



UNIVERSIDAD AUTÓNOMA DE SAN LUIS POTOSÍ
FACULTAD DE MEDICINA
HOSPITAL CENTRAL DR. IGNACIO MORONES PRIETO

Trabajo de Investigación para obtener el Diploma en
la Especialidad de Ginecología y Obstetricia

**“Factores asociados a recurrencia de cáncer de mama en el
Hospital Central Dr Ignacio Morones Prieto”**

Gilberto Esteban Arteaga Alfaro

Director Clínico

Dr. José De Jesús Zermeño Nava

Director Metodológico

M. en C. Ma. del Pilar Fonseca Leal

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

Título de Trabajo de Investigación

“Factores asociados a recurrencia de cáncer de mama en el Hospital Central Dr
Ignacio Morones Prieto”

Presenta

Gilberto Esteban Arteaga Alfaro

Firmas

Director Clínico Dr José de Jesús Zermeño Nava	
Director Metodológico M. en C. Del Pilar Fonseca Leal	
Sinodales	
Dr Jesus Mario Canseco Lima Ginecólogo - Oncólogo	
Dr Josué Sidonio Rodriguez Cuevas Ginecólogo	
Dr Willy Tonatiuh Escalante Silva Ginecólogo - Oncólogo	
<hr/> M. en C. Ma. del Pilar Fonseca Leal Jefe de Investigación y Posgrado Clínico de la Facultad de Medicina	<hr/> Dra. Mayra Angélica Martínez Martínez Coordinadora de la Especialidad en Ginecología y Obstetricia



Resumen

Objetivos: Se busca evaluar si la edad, el tipo histológico, las etapas clínicas avanzadas, los ganglios positivos, la ausencia de receptores de estrógeno, la ausencia de receptores de progesterona, la positividad del Receptor de factor de crecimiento epidérmico 2, la multifocalidad, el tamaño tumoral mayor a 2 centímetros y la invasión linfovascular son factores asociados a la recurrencia de cáncer de mama; posteriormente, se busca generar un modelo predictivo de riesgo de recurrencia con los factores más comúnmente asociados.

Sujetos y métodos: El estudio se realizó en la División de Ginecología y Obstetricia y archivo de expedientes del Hospital Central “Dr Ignacio Morones Prieto”, mediante el análisis de expedientes de mujeres con diagnóstico de cáncer de mama que cumplieran con los criterios de inclusión se obtuvieron las variables de riesgo de recurrencia de cáncer de mama de los casos diagnosticados y tratados del 2004 al 2019.

Resultados: Se analizaron 521 expedientes obteniendo 132 casos de recurrencia y 389 controles, las variables estadísticamente significativas encontradas fueron el tamaño tumoral, la invasión linfovascular, el grado 3 de diferenciación, estadios clínicos avanzados, ausencia de microcalcificaciones, mas de 2 ganglios positivos para metástasis, mal apego al tratamiento, receptores hormonales negativos y la multifocalidad; con estas se realizaron 3 modelos de predicción de riesgo de recurrencia que fueron capaces de predecirla con un 82 y 81% de precisión.

Conclusiones: La identificación temprana de recurrencias es la base en la mejora de la supervivencia, por eso es relevante la detección de las pacientes que presenten las características descritas como significativas en nuestro análisis, estas pacientes pueden ser sometidas al escrutinio de nuestros modelos de predicción para obtener un porcentaje de riesgo y tomar medidas de tratamiento derivadas de los resultados obtenidos.



Dedicatorias

Mi tesis la dedico a mi familia, siempre presentes, pero sobre todo a mi madre Elsa Patricia Alfaro Yañez, por todo su esfuerzo, dedicación, apoyo y comprensión, porque gracias a ella aprendí a nunca rendirme sin importar las adversidades, a dar día a día lo mejor de mi para conseguir mis metas.

A mi hermano, por compartir el día a día este camino, por siempre estar ahí cuando lo necesito.

A mi padre, mi ejemplo de vida, por siempre ver por mi y respaldar mis decisiones

A mis abuelos, por enseñarme a caminar con paso firme en el día a día apegado a los valores y a siempre ver por los tuyos.



Reconocimientos

Quiero reconocer la gran labor altruista que hace cada médico al dedicar su vida a mejorar la salud de los pacientes, cada médico es un ejemplo a seguir, cada uno a aportado algo a mi vida, cada maestro, cada estudiante con quien he tenido la oportunidad de compartir y que por ellos los hospitales donde me he formado son sustento invaluable de la sociedad.

A la facultad de Medicina de la Universidad Autónoma de San Luis Potosí, mi alma mater, que año con año logra brindar educación de muy alta calidad y calidez para nuestra formación.



Agradecimientos

En primera instancia agradezco a mis padres, ya que han sido mis formadores, me han respaldado siempre y han sabido compartir conmigo tanto alegrías como disgustos. No ha sido un proceso sencillo pero gracias a que me han transmitido su apoyo es que esto ha sido posible

Agradezco a todos mis maestros, a cada persona que ha aportado algo a mi formación, sin ellos no sería la persona que soy, a aquellos maestros que además han sido amigos, que me han dedicado tiempo y a la vez una sonrisa y un consejo, gracias por su esfuerzo.

A cada uno de mis pacientes, que me permitió aprender a su lado, que me dieron cada uno una lección de vida y por quienes esto inicia.



