de mama. El mejor conocimiento de la biología del cáncer de mama, así como los avances farmacológicos y en radioterapia conseguidos en los últimos años ha permitido cambiar el tratamiento terapéutico de este tipo de tumores².

Las complicaciones postoperatorias en las pacientes cáncer de mama localmente avanzado especialmente las relacionadas con la herida quirúrgica y a las secuelas de la cirugía son significativamente menos frecuentes en aquellos sometidos a una cirugía menos agresiva. Los resultados obtenidos en series con pacientes con cáncer de mama tratados con cirugía y/o radioterapia confirman la dificultad de controlar la enfermedad a nivel sistémico con un tratamiento exclusivamente local.

Actualmente el manejo de estas pacientes es multidisciplinario, puede integrar quimioterapia (neoadyuvante o adyuvante), hormonoterapia, anticuerpos



monoclonales, radioterapia y tratamiento quirúrgico. El objetivo es doble: en primer lugar, mejorar el control sistémico de la enfermedad con tratamiento farmacológico, y así aumentar la supervivencia, y, en segundo lugar, conseguir el control local mediante cirugía y/o radioterapia. La quimioterapia neoadyuvante, posibilita la cirugía de tumores que, inicialmente por su extensión local, se consideraban inoperables y, en otros, aumenta la probabilidad de cirugía conservadora.

La quimioterapia neoadyuvante fue introducida en 1970 y es ahora que se establecen los efectos favorables para el tratamiento del cáncer de mama localmente avanzado⁴. Se ha demostrado que la quimioterapia neoadyuvante produce respuestas clínicas parciales (Reducción del tumor > 50 %) en el 70 % al 80 % de los casos y respuestas clínicas completas en el 15 % al 20 % de pacientes con estadios IIIA y IIIB⁵. La cirugía conservadora en el cáncer de mama temprano, ha sido extendida progresivamente a las pacientes con tumores T2 grandes o con una relación mama-tumor inadecuada, previa utilización de quimioterapia neoadyuvante y posteriormente, se ha extendido al cáncer de mama localmente avanzado; en aquellas pacientes que recibieron quimioterapia primaria con respuesta adecuada. ²⁶

La quimioterapia neoadyuvante presenta beneficios no sólo en aumentar la tasa de supervivencia, sino que también, puede incrementar la proporción de pacientes que pueden ser tratados con cirugía preservadora; numerosos estudios aleatorios y no aleatorios han demostrado convincentemente que la quimioterapia primaria puede hacer que, aquellas pacientes con indicación de mastectomías se les pueda realizar cirugía conservadora con un buen control locorregional.²⁶

La valoración inicial cuidadosa de las pacientes a través del estudio del tumor primario y el estado ganglionar, por medio del examen físico e imagenológico son críticos a la hora de decidir realizar cirugía conservadora en el cáncer de mama localmente avanzado, así como, la respuesta a la quimioterapia neoadyuvante²⁶. La respuesta clínica y patológica del tumor primario a la neoadyuvancia parece ser un



marcador sustituto a la respuesta de micrometástasis ocultas y de la evolución de la paciente.

El pronóstico de la quimioterapia se basa en los hallazgos de la cirugía. La respuesta patológica completa confiere grandes beneficios: en términos de supervivencia, hay un incremento de 5 a 9 años; en términos de seguimiento, de 85 y 75%, respectivamente.

Aproximadamente un 15 % a 20 % de las pacientes con el diagnóstico de cáncer de mama localmente avanzado, que reciben quimioterapia neoadyuvante, pueden ser sometidas a cirugía conservadora de la mama²⁶.



JUSTIFICACIÓN.

En Hospital Central a partir del 2007 se introdujo la cobertura de Gastos Catastróficos a las pacientes con Cáncer de Mama, por este medio se daba cobertura total de estudios de laboratorio, gabinete, tratamiento quirúrgico, tratamiento sistémico, Radioterapia para que la población pudiera tener acceso y oportunidad a un tratamiento completo de su enfermedad. En base a lo anterior podremos

Es a partir de esta fecha que la posibilidad de un tratamiento completa se hace accesible a toda la población. Inicialmente esta patología era atendida por el servicio de Oncología Quirúrgica y Ginecológica por lo que se observa poco control en años previos con respecto al expediente clínico.

Ahora con la participación de Seguro Popular y la mayor inclusión del Servicio de Ginecología Oncológica ha mejorado la calidad y control de expedientes, ya que disminuye a dos los médicos que participan en el tratamiento y se exige constante vigilancia de seguro popular para justificar el tratamiento sistémico proporcionado de manera gratuita, tener control de dosis y seguimiento .



OBJETIVOS.

El objetivo general de este estudio es evaluar la supervivencia libre de enfermedad de las pacientes con diagnóstico de cáncer de mama atendidas en el Hospital central “Dr. Ignacio Morones Prieto”

Evaluar el periodo libre de enfermedad en las pacientes con cáncer de mama atendidas en Hospital Central.

De manera específica y por medio de la información obtenida podremos valorar de manera secundaria cuales son los factores pronósticos tales como la edad de presentación, histología, Inmunohistoquímica, etapa clínica al momento del diagnóstico, tratamiento quirúrgico realizado y tratamiento sistémico se asocian a la recurrencia.



SUJETOS Y MÉTODOS.

DISEÑO

Se trata de un estudio cohorte, observacional, retrospectivo y analítico.

Lugar de realización

HOSPITAL CENTRAL DR IGNACIO MORONES PRIETO.
DEPARTAMENTO DE GINECOLOGÍA Y OBSTETRICIA.

DURACIÓN: Junio 2015 a Noviembre de 2016

UNIVERSO, UNIDADES DE OBSERVACION, METODOS DE MUESTREO, Y TAMAÑO DE LA MUESTRA.

Expedientes completos de todas las pacientes tratadas en el Hospital central “Dr. Ignacio Morones Prieto” de enero de 2007 a noviembre de 2016. Incluye todo el universo de trabajo

CRITERIOS DE SELECCIÓN:

- Inclusión
 1. Pacientes con diagnóstico confirmado por biopsia de cáncer de mama
 2. Que hayan recibido tratamiento quirúrgico y sistémico completo.
 3. Expediente con información completa.

- Exclusión

- 1.- No continuar seguimiento
- 2.- Etapa clínica IV

VARIABLES EN EL ESTUDIO

- Variable Dependiente

Recurrencia (Si/No): La recurrencia es el regreso del cáncer al mismo sitio del tumor original o a otro lugar del organismo.

Cuadro de Variables:

Variable	Definición operacional	Valores posibles	Unidades	Tipo de variable
Recurrencia	La recurrencia es el regreso del cáncer al mismo sitio del tumor original o a otro lugar del organismo, después de haber sido considerado en remisión.	Si/No		Dicotómica
Periodo libre de enfermedad	Tiempo transcurrido entre el tratamiento sistémico/quirúrgico y el diagnóstico de recurrencia o defunción del paciente por otra causa	Cuantitativa número de meses reportados	Meses	Continua
Estado actual de salud	Paciente vivo o finado.	Vivo/finado		Dicotómica

Edad al momento del diagnostico	Años transcurrido a partir del nacimiento de un individuo	Cuantitativa número de años y meses reportados	Años, meses	Continua
Histología	Estudio de todo tipo de muestras de tejidos que pueden obtenerse en cualquier parte del cuerpo humano	Tipo histológico		Ordinal
Etapas Clínicas	Método para describir una lesión o enfermedad al momento del diagnóstico en base al tamaño tumoral, ganglios linfáticos y evidencia de metástasis	Sistema TNM	I – IV A,B,C.	Ordinal
Tratamiento quirúrgico	El tratamiento quirúrgico en el cáncer de mama es individualizado de acuerdo a su etapa clínica, edad, histología, comorbilidades y/o respuesta a tratamiento sistémico	Cirugía realizada		Ordinal
Tratamiento sistémico	El tratamiento sistémico en el cáncer de mama es individualizado de	Tratamiento sistémico		Ordinal

	acuerdo a su etapa clínica, histología, inmunohistoquímica, edad, comorbilidades y/o respuesta a tratamiento quirúrgico			
Radioterapia	La radioterapia es un tratamiento que usa rayos o partículas de alta energía para eliminar las células del cáncer.	Si/No		Dicotómica

CÁLCULO DEL TAMAÑO DE LA MUESTRA.

Todo el universo de trabajo que cumpla con los criterios de inclusión



ANÁLISIS ESTADÍSTICO.

Para el análisis estadístico se utilizó el paquete Rcmdr versión 2.1-4, del software R versión 3.1.2 con un nivel de confianza al 95%. Se evaluará la normalidad de la distribución de las variables continuas con la prueba de Shapiro Wilk, Las variables continuas se reportan como promedio (mediana) [Q1,Q3] (min – max), las discretas como frecuencias (%). Se realizará un análisis supervivencia utilizando el método de Kaplan-Meyer para el objetivo primario. Para el objetivo secundario se realizará un análisis de regresión logística.



ÉTICA.

Posterior a revisar la Declaración de Helsinki y la Ley general de Salud se ha concluido que no existe riesgo alguno para las pacientes debido a que será una recolección de datos sobre los tratamientos ya establecidos y el resultado. Se seguirán las recomendaciones sugeridas en los documentos antes mencionados y los datos personales de las pacientes no serán revelados ya que solo recabaremos las variables ya establecidos. No se violara el derecho de privacidad y confidencialidad de las pacientes.

Están establecidos en los lineamientos y principios generales que el reglamento de la ley general de salud en materia de investigación para la salud se refiere dando cumplimiento al artículo 100 (fracciones I, II, III, IV, V, VII) del título quinto correspondiente a las bases para la investigación en seres humanos. De acuerdo a este título, el presente trabajo de investigación se consideró de riesgo mínimo. De la misma forma se apega a los lineamientos de la declaración de Helsinki, en la cual se garantiza la beneficencia, respeto a las personas, respeto a la veracidad así como respeto a la individualidad de los participantes de la investigación.

Aprobado por el comité de ética e investigación del Hospital Central Dr. Ignacio Morones Prieto el día 30 de Junio de 2016. Número de registro 49-16.

RESULTADOS.

Durante el periodo de estudio con apoyo del servicio de bioestadística y archivo clínico se encontró registro de un total de 1111 pacientes, de los cuales se reportaron 190 recurrencias y 221 defunciones, en base a la disponibilidad de la información y cumpliendo los criterios de inclusión se ingresó para análisis la información de 413 expedientes. En la tabla 1 gráfica 1 se observan las características generales en cuanto a la presentación por etapa clínica del cáncer de mama y su comportamiento durante el periodo de estudio.