Índice

Resumen.....	I
Dedicatorias.....	II
Reconocimientos.....	III
Agradecimientos.....	IV
Índice de cuadros.....	1
Índice de figuras.....	1
Lista de abreviaturas y símbolos.....	2
Lista de definiciones.....	1
Antecedentes.....	1
Justificación.....	9
Hipótesis.....	9
Objetivos.....	10
Sujetos y métodos.....	12
Análisis estadístico.....	15
Ética.....	16
Resultados.....	17
Discusión.....	27
Limitaciones y/o nuevas perspectivas de investigación.....	30
Conclusiones.....	31
Bibliografía.....	32
Anexos.....	36
Anexo 1. Registro del protocolo de investigación.....	36
Anexo 2. Carta de compromiso de confidencialidad de datos.....	37



Anexo 3. Hoja de recolección de datos	38
Anexo 4.- Cronograma	38



Índice de cuadros

Cuadro 1 Sistema de ClasificaciónTNM	3
Cuadro 2 Etapas clínicas del cáncer de mama.....	4
Cuadro 3 Cuadro de Variables.....	12
Cuadro 4 Estadística descriptiva de las variables analizadas.	17
Cuadro 5 Análisis de variables por grupos de pacientes con y sin recurrencia.....	20
Cuadro 6 Resultados del análisis de regresión logística del primer modelo.....	24
Cuadro 7 Resultados del análisis de regresión logística del segundo modelo	25



Índice de figuras

Figura 1 Número de muertes en 2018 ambos sexos2.....	1
Figura 2 Estadio clínico al diagnóstico de cáncer de mama.....	18
Figura 3 Tipo Histológico al momento del diagnóstico.....	19
Figura 4 Segunda Intervención Quirúrgica.....	19
Figura 5 Comparación de tipo histológico entre pacientes con y sin recurrencia..	21
Figura 6 Comparación del estadio clínico al diagnóstico entre pacientes con y sin recurrencia.....	22
Figura 7 Comparación del tratamiento con quimioterapia entre pacientes con y sin recurrencia.....	23
Figura 8 Primer modelo de predicción basado en árbol de decisión.....	24
Figura 9 Segundo modelo de predicción basado en árbol de decisión.....	25
Figura 10 Tercer modelo de predicción basado en árbol de decisión.....	26



Lista de abreviaturas y símbolos

- OMS:** Organización Mundial de la Salud
- HER2:** Receptor de factor de crecimiento epidérmico 2
- INEGI:** Instituto Nacional de Estadística y Geografía
- IMC:** Índice de Masa Corporal
- INCAN:** Instituto Nacional de Cancerología
- FUCAM:** Fundación de Cáncer de Mama
- ISSEMYM:** Instituto de Seguridad Social del Estado de México
- BIRADS:** Breast Imaging Reporting and Data System
- TNM:** Tumor, Nódulos, Metástasis
- AJCC:** American Joint Committee on Cancer
- RE:** Receptores de estrógenos
- RP:** Receptores de progesterona



Lista de definiciones

Cáncer: Proceso de crecimiento y diseminación incontrolados de células.

Recurrencia: Acción de volver a ocurrir.

Histología: Estirpe celular que conforma el tumor.

Etaa Clínica: Fase en la que se encuentra el cáncer según sus características.

Ganglios positivos: Invasión de células cancerígenas a nivel de los ganglios.

Multifocalidad: Presencia de 2 o más focos tumorales en un mismo cuadrante y a menos de 5 centímetros del foco primario.

Invasión linfovascular: Presencia de células cancerosas en un espacio con revestimiento endotelial definido en la mama.

Grado de diferenciación: Puntuación que indica en qué grado se observa la apariencia y crecimiento de las células cancerígenas.

Metástasis: Extensión de una enfermedad o de un tumor a otra parte del cuerpo.

Incidencia: Número de casos nuevos en un periodo determinado de tiempo.

Hiperplasia: Aumento en la producción de células en un órgano o tejido

Menarca: Aparición de la primera menstruación.

Menopausia: Cese permanente de la menstruación, determinado de manera retrospectiva tras 12 meses consecutivos de amenorrea.

Inmunofenotipo: Definición del tipo celular según el tipo de antígenos o marcadores en su superficie.

Tamizaje: Medición para establecer quién puede padecer cierta enfermedad y quién no, en cualquier momento de la vida del ser humano.

Adenopatías: Crecimiento de los ganglios linfáticos en cualquier lugar del cuerpo como consecuencia de una enfermedad inflamatoria, infección o cáncer.

Fenotipos: Rasgos observables en un organismo que nos hacen identificarlo como perteneciente a una determinada especie.

Neoadyuvante: Tratamiento médico que es administrado antes de la cirugía para tratar el cáncer.

Adyuvante: Tratamiento que se administra después del tratamiento principal como la cirugía para disminuir la incidencia de diseminación a distancia del cáncer



Universidad Autónoma de San Luis Potosí
Facultad de Medicina
Tesis para obtener el Diploma de la Especialidad en Ginecología y Obstetricia

Paliativa: Aquello que aminora, alivia o amortigua los efectos de algo.

Antecedentes.

El cáncer de mama es el crecimiento anormal y desordenado de células del epitelio de los conductos o lobulillos mamarios y que tiene la capacidad de diseminarse.¹ Es el cáncer más frecuente a nivel mundial en las mujeres tanto en los países desarrollados como en los países en desarrollo pues representa el 16% según la OMS y el 6.6% de las muertes a nivel global en el 2018 (Figura 1). Presenta una incidencia de 38.3 pacientes por cada 100,000 habitantes en América Central.^{2,3}