Gráfica 1 Cáncer de mama en Hospital Central periodo 2007-2016

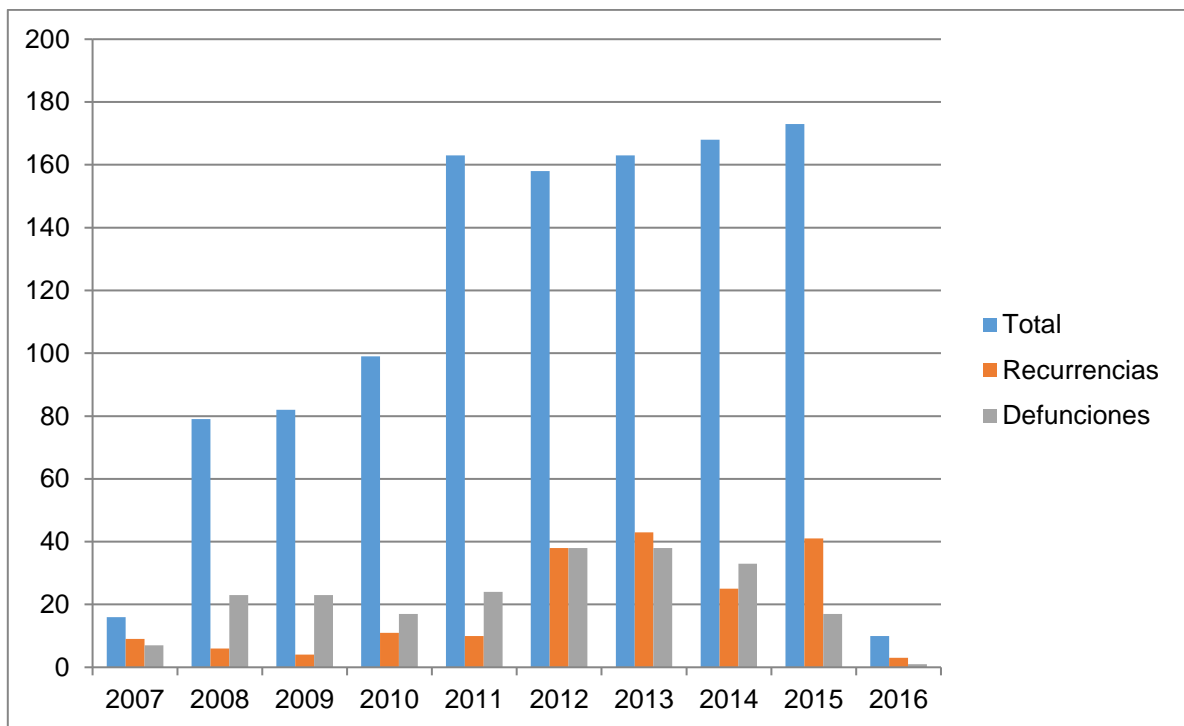


Tabla 1 Cáncer de mama de acuerdo a etapa clínica en Hospital Central

ETAPA CLINICA	NUMERO DE CASOS	%
0	11	1
I	89	8
II	445	40
IIA	229	20.6
IIB	216	19.4
III	487	43.8
IIIA	290	26.3
IIIB	124	11
IIIC	73	6.5
IV	79	7.2
TOTAL	1111	100%

De la población analizada solo 5 pacientes (1.2%) eran procedentes de otros estados, el resto eran procedentes del interior del estado principalmente los municipios de San Luis Potosí 142 (34.3%), Soledad de Graciano Sánchez 50 (12.1%), Ciudad Valles 25 (6%), Río Verde 22 (5.3%), Mexquitic de Carmona 11 (2.6%), a continuación presento la distribución de acuerdo al estado de procedencia (Tabla 2)

Tabla 2. Estado de procedencia de la población en estudio

Estado de Procedencia	n = 413
Guanajuato	2 (0.48)
HGO	1 (0.24)
S.L.P.	408 (98.79)
Tamaulipas	1 (0.24)
Zacatecas	1 (0.24)

De las 413 pacientes identificadas, 96 (23.2%) presentaron recurrencia y 58 (14%) defunciones durante su vigilancia. Se analizaron las características generales del cáncer de mama primario en el total de nuestra muestra lo que incluye edad, tamaño del tumor, valoración clínica de la axila al momento del diagnóstico, tratamiento recibido en cada uno de los casos, el reporte histopatológico y posteriormente vigilancia y recurrencia en meses, con el fin de identificar los factores asociados a recurrencia en nuestra población y el periodo libre de enfermedad.

Edad. Encontramos que la edad promedio al momento del diagnóstico fue de 53.3 ± 12.7 años para nuestra población, el rango de edad se presentó entre los 25 y 89 años. De las 96 pacientes con recurrencia la edad promedio fue 51.7 ± 13.7 años, por lo cual no fue estadísticamente significativo como factor de riesgo en la población estudiada. Esto puede observarse en la tabla 3 en donde se observa que del total de la población 116 pacientes (28%) de la población estudiada se diagnosticó entre los 50 y 59 años, seguida del grupo de 40 y 49 años con 115 pacientes (27.8%), solo 6 pacientes (1.4%) menores de 30 años; en el grupo de recurrencias 29 pacientes (30.2%) se encontraron en el grupo de 40 a 49 años, seguido del grupo de 50 a 59 con 26 pacientes (27%).

Tabla 3. Distribución de la población de acuerdo a grupo de edad en diagnóstico y recurrencia.

Variable	S/RECURRENCIA n = 317 (%)	RECURRENCIA n = 96 (%)	p
Edad al momento del diagnóstico	53.7 ± 12.3 (25 – 89)	51.7 ± 13.7 (29 – 84)	NS

Edad	n= 413	%	Recurrencias (n=96)	%
< 30 años	6	1.4	2	2
30 a 39 años	51	12.3	15	15.6
40 a 49 años	115	27.8	29	30.2
50 a 59 años	116	28	26	27
60 a 69 años	74	17.9	12	12.5
70 a 79 años	39	9.4	8	8.6
80 a 89 años	12	2.9	4	4.1

Periodo libre de enfermedad, vigilancia y defunción. El periodo de vigilancia promedio para el total de las pacientes fue de 41 meses [27, 55] (4 – 223). En base a esto el periodo libre de enfermedad se estableció a 40 meses en las pacientes que no presentaron recurrencia y de 27.5 meses en aquellas con recurrencia, como se observa en la tabla 4. De los 96 casos con recurrencia se reportó defunción en 47 pacientes (48.9%), con una media de vigilancia posterior la recurrencia de 7.5 meses.