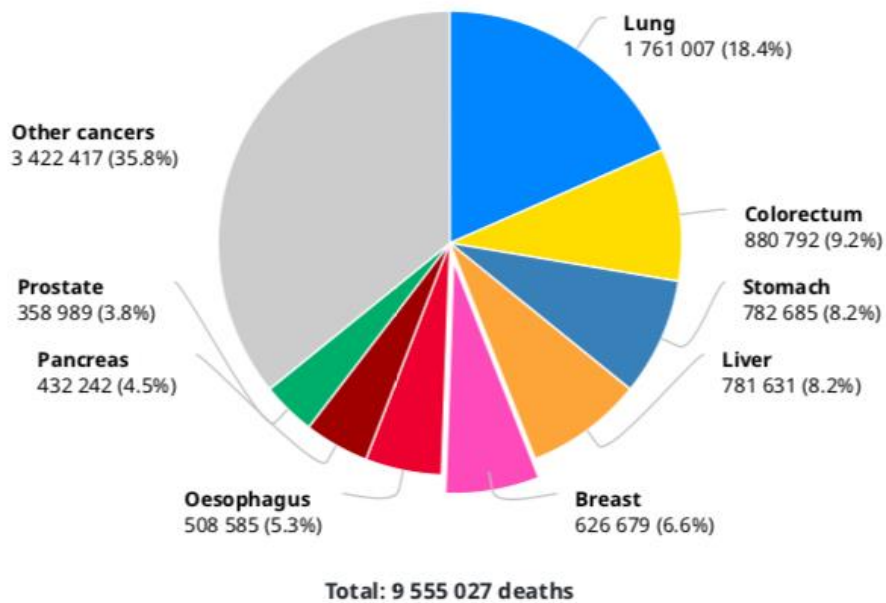


Figura 1 Número de muertes en 2018 ambos sexos²

La incidencia de cáncer de mama está aumentando en el mundo en desarrollo debido a la mayor esperanza de vida, el aumento de la urbanización y la adopción de modos de vida occidentales. Las tasas de supervivencia del cáncer mamario varían mucho en toda el mundo, desde el 80% o más en América del Norte, Suecia y Japón, un 60% en los países de ingresos medios, hasta menos del 40% en los países de ingresos bajos, estos resultados dependen mucho del acceso a la detección oportuna y a un tratamiento óptimo.³



Según el INEGI en su comunicado “Estadísticas a propósito del día mundial contral el cáncer” en México en el 2016 se observaron 16 defunciones por cada 100,000 mujeres de 20 años y más. ⁴

Es de suma importancia tener en cuenta los factores de riesgo asociados dentro del abordaje diagnóstico, entre estos destacan:

Factores biológicos: sexo femenino, la edad mayor a 45 años, antecedentes heredo familiares de cáncer de mama, antecedentes de hallazgos de hiperplasia ductal atípica y la mutación de los genes BRCA1 y BRCA2.

Factores reproductivos: menarca temprana, menoapusia tardía, primer embarazo después de los 30 años de edad, ser nuligesta y el tiempo de lactancia.

Factores relacionados con el estilo de vida: exposición a terapia hormonal sustitutiva por mas de 5 años, la obesidad posmenopáusica, la ingesta de alcohol, tabaquismo, sedentarismo y la carencia al acceso a la detección oportuna.⁵

Por otra parte, la literatura avala que el ejercicio físico es una actividad efectiva para disminuir el riesgo de cáncer de mama así como la disminución en el IMC.⁵

A partir del 2007, el Seguro Popular incorporó el cáncer de mama al programa denominado de gastos catastróficos, el cual garantizaba la atención gratuita de la enfermedad con tratamientos óptimos en todos los estadios.⁵

En una muestra de más de 10 mil casos con diagnóstico y tratamiento bajo el esquema del Seguro Popular atendidos en el INCan, el FUCAM (Ciudad de México) y el ISSEMyM (Toluca), se identificó un promedio de edad al diagnóstico de 52.5 años. El tamaño del tumor al momento del diagnóstico tuvo una mediana de 3 cm. En relación con el inmunofenotipo, 65% tuvo receptores hormonales positivos, 21% HER-2 neu positivo y 16% triple negativo. Al diagnóstico inicial, 58% de las pacientes se encontraba en etapas avanzadas de la enfermedad (IIb en adelante)⁶, con lo que se concluye que si bien el acceso universal al tratamiento es eficiente, todavía no hemos logrado mejorar la detección temprana, lo que representa un área de oportunidad en la salud pública.

Posterior al tamizaje y detección de lesiones mamarias sospechosas de malignidad mediante mastografía, ultrasonido o resonancia magnética (clasificación de BIRADS 4 o 5), se deberá proceder a realizar el estudio histopatológico, el cual es

el estándar de oro en el diagnóstico. Las biopsias percutáneas con aguja de corte y con guía por ultrasonido son el método de elección en lesiones no palpables con sospecha de malignidad, en las masas palpables puede realizarse la biopsia con aguja de corte (trucut), esta forma diagnóstica se asocia con una exactitud del 98.5%.

En la actualidad la biopsia por aspiración con aguja fina (BAAF) generalmente está reservada para la confirmación de metástasis en adenopatías locoregionales y tiene poca utilidad como método diagnóstico en la lesión primaria.¹⁵

Se deberá realizar la estadificación tumoral analizando el tamaño tumoral y la presencia de nódulos axilares, así como la aparición o no de metástasis, esto queda incluido en la clasificación TNM en el manual de la AJCC (Cuadros 1 y 2). La estadificación es importante para orientarnos respecto al pronóstico y orienta el tratamiento.¹⁴

Cuadro 1 Sistema de ClasificaciónTNM

Tumor primario	
Tx	Tumor primario no puede ser evaluado
T0	No hay evidencia de tumor primario
Tis	CDIS Carcinoma Ductal in Situ CLIS Carcinoma Lobulillar in Situ Enfermedad de Paget del pezón
T1	Tumor ≤ 20 mm
T1mi	Tumor ≤ 1 mm en su diámetro mayor
T1a	Tumor > 1mm pero ≤ 5 mm en su diámetro mayor
T1b	Tumor > 5 mm pero ≤ 10 mm en su diámetro mayor
T1c	Tumor > 10 mm pero ≤ 20 mm en su diámetro mayor
T2	Tumor > 20 mm pero ≤ 50 mm en su diámetro mayor
T3	Tumor > 50 mm en su diámetro mayor
T4	Tumor de cualquier tamaño con extensión directa a la pared torácica y/o dermis (ulceración o nódulos cutáneos). La invasión a la dermis, no se considera como T4
T4a	Extensión a la pared torácica, no incluye solo la adherencia o invasión al músculo pectoral
T4b	Ulceración y/o nódulos satélite y/o edema (incluye piel de naranja) de la piel, que no cumple criterios de carcinoma inflamatorio
T4c	T4a y T4b combinados
T4d	Carcinoma inflamatorio

Cuadro 2 Etapas clínicas del cáncer de mama

Estadio	T	N	M
0	Tix	N0	M0
IA	T1	N0	M0
IB	T0	N1MI	M0
	T1	N1MI	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