Tabla 4 Periodo libre de enfermedad y defunciones

Variable	S/RECURRENCIA n = 317 (%)	RECURRENCIA n = 96 (%)	P
Periodo libre de enfermedad	40 [23, 54] (4 – 83)	27.5 [17.5, 42.25] (6 – 211)	0.001
Defunción	11 (3.5)	47 (49)	< 0.001

Estadio clínico Con respecto al estadio clínico al momento del diagnóstico de la población en estudio se encontraron 149 pacientes (36%) se diagnosticaron en etapa clínica IIA, seguidas del 124 pacientes (30%) en etapa clínica IIIA. El principal grupo afectado en las recurrencias se diagnosticó como IIIA 41 (42.7%), lo que indica el mayor porcentaje de recurrencias en etapas clínicas localmente avanzadas al momento del diagnóstico. En las pacientes que se mantuvieron libres de enfermedad al momento del diagnóstico encontramos en primer lugar a la etapa clínica IIA 125(39.4%). En base a lo anterior, podemos decir que la etapa clínica al momento de la presentación es un factor asociado a recurrencia. En la Tabla 5 se observa la relación de acuerdo a la etapa clínica en las pacientes con y sin recurrencia, en la tabla 6 con respecto a las recurrencias en el sistema TNM podemos observar con respecto al tamaño tumoral que el 51% se presentó de 20 a 49mm y el 42.7% mayor a 50mm; 56(58.3%) al momento del diagnóstico tuvieron por clínica ganglios positivos.

Tabla 5 Etapa clínica en pacientes con y sin recurrencia

Variable	n=413	S/RECURRENCIA n = 317 (%)	RECURRENCIA n = 96 (%)	p
Etapa Clínica				
0	7 (1.7)	7 (2.2)	0 (0)	
I	41 (9.9)	38 (12)	3 (3.1)	<
IIA	149 (36.1)	125 (39.4)	24 (25)	0.001
IIB	92 (22.3)	64 (20.2)	28 (29.2)	
IIIA	124 (30)	83 (26.2)	41 (42.7)	

Tabla 6 Etapa clínica en recurrencia con clasificación TNM

Características	N=96	%
Etapa clínica		
- I	3	3.1
- IIA	24	25
- IIB	28	29.1
- IIIA	41	42.7
pT (Clasificación TNM)		
- T1	6	6.3
- T2	49	51
- T3	41	42.7
pN (Clasificación TNM)		
- N0	40	41.6
- N1	33	34.3
- N2	23	23.9

Tratamiento quirúrgico y sistémico. Los tratamientos sistémicos y procedimientos quirúrgicos realizados en la población son individualizados. Se observó que en las pacientes con recurrencia a 23 de ellas se les realizó cirugía conservadora (23.9%) y 73 pacientes (76.1%) mastectomía radical modificada. Se observó que 65 pacientes (20.5%) sin recurrencia recibieron tratamiento neoadyuvante en comparación con 34 pacientes (35.4%) con recurrencia, siendo la principal indicación encontrada el tamaño tumoral para su aplicación. De las 23 pacientes con recurrencia 10(43.4%) recibió

tratamiento neoadyuvante y 13 (56.6%) tratamiento adyuvante; en los casos de neoadyuvancia 3 de ellos EC IIB y 7 EC IIIA. En la tabla 6 se observan las

pacientes con y sin recurrencia y su tratamiento quirúrgico y sistémico y en la tabla 8 la etapa clínica y tratamiento quirúrgico en las pacientes con recurrencia. De acuerdo a su etapa clínica en la cirugía conservadora con recurrencia EC 0 0(0%) EC I 1(4.3%), EC IIA 6(26%), EC IIB 5(21.7%), EC IIIA 11(48%).

Tabla 7 Tratamiento quirúrgico y sistémico

Variable	S/RECURRENCIA n = 317 (%)	RECURRENCIA n = 96 (%)	P
Tratamiento quirúrgico			
Cirugía			
Conservadora	98 (31)	23 (24)	0.2
Mastectomía Radical	219 (69)	73 (76)	
Modificada			
Quimio Neo	65 (20.5)	34 (35.4)	0.002
Quimio Ad	208 (65.6)	57 (59.4)	NS
Terapia Hormonal	218 (69)	60 (62.5)	NS
Radioterapia	303 (95.6)	93 (97)	NS

Tabla 8 Etapa clínica y tratamiento quirúrgico en recurrencia

Variable	Cirugía conservadora n = 23 (%)	Mastectomía Radical Modificada n = 73 (%)
Etapa Clínica		
0	0 (0)	0 (0)
I	1 (4.3)	2 (2.7)
IIA	6 (26)	19 (26)
IIB	5 (21.7)	23 (31.5)
IIIA	11 (48)	29 (39.8)

Características Histopatológicas La población con recurrencia presentó la histología ductal en 49 casos (51%), 27 casos lobulillar (28%) y 20 casos Mixto

(21%). No se observó diferencia significativa con relación a las pacientes que no presentaron recurrencias con respecto al tipo de histología. El grado histológico más frecuentemente descrito entre las pacientes en recurrencia fue el 2 (52.0%), seguido del 3 (29.1%) y por último, el grado 1 (18.3%) de los casos, sin embargo estas características se presentó de manera similar en las pacientes sin recurrencia.

Por lo que este factor histológico es se encontró asociado a las pacientes con recurrencia. El 25%(24n) de la paciente con recurrencia tenían expresión positiva de Her2 y 29.1% (28n) pacientes no presentaron receptores hormonales en inmunohistoquímica. Los receptores hormonales en conjunto con la expresión de Her 2 crean subtipos moleculares que servirán como factores pronósticos de respuesta a tratamiento. No se observó diferencia significativa entre los subtipos Luminal A, Luminal B y Basal Like, siendo estos últimos asociados con pobre respuesta a tratamiento (quimiorresistentes) y alto grado histológico.

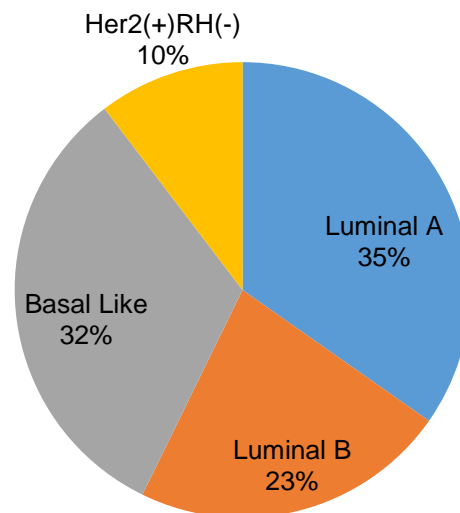
Se observó que hasta el 34.4%(10n) de las pacientes con alto grado histológico (Grado III) se asociaban con ausencia de Her2 y de receptores hormonales en la inmunohistoquímica (basal like). Estos factores asociados a la respuesta a tratamiento no demostraron valor estadístico. En la tabla 9 se observan los resultados histopatológicos en las pacientes con y si recurrencia.