Según el protocolo del American Joint Committee of Cancer el reporte histopatológico del carcinoma mamario debe incluir ciertos parámetros de diagnóstico imprescindibles entre los cuales se encuentran el tamaño tumoral, distancia del tumor con los bordes y el lecho quirúrgico, el tipo histológico, grado histológico según el esquema de Scarff-Bloom-Richardson, invasión linfocelular, evaluación del infiltrado linfocítico tumoral, número y tamaño de los ganglios linfáticos positivos disecados así como la ruptura capsular e infiltración por células neoplásicas en los tejidos blandos periganglionares.⁸

Existen cuatro fenotipos moleculares definidos mediante inmunohistoquímica empleando marcadores como RE, RP y HER-2:

- Luminal A: tumores que son positivos para el receptor de estrógeno (ER) y positivos para el receptor de progesterona (PR) pero negativos para el receptor de factor de crecimiento epidérmico 2 (HER2), éstos tienen probabilidad de beneficiarse de tratamientos hormonales y quimioterapia.
- Luminal B: incluye tumores que son ER positivos, PR Negativos y HER2 positivos, también se benefician de quimioterapia, tratamiento hormonal y el tratamiento dirigido a HER2.

- HER2: son ER negativos y PR negativos pero HER 2 positivos, tiene probabilidad de beneficiarse de la quimioterapia y el tratamiento dirigido al HER2.
- Tipo basal-like o triple negativo: como su nombre lo indica son tumores con ER, PR y HER2 negativos, son los de peor pronóstico.¹³

El tratamiento integral del cáncer de mama es multidisciplinario, los manejos locorregionales son cirugía y radioterapia en cualquiera de sus tres modalidades (neoadyuvante, adyuvante y paliativa) y el tratamiento sistémico incluye la quimioterapia, la terapia endocrina y la terapia dirigida a blancos moleculares. El tratamiento quirúrgico se divide en cirugía conservadora y mastectomía con sus múltiples variedades. El objetivo es lograr el mejor control oncológico.¹⁶

Se ha demostrado en varios ensayos clínicos con seguimiento a 20 años, que la cirugía conservadora de mama combinada con radioterapia en comparación con la mastectomía, ofrecen los mismos porcentajes de supervivencia global.^{17,18} Las indicaciones para mastectomía incluyen: 1) contraindicación para recibir radioterapia, 2) enfermedad multicéntrica y 3) dificultad para obtener márgenes adecuados y resultado cosmético favorable después de un intento de cirugía conservadora.¹⁶

La mastectomía total es una opción de tratamiento en pacientes que tengan un riesgo mayor para recaída local (alto grado, <40 años, multicéntrico, >2 cm); es controvertida la utilidad del ganglio centinela sin embargo este grupo de pacientes es el que tiene la mayor posibilidad de enfermedad con invasión por lo que se recomienda su uso.¹⁶

El manejo de los ganglios axilares tiene fines pronósticos para la estadificación y terapéuticos con el fin de disminuir la recurrencia local. La disección del ganglio centinela es el abordaje quirúrgico de elección en los casos en que la axila es clínicamente negativa.¹⁶

La radioterapia post mastectomía reduce el riesgo de recurrencia local en aproximadamente dos tercios de las pacientes; y aumenta la supervivencia global en 10%. La radioterapia en el cáncer de mama localmente avanzado se indica como parte del tratamiento multimodal.¹⁶

La quimioterapia adyuvante tiene como objetivo eliminar la enfermedad micrometastásica antes del desarrollo de clonas resistentes, pues se ha demostrado que la recurrencia sistémica es la principal causa de muerte en estas pacientes.¹⁹ El tratamiento sistémico neoadyuvante se considera el estándar en los tumores localmente avanzados. El objetivo principal es facilitar las diferentes modalidades quirúrgicas. El éxito de la quimioterapia está basado en la obtención de una respuesta patológica completa.²⁰

En el 50 al 60% de las pacientes el tumor será hormonosensible por lo que se podrán beneficiar de terapia endócrina con tamoxifen (reduce el riesgo de recurrencia un 40% en pre y postmenopáusicas) o inhibidores de la aromatasas (reduce el riesgo de recurrencia en un 30% y es exclusivo de mujeres posmenopáusicas).¹⁶ La ablación ovárica se ha asociado con disminución en recaída y en mortalidad, puede conseguirse con irradiación, cirugía, agonistas de la hormona liberadora de gonadotropina (GnRH) o antagonistas de la hormona liberadora de hormona luteinizante (LHRH).¹⁹

Para escoger la mejor terapia adyuvante, los biomarcadores tumorales son analizados en el tumor primario con propósitos pronósticos y predictivos.²² La proteína c-erbB-2/neu (HER2) proviene de la familia de factores de crecimiento epidérmico, se encuentra directamente relacionada con el mecanismo de promoción tumoral, resistencia al tratamiento y vigilancia autoinmune del cáncer de mama. Esta proteína se sobreexpresa aproximadamente en 14 a 30% de los carcinomas de mama, con mayor frecuencia en el carcinoma ductal, y está asociada a mal pronóstico.²³ Numerosos estudios han evaluado la expresión de los RE en el cáncer de mama: han encontrado que de 60 a 70 % de estas neoplasias los expresan, lo cual se ha relacionado como factor de buen pronóstico.^{23,24} Los RP son receptores intracelulares de esteroides que se unen específicamente a la progesterona, en la actualidad son de utilidad para predecir el resultado clínico del tratamiento.²⁵

Una de las preocupaciones tanto para la paciente como para el médico es la enfermedad metastásica la cual se puede clasificar en bajo y alto riesgo. Se define como bajo riesgo a los casos que presentan receptores hormonales positivos, HER2 negativo, periodo libre de enfermedad mayor a 1 año, enfermedad metastásica

limitada a tejidos blandos y hueso; en estos casos el tratamiento de primera elección es el hormonal. Se define de alto riesgo los casos que presentan receptores hormonales negativos, HER2 positivo, intervalo libre de enfermedad menor a 1 año, enfermedad metastásica extensa o afectación visceral. El tratamiento de elección es con quimioterapia con o sin terapias endocrinas y/o biológicas. La elección del tratamiento depende del grupo de riesgo en el que se encuentre la paciente y sus condiciones generales así como el tratamiento previo.¹⁶

En lo que respecta al seguimiento, las guías de la NCCN recomiendan que a todas las pacientes se les debe realizar una valoración clínica periódica (trimestral los primeros 2 años, después cada 6 meses hasta el 5to año y posteriormente anual), se indica que debe realizarse una mamografía anualmente con el objetivo de detectar una recaída local, regional o sistémica o la presencia de un segundo primario.^{20, 34}

La recurrencia del cáncer de mama siempre es un riesgo latente y se define como la presencia de un nuevo tumor local o distante después de un año del tratamiento inicial. Actualmente sabemos que de 4 a 20 % de los tumores primarios de mama podría tener recurrencia local dentro de los primeros 10 años de iniciado el tratamiento.¹⁹

El riesgo de recurrencia es mayor en los primeros 2 a 3 años y posteriormente disminuye continuamente aunque nunca llega a cero. La incidencia y localización de la recurrencia depende del estadio tumoral inicial, terapia previa, biología tumoral y la sensibilidad del diagnóstico entre otras cosas.²⁸

Ochenta por ciento de las recaídas locales ocurre dentro de los primeros 5 años de tratamiento. La decisión de manejo depende de la extensión de la enfermedad, de los tratamientos previos y de las condiciones de la paciente. En pacientes tratadas con cirugía conservadora, las recaídas ocurren en o cerca de la cicatriz dejada por la resección del tumor primario.²¹ Numerosos estudios han demostrado que tras la mastectomía y radioterapia, el riesgo de recurrencia disminuye hasta 10 a 20 % dentro de los primeros 10 años del tratamiento inicial.^{26, 27}

La supervivencia a 5 años posterior a una recurrencia aislada en la pared torácica es de 68% y después de una recurrencia en el seno es de 81%, en algunos de estos

casos, la mastectomía continua siendo el tratamiento sugerido aunque en otros casos puede realizarse la cirugía conservadora acompañada de radioterapia intersticial. A las pacientes que no habian recibido radioterapia previamente deberá ofertárseles.²⁸

La terapia antihormonal después de la resección de una recurrencia locorregional ha demostrado prolongar el intervalo sin una nueva recurrencia pero no ha demostrado mejorar la sobrevida. En pacientes en quienes una segunda resección no es posible o en casos de recurrencia locorregional a la piel o a los nódulos linfáticos, la quimioterapia, terapia con anticuerpos monoclonales y la radioterapia o bien combinaciones de estas, pueden ser consideradas. En pacientes con metástasis y recurrencia local inoperable, debe tomarse la decisión de la cirugía paliativa.²⁹

Pocos estudios han profundizado en la descripción de factores de riesgo, características clínicas y patológicas y la terapéutica, asociados con la aparición de recurrencias del cáncer de mama en México, así como en su supervivencia. Estudios internacionales han identificado que el estadio funcional y la etapa clínica al momento del diagnóstico, al igual que el subtipo molecular, son los factores pronósticos para recurrencia de mayor relevancia en este grupo de pacientes.

Por lo anterior surge la pregunta de investigación:

¿ La edad, el tipo histológico, las etapas clínicas avanzadas, los ganglios positivos, la ausencia de receptores de estrógeno, la ausencia de receptores de progesterona, la positividad del HER2, la multifocalidad, el tamaño tumoral mayor a 2 cm y la invasión linfovascular son factores asociados a la recurrencia de cáncer de mama?.

Justificación.

El cáncer de mama actualmente es uno de los principales focos de atención de la salud pública, por la elevada morbimortalidad que existe. A pesar de que han mejorado las técnicas de tamizaje y el acceso a estas, aún es elevada la incidencia de fallecimientos en nuestro país, sobre todo en pacientes en las que presentan recurrencia de la enfermedad.

Como personal de salud nos vemos implicados en mejorar las condiciones de búsqueda de recurrencia de esta patología.

Existen factores asociados a la recurrencia de cáncer de mama que deben ser analizados individualmente, otorgándoles un peso específico como factor de riesgo, para de esa manera poder realizar un escrutinio entre las pacientes tratadas de cáncer de mama y así poner especial atención en aquellas que conjunten factores que les puedan dar un porcentaje mayor de riesgo de aparición de recurrencia con el objetivo de dar un seguimiento más estrecho aún después de los primeros 5 años de seguimiento o bien, considerar continuar o extender las terapias endocrinológicas.

Se considera de imperiosa necesidad el análisis de los factores en nuestra población y posteriormente el generar un modelo de predicción de riesgo que pueda ser aplicado a nuestra población.

El objetivo de este estudio es evaluar los factores de riesgo para recurrencia cáncer de mama de nuestro hospital. Se busca sentar las bases para la aplicación de un programa de acción para la prevención de recurrencias, esto al generar un modelo de predicción de riesgos que pueda ser aplicado y analizado de manera prospectiva en los años siguientes.

Hipótesis.

La edad, el tipo histológico ductal, las etapas clínicas avanzadas, los ganglios positivos, la ausencia de receptores de estrógeno, la ausencia de los receptores de progesterona, la positividad del HER-2, el tamaño tumoral mayor a 2 cm, la invasión linfovascular y la multifocalidad son factores que se asocian a la recurrencia de cáncer de mama.

Objetivos.

Objetivo General

- Evaluar si la edad, el tipo histológico, las etapas clínicas avanzadas, los ganglios positivos, la ausencia de receptores de estrógeno, la ausencia de receptores de progesterona, la positividad del HER2, la multifocalidad, el tamaño tumoral mayor a 2 cm y la invasión linfovascular son factores asociados a la recurrencia de cáncer de mama.

Objetivos Específicos

- Determinar si la edad menor o igual de 45 años se asocia a recurrencia de cáncer de mama.
- Determinar si el tipo histológico ductal se asocia a recurrencia de cáncer de mama.
- Determinar si las etapas clínicas avanzadas se asocian a recurrencia de cáncer de mama.
- Determinar si los ganglios positivos para metástasis se asocian a recurrencia de cáncer de mama.
- Determinar si la ausencia de receptores de estrógeno se asocia a recurrencia de cáncer de mama.
- Determinar si la ausencia de receptores de progesterona se asocia a recurrencia de cáncer de mama.
- Determinar si la positividad del HER2 se asocia a recurrencia de cáncer de mama.
- Determinar si el tamaño tumoral mayor a 2 cm se asocia a recurrencia de cáncer de mama.
- Determinar si la multifocalidad tumoral se asocia a recurrencia de cáncer de mama.
- Determinar si la invasión linfovascular tumoral se asocia a recurrencia de cáncer de mama.
- Determinar el OR de la edad menor o igual a 45 años para recurrencia de cáncer de mama.