Tabla 9 Características Histopatológicas

VARIABLE	S/RECURRENCIA n =317	RECURRENCIA n = 96 (%)	P
-----------------	---------------------------------	-----------------------------------	----------

Grado histológico			NS
1	60 (19)	17 (18)	
2	169 (53)	50 (52)	
3	88 (28)	29 (30)	
Receptor Estrógeno	200 (63)	54 (56)	0.22
Receptor progesterona	177 (56)	43 (45)	0.06
Her2	92 (29)	24 (25)	NS
Histología			NS
DUCTAL	181 (57)	49 (51)	
LOBULILLAR	85 (27)	27 (28)	
MIXTO	51 (16)	20 (21)	
Subtipo Molecular			NS
Luminal A	162 (51.1)	44 (45.8)	
Luminal B	62 (19.6)	15 (15.6)	
Basal Like	63 (19.9)	28 (29.2)	
Her 2(+)	30 (9.5)	9 (9.4)	

Subtipos moleculares en pacientes con recurrencia



Grafica 2 Subtipo molecular asociado a recurrencia

Permeación linfática y ganglios positivos. Se demostró invasión ganglionar en 54 (58%) pacientes y se reportó permeación linfática en el 52% de la recurrencias (n50). Estos datos comparados con la población sin recurrencia fueron

estadísticamente significativos, ya que solo el 29%(92) de la población sin recurrencia presento permeación linfática con una menor número de pacientes con axila positiva. Encontrando mayor riesgo de recurrencia con la presencia de tres ganglios positivos. Tabla 10

Tabla 10 Permeación linfática y ganglios

Variable	S/RECURRENCIA n = 317 (%)	RECURRENCIA n = 96 (%)	P
Permeación linfática	92 (29)	50 (52.1)	< 0.001
Ganglios positivos	0 [0, 2] (0 – 23)	3 [0, 6] (0 – 28)	< 0.001
Ganglios negativos	12 [6, 16] (0 – 35)	13.5 [9, 17.25] (0 – 34)	0.09

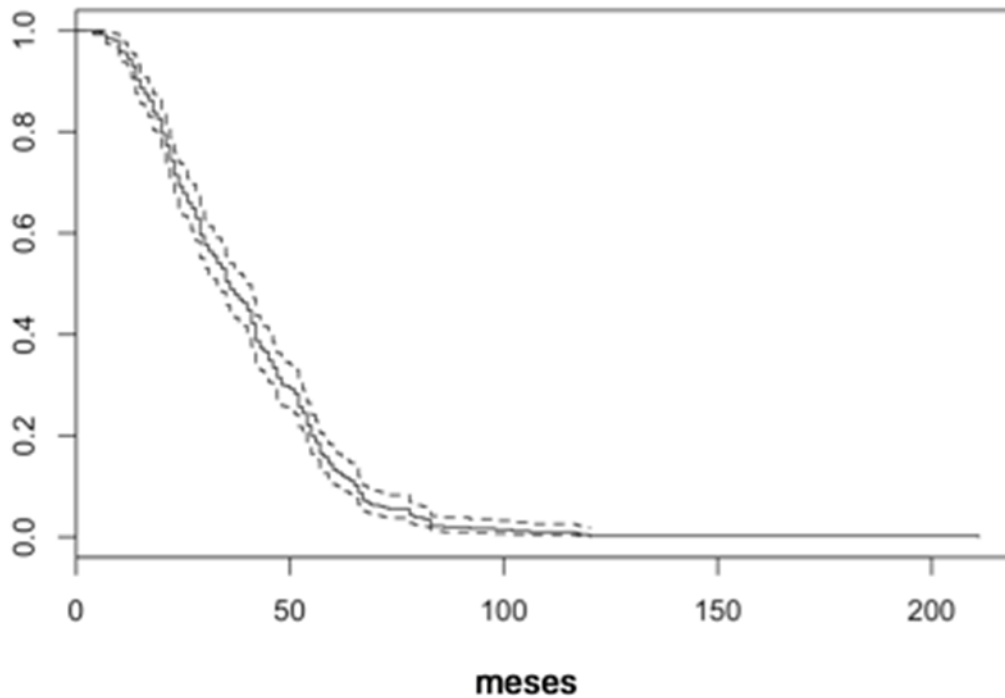
Tamaño tumoral. De acuerdo a los resultados un tamaño tumoral mayor a35 mm correlaciono como estadísticamente significativo para el riesgo de recurrencia. Este resultado no correlacionó al estudio del TNM debido al rango de medidas encontradas clasifican para la misma T.

Tabla 11 Tamaño tumoral

Variable	S/RECURRENCIA n = 317 (%)	RECURRENCIA n = 96 (%)	p
Tamaño tumor (mm)	30 [20, 50] (0 – 65)	35 (25, 50) (10 – 65)	0.002