- Determinar el OR del tipo histológico ductal para cáncer de mama.
- Determinar el OR de las etapas clínicas avanzadas para recurrencia de cáncer de mama.
- Determinar el OR del estado ganglionar positivo para metástasis para recurrencia de cáncer de mama.
- Determinar el OR de la ausencia de receptores de estrógenos para recurrencia de cáncer de mama.
- Determinar el OR de la ausencia de receptores de progesterona para recurrencia de cáncer de mama.
- Determinar el OR de la ausencia de HER2 para recurrencia de cáncer de mama.
- Determinar el OR del tamaño tumoral mayor a 2 cm para recurrencia de cáncer de mama.
- Determinar el OR de la multifocalidad tumoral para recurrencia de cáncer de mama.
- Determinar el OR de la invasión linfovascular para recurrencia de cáncer de mama.

Objetivos Secundarios

- Obtener la frecuencia de los factores de riesgo asociados a recurrencia de cáncer de mama.
- Generar un modelo predictivo de riesgo de recurrencia de cáncer de mama con los factores mas comunmente asociados.
- Determinar el periodo libre de enfermedad hasta recurrencia.
- Determinar el promedio de años libres de enfermedad hasta la defunción.

Sujetos y métodos.

Para lograr el objetivo primario se diseñó un estudio de casos y controles, retrospectivo, el cual se realizó en la división de Ginecología y Obstetricia y el área de archivo clínico del Hospital Central “Dr Ignacio Morones Prieto”, se analizaron los expedientes de mujeres con diagnóstico y tratamiento de cáncer de mama con y sin recurrencia del 2004 al 2019. Se incluyeron en el grupo de casos pacientes con diagnóstico de recurrencia de cáncer de mama evaluadas en el Hospital Central, con edades entre los 20 y 85 años, con reporte histopatológico del servicio de patología del Hospital Central, con reporte de inmunohistoquímica de la Facultad de Medicina de la UASLP y con seguimiento por la recurrencia cáncer de mama en el Hospital Central. Se incluyeron en el grupo de controles pacientes con diagnóstico de cáncer de mama evaluadas en el Hospital Central, con edades entre los 20 y 85 años, con seguimiento del cáncer de mama en el Hospital Central, con reporte histopatológico del servicio de patología del Hospital Central, con reporte de inmunohistoquímica de la Facultad de Medicina de la UASLP. Los grupos se parearon por edad y año de diagnóstico de los casos, se incluyeron 3 controles por caso. Se excluyeron pacientes con más de un padecimiento neoplásico confirmado por histopatología, con diagnóstico de carcinoma de mama no invasor (in situ) confirmado por histología y pacientes con asociación de patología neoplásica y embarazo. Se eliminaron las pacientes de las cuales no se encontraron los expedientes o con información incompleta en el expediente. Las variables estudiadas se describen en el Cuadro 3.

Cuadro 3 Cuadro de Variables

Dependiente				
Variable	Definición operacional	Valores posibles	Unidades	Tipo de variable
Recurrencia	Presencia de la enfermedad posterior a 1 año de tratamiento	Presencia Ausencia	NA	Dicotómica
Independiente				
Edad	Tiempo que a vivido una persona	20-85	Años	Continua

	a partir del nacimiento			
Tipo Histológico	Tipo de cáncer según la celularidad	Ductal=1 Infiltrante=2 Mixto=3	NA	Nominal
Etapa clínica	Clasificación donde se ubica el cáncer	I-IV	NA	Categórica
Estado de los Ganglios	Metástasis a nivel ganglionar	Si No	NA	Dicotómica
Receptores de estrógenos	Receptor hormonal de estrógenos en el tumor	Positivo Negativo	NA	Dicotómica
Receptores de progesterona	Receptor hormonal de progesterona en el tumor	Positivo Negativo	NA	Dicotómica
HER-2	Factor de crecimiento epidérmico celular	Positivo Negativo	NA	Dicotómica
Multifocalidad	Mas de un foco neoplásico	Si No	NA	Dicotómica
Tumor mayor de 2 cm	Medida reportada en el expediente del tamaño del tumor	Si No	NA	Dicotómica
Invasión Linfovascular	Células cancerosas en un espacio con revestimiento endotelial	Si No	NA	Dicotómica
Otras variables de interés				
Variable	Definición operacional	Valores posibles	Unidades	Tipo de variable
Grado de Diferenciación tumoral	Transformación de células inmaduras en células maduras	1=Bien diferenciado 2=Moderadamente diferenciado 3=Escasamente diferenciado	NA	Nominal
Necrosis	Área de células cancerosas muertas o en proceso de morir	0-100	Porcentaje	Continua
Radioterapia	Tratamiento con radiación	Si No	NA	Dicotómica

Quimioterapia	Tratamiento con medicamento	Si No		Dicotómica
Tratamiento quirúrgico	Tipo de procedimiento quirúrgico realizado para el retiro de la neoplasia	Mastectomía Radical Cirugía Conservadora	NA	Dicotómica
Defunción posterior al dx de recurrencia	Años posteriores al diagnóstico de recurrencia en los que fallece la paciente	1 a 10	Años	Continua
Tiempo de seguimiento hasta la recurrencia	Años posteriores al diagnóstico hasta la recurrencia	1-15	Años	Continua

Los datos obtenidos se registraron en una base de datos (Anexo 3) y el trabajo de investigación se ajusto al cronograma de actividades planteado (Anexo 4).

Análisis estadístico.

Se calculo un tamaño de muestra de 560 expedientes, para un modelo de regresión de logística con 14 grados de libertad, de acuerdo a lo descrito por Peduzzi et al ³⁰ para los modelos multivariantes de regresión logística.

$$(TM = \frac{14 \times 10}{0.25} = 560)$$

El modelo tiene 14 grados de libertad, con una frecuencia esperada de recurrencia del 25%, requiere un mínimo de 560 pacientes, se calculan 150 casos con 450 controles (relación 1:3)

Para el análisis estadístico se utilizó el paquete Rcmdr versión 2.4-4³⁰, del software R versión 3.4.3³¹ con un nivel de confianza al 95%. Se evaluó la normalidad de la distribución de las variables continuas con la prueba de Shapiro Wilk, Las variables continuas se reportaron como promedio ± DE o mediana [Q1,Q3] (min – max), las discretas como frecuencias (%). Inicialmente se realizó un análisis bivariado con el que se calculo el OR para cada variable independiente en relación con la variable dependiente utilizando la prueba exacta de chi cuadrada. Con las variables estadísticamente significativas (p<0.05) se construyeron tres modelos de clasificación basados en árboles de decisión utilizando los paquetes “party” y “random forest”.

Finalmente se realizó un análisis multivariado de regresión logística a tres modelos iniciales:

1. Recurrencia~ Invasión linfocelular + Grado de diferenciación + Diagnóstico clínico 3 y 4 + Tamaño del tumor + Microcalcificaciones + Mastectomía radical + Cantidad de ganglios positivos + Receptores de estrógenos negativo + Receptores de progesterona negativos + Receptores Her2 positivos + Adhesión al tratamiento + Periodo libre de enfermedad + Multifocalidad
2. Recurrencia~ Invasión linfocelular + Grado de diferenciación + Diagnóstico clínico 3 y 4 + Tamaño del tumor + Microcalcificaciones + Mastectomía radical + Porcentaje de ganglios positivos + Receptores de estrógenos negativo + Receptores de progesterona negativos + Receptores Her2 positivos + Adhesión al tratamiento + Periodo libre de enfermedad + Multifocalidad

3. Recurrencia~ Invasión linfovascular + Grado de diferenciación + Diagnóstico clínico 3 y 4 + Tamaño del tumor + Microcalcificaciones + Mastectomía radical + Porcentaje de ganglios positivos + Receptores de estrógenos negativo + Receptores de progesterona negativos + Receptores Her2 positivos + Adhesión al tratamiento + Multifocalidad

En el primer modelo incluimos la cantidad de ganglios positivos y en el segundo la frecuencia de ganglios positivos con relación al total de ganglios recuperados, el tercer modelo no toma en cuenta el periodo libre de enfermedad y se realiza con el número de ganglios positivos. La selección de las variables en cada modelo final se realizó paso a paso, eliminando las variables con un valor de $p > 0.05$. Se evaluó la bondad del ajuste de los modelos con la prueba de Hosmer-Lemeshow. Para evaluar la capacidad de discriminación de los modelos se determinó el área bajo la curva, considerando un valor de 0.7 a 0.8 como aceptable y de 0.8 – 0.9 excelente.

Ética.

La presente investigación fue evaluada y aprobada por los comités de ética en investigación e investigación con número de registro 43-19 el día 29 de mayo de 2019 (Anexo 1).

Todos los procedimientos estuvieron acorde con lo estipulado en el Reglamento de la Ley General de Salud en Materia de Investigación para la Salud. -Título segundo, capítulo I, Artículo 17, Sección II, investigación con riesgo menor, se anexa hoja de compromiso de confidencialidad de datos (Anexo 2).

El tratamiento y las maniobras diagnósticas no transgreden las normas de la declaración de Helsinki adoptada por la 18a Asamblea Médica Mundial, Helsinki, Finlandia, junio 1964 y hasta la enmendada en la 64th WMA General Assembly, Fortaleza, Brazil, octubre 2013. A las Leyes y Códigos de México como el artículo 100 de la Ley General de Salud y el artículo 20. La información obtenida de la revisión de expedientes se manejará con estricta confidencialidad.

Resultados.

Después de obtener la aprobación institucional, se obtuvo la base de datos de pacientes con diagnóstico de cáncer de mama en el Hospital Central Dr. Ignacio Morones Prieto de enero del 2004 a diciembre del 2019 con 1633 casos de los cuales, posterior a la eliminación de casos duplicados y de los que no se localizaron los expedientes por depuración o ausencia, se realizó el análisis de 521 expedientes de pacientes que cumplieron con los criterios de inclusión, de los cuales 132 fueron los casos de recurrencia de cáncer de mama y 389 controles sin diagnóstico de recurrencia. Se recabó la información clinicopatológica de los expedientes médicos. En el análisis descriptivo la mediana de la edad al momento del diagnóstico de cáncer fue de 51 años, la mediana del tamaño tumoral fue de 3.1 cm, siendo el grado 2 de diferenciación el más común con el 44.4%; 295 pacientes presentaban invasión linfovascular (57%); en cuanto a los receptores hormonales, 181 pacientes presentaron receptores de estrógenos negativos, 236 tenían receptores de progesterona negativos y 242 tenían HER-2 positivos. El 11 % de las pacientes no tuvo una adecuada adhesión al tratamiento. En lo que respecta al tratamiento quirúrgico, al 68% de las pacientes se les realizó mastectomía radical y al 32% cirugía conservadora. Los resultados obtenidos se muestran en el cuadro 4.

Cuadro 4 Estadística descriptiva de las variables analizadas.

Variable	n = 521 (%)
Recurrencia	132 (25)
Edad	51 [43, 61] (20 – 87)
Tamaño del tumor (cm) (NA 3)	3.1 [2, 5] (0.5 – 20)
Mastectomía Radical	355 (68)
Cirugía conservadora	166 (32)
Grado de diferenciación (NA 1)	
Uno	105 (20)
Dos	231 (44)
Tres	184 (36)
Invasión linfovascular	295 (57)
Bordes de la pieza Positivo	56 (11)

Negativo	465 (89)
Número de ganglios	13 [7, 18] (0 – 35)
Número de Ganglios positivos	1 [0, 5] (0 – 32)
Porcentaje de ganglios positivos	9 [0, 46] (0 – 100)
Receptores de estrógenos negativos	181 (35)
Receptores de progesterona negativos	236 (45)
Receptores HER-2 positivos	242 (46)
Terapia hormonal	359 (69)
Adhesión al tratamiento	466 (89)
Periodo libre de enfermedad (meses)	44 [26, 64] (9 – 97)
Defunción	83 (16)
Número de hijos	3 [2, 4] (0 – 15)
Multifocalidad	92 (18)
Microcalcificaciones	202 (39)

Los estadios clínicos más comunes al momento del diagnóstico fueron IIA, IIIB y IIB (Figura 2).