Análisis de supervivencia

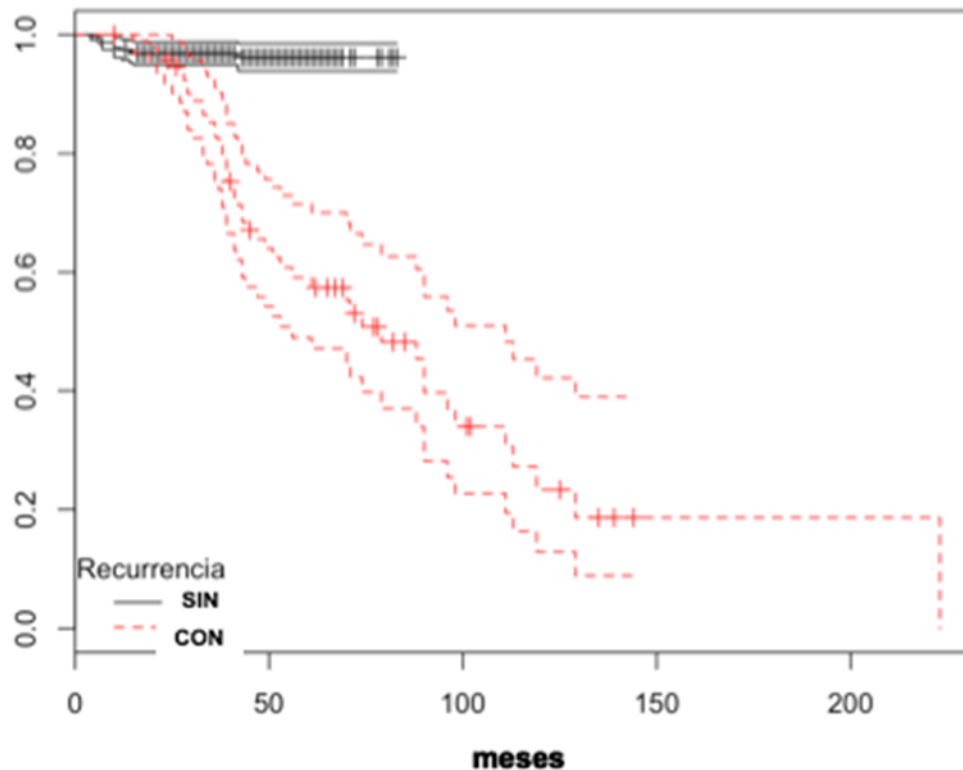
SUPERVIVENCIA LIBRE DE ENFERMEDAD



Grafica 3 Supervivencia libre de enfermedad en meses

- El 25% de los enfermos no tiene recurrencia al menos a los 53 meses (con un 95% de confianza entre 51 y 55)
- El 50% de los enfermos no tiene recurrencia al menos en 36 meses (con un 95% de confianza entre 33 y 40).
- Por último, el 75% de los pacientes no tiene recurrencia hasta los 22 meses aprox. (con un 95% de confianza entre 21 y más de 24)

SUPERVIVENCIA DEL PACIENTE CON Y SIN RECAÍDA



Grafica 4. Supervivencia de pacientes con y sin recurrencia

La supervivencia de los pacientes sin recurrencia a 42 meses es del 96% [0.93, 0.98] y del grupo con recurrencia en el mismo periodo es de 71% [0.62, 0.81] ($p < 0.001$). $p < 0.001$

REGRESIÓN LOGÍSTICA

Se integró un modelo con las variables:

Recurrencia ~ Qx + Etapa Clínica (4gl) + Tamaño tumor + Receptor progesterona + Quimio Neo + Permeación linfática +Ganglios positivos+Ganglios negativos

El modelo se ajustó por escalonamiento utilizando el valor de p, resultando estadísticamente significativas la ausencia de receptores de progesterona, la permeación linfática, los ganglios positivos positivos (a partir de tres), el amaño tumoral. Tabla 11

Tabla 12 Variables con estadísticamente significativas asociadas a recurrencia

VARIABLES	OR [IC 95%]	P
Receptor de progesterona	0.606 [0.373, 0.983]	0.04
Permeación linfática	1.97 [1.19, 3.26]	0.008
Ganglios positivos	1.14 [1.07, 1.23]	0.0004

DISCUSIÓN.

En México, el cáncer de mama se diagnostica en promedio a los 53 años de edad, lo que representa casi una década menor en comparación con los Estados Unidos de América (EUA), Canadá y algunos países de Europa, en donde el promedio está alrededor de los 60 años. Hasta 11% de las mujeres mexicanas diagnosticadas con cáncer de mama son menores de 40 años, lo cual representa una proporción significativamente mayor que en países desarrollados. Se encontró de acuerdo al reporte de FUCAM de 2008 a 2014 que el diagnóstico se realizó principalmente en las etapas clínicas II y III, mostrando una tendencia al diagnóstico en las etapas clínicas avanzadas.¹⁰ R. Gava y Col estudiaron 769 pacientes en Salamanca encontrado una edad promedio de presentación de 59 años y que las pacientes de menor edad tuvieron un mayor número de casos de tumores de menor tamaño, histológicamente menos diferenciados y con receptores de estrógeno negativos.²⁷ La información de FUCAM coincide con la población de nuestro estudio en donde las etapas clínicas IIA y IIIA fueron el diagnóstico de mayor frecuencia; con respecto a la edad al momento del diagnóstico coincide con lo reportado a nivel nacional de 53 años en promedio.

Se ha demostrado que los factores más importantes para la recurrencia del cáncer de mama son el estado de los ganglios axilares, presencia de invasión vascular, tamaño tumoral, grado histológico y edad.¹⁴ Al respecto, encontramos que la positividad a metástasis ganglionares, permeación linfática y la ausencia de receptores de progesterona representan mayor riesgo para el desarrollo de recurrencia de la enfermedad. En cambio, el tipo de tumor y el grado histológico parecen no estar relacionados con el mayor incremento en la recurrencia tumoral, dato que ha sido apoyado en estudios previos, debido a que dependen de la subjetividad del tipo de análisis que se realiza para determinarlos. Algunos estudios han sugerido una fuerte asociación entre la recurrencia local y la

positividad a receptores de estrógenos en el tumor primario.²² Nosotros encontramos que la positividad a receptores de progesterona es un factor protector para recurrencia, información que concuerda con lo reportado por Haffty y colaboradores, quienes al evaluar a 113 mujeres con recurrencia local encontraron que la positividad a progesterona fue estadísticamente significativa para predecir si una paciente tendría recurrencia temprana o tardía.¹⁶

Slamon y colaboradores fueron los primeros en señalar la asociación entre HER2, el resultado de los receptores hormonales, edad al diagnóstico, estado de los ganglios axilares, recurrencia y grado de supervivencia. Estudios previos han demostrado que en más de 50 % de los casos con sobreexpresión de esta proteína existe mayor número de recurrencias locales,¹⁷ por lo que se le ha considerado como factor pronóstico superior en comparación con el estado de los receptores de estrógenos.¹⁸ Los datos observados en nuestro estudio no mostraron la presencia de este receptor estadísticamente significativa al comparar su expresión en las pacientes de nuestra población de estudio con y sin recurrencia.

En nuestros resultados observamos una expresión similar de receptores de estrógenos y progesterona, sin embargo, llama la atención la presencia de una diferencia estadística que se encuentra a favor de que la expresión de receptor de progesterona que podría ser un factor protector para la recurrencia, semejante a lo encontrado por Bijker y colaboradores,¹⁹ En el estudio de Haffty y colaboradores se menciona que la positividad a receptores de progesterona se asocia a alta predicción (> 90 %) de sobrevida a 10 años y casi nula recurrencia de la enfermedad, en comparación con las pacientes con negatividad para este biomarcador que desarrollaron recurrencia antes de 24 meses (42.3 %).²³

No todas las pacientes recibieron el mismo esquema de tratamiento y aunque no era la finalidad de esta investigación evaluar los tratamientos recibidos, y a pesar de que en forma retrospectiva es inadecuado evaluar los beneficios de éstos, consideramos necesario incluirlos para evaluar su posible asociación con el



desarrollo de recurrencia. Lo anterior nos permitió observar mayor prevalencia de pacientes tratadas con quimioterapia neoadyuvante en el grupo de recurrencias y que generalmente correspondía con etapas clínicas localmente avanzadas y tamaño tumoral mayor 50mm. El efecto de la neoadyuvancia sobre la expresión de receptores de progesterona, progesterona y HER2 es controvertido.²⁰ Se han examinado los cambios en la expresión de biomarcadores tras el tratamiento médico con quimioterapia en tumores primarios, recidivas y metástasis,²¹ ya que algunos investigadores han observado cambios de la expresión que oscilan entre 9 y 56 %^{18,27} y otros más que no existen diferencias estadísticamente significativas en la expresión de los receptores hormonales entre la biopsia y la pieza quirúrgica posterior al tratamiento. Córdoba y colaboradores señalan un cambio en la expresión de RE en 10 % de los casos, de RP en 45 % y de HER2 en 10 %, sin embargo, estas diferencias no resultaron significativas.²⁰

Con respecto a las recurrencias y el periodo libre de enfermedad en Estados Unidos Michael E. Stokes y Col incluyeron 10798 pacientes de las cuales 16.9% recurren con una media de recurrencia de 37 meses, sin embargo este periodo varia y lo dividen de acuerdo al tipo de recurrencia presentada. Para nuestra población la recurrencia se presentó en promedio a los 27 meses sin embargo no tenemos información acerca del tipo de recurrencia

En Barcelona S. Grau-Piera reportó de 159 pacientes a quienes se realizó cirugía conservadora y mastectomía radical modificada una recurrencia a 5 años de 7.8 vs 9.8%. En nuestro estudio no encontramos diferencia estadística con respecto al tipo de cirugía



LIMITACIONES Y/O NUEVAS PERSPECTIVAS DE INVESTIGACIÓN.

La disponibilidad de la información a través de los años por factores de distribución de las pacientes en servicios y por cuestiones administrativas.

El enfoque fue acerca de los factores asociados a la recurrencia en pacientes con cáncer de mama, así que trabajamos con un grupo muy heterogéneo de pacientes por las condiciones que determina cada etapa clínica entre otras cosas (edad, comorbilidades, por citar algunos).

Como limitante no se estudió la forma en que se presentaron la recurrencias, por lo que desconocemos si estas son locales o sistémicas, entre otros datos.

En nuestra institución contamos con el servicio de Oncología Quirúrgica y Oncología Ginecológica, por lo que a pesar de que existen lineamientos nacionales e internacionales para el tratamiento, no existe un lineamiento intrahospitalario para el manejo de esta patología, además la aplicación de un lineamiento en esta patología conlleva muchas variables principalmente en relación al paciente (respuesta al tratamiento) y de recursos hospitalarios.



CONCLUSIONES.

El presente estudio demostró que los principales factores asociados a la recurrencia del cáncer de mama en nuestra institución fueron la ausencia de los receptores de progesterona, la presencia de ganglios positivos por histología (tres o más), tamaño tumoral y la permeación linfática.

En base a esto podemos hacer mayor énfasis en el estudio de la axila durante su clasificación, en casos en los que se considere necesario solicitar el estudio de ultrasonido para la valoración de los ganglios y la realización de biopsia por aspiración de aguja fina (BAAF). También nos orienta acerca del número de ganglios a partir del cual tendremos mayor probabilidad de recurrencia y el tamaño tumoral a partir del cual aumenta el riesgo de la misma.

El estudio de receptores de estrógeno, progesterona, Her2 y otros como ki67, útiles en el estudio de la respuesta a tratamiento y periodo libre de enfermedad, que deben continuar como parte del estudio de acuerdo a los resultados para estudio del comportamiento y respuesta a tratamiento.

BIBLIOGRAFÍA.

1. Consenso Mexicano sobre diagnóstico y tratamiento del cáncer mamario Colima 2015
2. Manual de Oncología Procedimientos Medicos y Quirúrgicos Dr. Martín Granados García Dr. Ángel Herrera Gómez 2010 INCAN MCgraw-hill Interamericana Editores
3. Pacheco CF, Barrios G, Tejada A, Moreno L, Arriaga MI, Vivas C, et al. Tratamiento multidisciplinario del cáncer de mama localmente avanzado. Rev Venez Oncol. 1998;10(1):1-17.
4. Gianni L, Valagussa P, Zambetti M, et al. Adjuvant and neoadjuvant treatment of breast cancer. Semin Oncol 2001;28:13.
5. Secretaría de Salud. Dirección General de Epidemiología, Registro Histopatológico de las Neoplasias Malignas, 2003.
6. Cummings SR, Lee JS, Luis LY, et al. Sex hormones, risk factors and risk of estrogen receptor-positive breast cancer in older women: a long-term prospective study. Cancer Epidemiol Biomarker Prev 2005;14:1047-1051.
7. Veronesi U, Cascinelli N, Mariani L, et al. Twenty-year follow-up of a randomized study comparing breast-conserving surgery with radical mastectomy for early breast cancer. N Engl J Med 2002;347:1227.
8. Carlson G, Bostwick JI, Styblo TM, et al. Skin-sparing mastectomy. Oncologic and reconstructive considerations. Ann Surg 1997;225: 570.
9. M Martínez-Madrigal ^a, DE Muñoz-González ^b Cirugía conservadora en cáncer de mama, experiencia del Instituto Nacional de Cancerología Gaceta Mexicana de Oncología Vol. 08, Núm. 04, Julio - Agosto 2009

10. Darby S, McGale P, Correa C, Taylor C, Arriagada R, Clarke M, et al. Effect of radiotherapy after breast-conserving surgery on 10-year recurrence and 15-year breast cancer death: meta-analysis of individual patient data for 10,801 women in 17 randomised trials. *Lancet*, 2011; 378(9804):1707-16.
11. Van Dongen JA, Bartelink H, Fentiman IS, Lerut T, Mignolet F, Olthuis G, et al. Factors influencing local relapse and survival and results of salvage treatment after breast-conserving therapy in operable breast cancer: EORTC trial 10801, breast conservation compared with mastectomy in TNM stage I and II breast cancer. *Eur J Cancer*, 1992;28a(4-5):801-5.
12. Cummings SR, Lee JS, Luis LY, et al. Sex hormones, risk factors and risk of estrogen receptor-positive breast cancer in older women: a long-term prospective study. *Cancer Epidemiol Biomarker Prev* 2005;14:1047-1051.
13. Cardoso F, Loibl S, Pagani O, et al. The European Society of Breast Cancer Specialists recommendations for the management of young women with breast cancer. *Eur J Cancer* 2012;48(18):3355-3377.
14. Colleoni M, Viale G, Zahrieh D, Pruneri G, Gentilini O, Veronesi P, et al. Chemotherapy is more effective in patients with breast cancer not expressing steroid hormone receptors: a study of preoperative treatment. *Clin Cancer Res* 2004;10:6622-6628.
15. López-Carrillo L, Sánchez-Torres L, López-Cervantes M, Rueda-Neria C. Identificación de lesiones mamarias malignas en México. *Salud Publica Mex* 2001;43:199-202.
16. Haffty BG, Hauser A, Choi DH, Parisot N, Rimm D, King B, et al. Molecular markers for prognosis alter isolated postmastectomy chest wall recurrence. *Cancer* 2004;100:252-263
17. Slamon DJ, Godolphin W, Jones LA, Holt JA, Wong SG, Keith DE, et al. Studies of the HER-2/neu proto-oncogene in human breast and ovarian cancer. *Science* 1989;244:707-712

18. . Joensuu H, Isola J, Lundin M, Salminen T, Holli K, Kataja V, et al. Amplification of erb2 expression are superior to estrogen receptor status as risk factors for distant recurrence in pT1N0M0 breast cancer: a nationwide population-based study. *Clin Cancer Res* 2003;9:923-930
19. Bijker N, Peterse JL, Duchateau L, Robanus-Maandag EC, Bosch CA, Duval C, et al. Histological type and marker expression of the primary tumour compared with its local recurrence after breast-conserving therapy for ductal carcinoma in situ. *Br J Cancer* 2001;84:539-544
20. Córdoba A, Ederra M, Ariceta I, Gómez ML, Arrechea MA, De Llano P, et al. Modulation of biomarker expression (OR, PR and C-erbB2) in breast cancer following neoadjuvant treatment. *An Sist Sanit Navar* 2006;29:349-356
21. Lower EE, Glass EL, Bradley DA, Blau R, Heffelfinger S. Impact of metastatic estrogen receptor and progesterone receptor status on survival. *Breast Cancer Res Treat* 2005;90:65-70.
22. Meric F, Mirza NQ, Vlastos G, Buchholz TA, Kuerer HM, Babiera GV, et al. Positive surgical margins and ipsilateral breast tumor recurrence predict disease-specific survival after breast-conserving therapy. *Cáncer*, 2003; 15;97(4):926-33.
23. Chapgar AB, Killelea BK, Tsangaris TN, Butler M, Stavris K, Li F, et al. A randomized controlled trial of cavity shave margins in breast cancer. *N Engl J Med*, 2015;373(6):503-10.
24. Van Dongen JA, Bartelink H, Fentiman IS, Lerut T, Mignolet F, Olthuis G, et al. Factors influencing local relapse and survival and results of salvage treatment after breast-conserving therapy in operable breast cancer: EORTC trial 10801, breast conservation compared with mastectomy in TNM stage I and II breast cancer. *Eur J Cancer*, 1992;28a(4-5):801-5.
25. Fourquet A, Campana F, Zafrani B, Mosseri V, Vielh P, Durand JC, et al. Prognostic factors of breast recurrence in the



Universidad Autónoma de San Luis Potosí

Facultad de Medicina

Tesis para obtener el Diploma de la Especialidad en Ginecología y Obstetricia

conservative management of early breast cancer: a 25-year follow-up. *Int J Radiat Oncol Biol Phys*, 1989; 17(4): 719-25.

26. Bonadonna G, Valagussa P, Moliterni A, Zambetti M and Brambilla C. Adjuvant cyclophosphamide, methotrexate, and fluorouracil in node-positive breast cancer: the results of 20 years of follow-up. *N Engl J Med*, 1995;332(14): 901-6.

27. R. R. GAVA, M. G. CORTE1, F. VIZOSO2, J. C. RODRÍGUEZ2, J. VÁZQUEZ3, M. L. LAMELAS3 *Importancia de la edad como factor pronóstico determinante de la variabilidad de las características clínico-patológicas de las pacientes con cáncer de mama* Vol. 12 – Núm. 6 – Junio 2002 *MEDIFAM* 2002; 12: 379-386