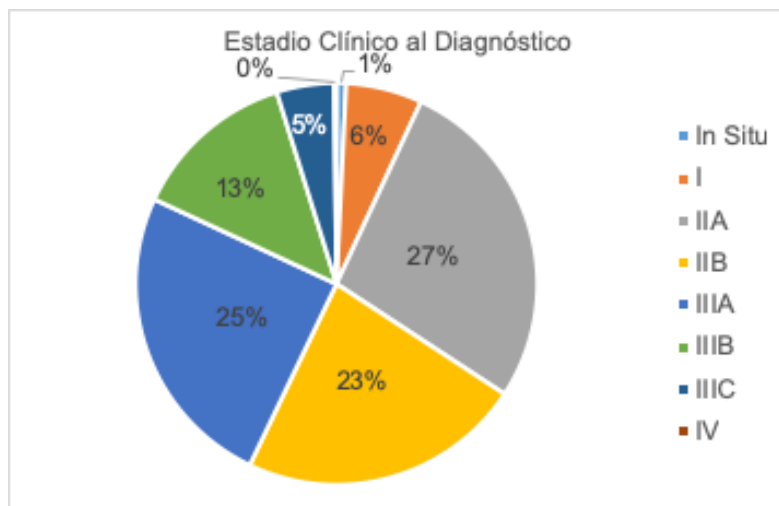


Figura 2 Estadio clínico al diagnóstico de cáncer de mama.

Cuatrocientas cincuenta pacientes fueron a tratamiento con quimioterapia, de las cuales 217 pacientes (48%) recibieron tratamiento adyuvante y 233 (52%) tratamiento neoadyuvante. Un total de 491 pacientes recibieron radioterapia, el 99.6% (489) adyuvante y 0.4% (2) neoadyuvante.

El tipo histológico mas común fue el ductal con el 59% y después el lobulillar con 21% (Figura 3).

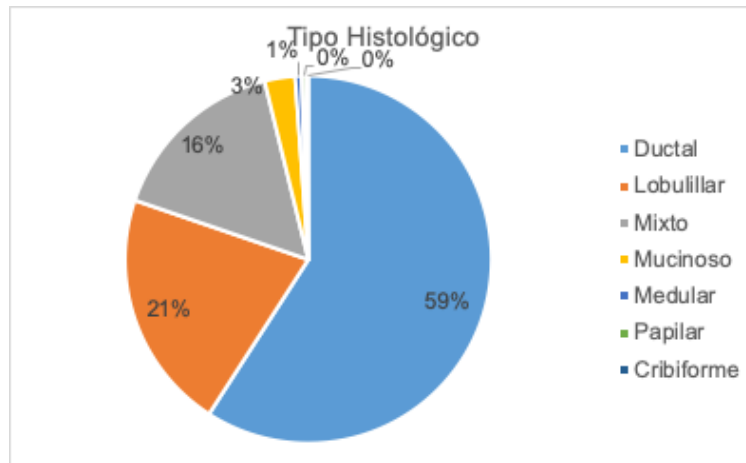


Figura 3 Tipo Histológico al momento del diagnóstico

A 63 pacientes se les realizó una segunda intervención quirúrgica (Figura 4).

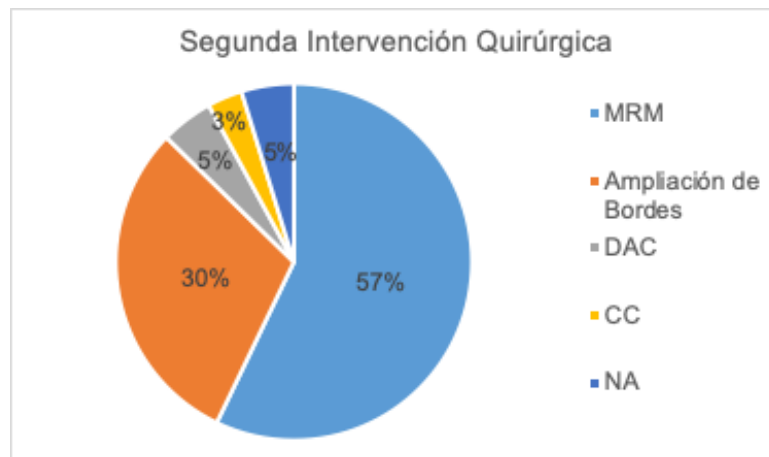


Figura 4 Segunda Intervención Quirúrgica

El análisis comparativo entre grupos se realizó con un total de 514 pacientes que contaban con todas las variables analizadas en el estudio. (Cuadro 5)

Cuadro 5 Análisis de variables por grupos de pacientes con y sin recurrencia

Variable	Recurrencia n = 130	Sin recurrencia n = 384	OR [IC 0.95]	p
Edad	52 [45, 59] (29 – 87)	51 [43, 61] (20 – 83)	1 [0.98, 1.02]	0.62
Tamaño del tumor (cm)	4 [3, 7] (1 – 12)	3 [2, 5] (0.5 – 20)	1.18 [1.09, 1.27]	< 0.001
Mastectomía Radical	98 (75)	251 (65)	1.62 [1.015, 2.63]	0.03
Cirugía conservadora	32 (25)	133 (35)	0.61 [0.37, 0.98]	0.03
Estadio Clínico al Diagnóstico III y IV	80 (61.5)	142 (37)	2.7 [1.7, 4.2]	< 0.001
Invasión linfovascular	103 (79)	187 (49)	4 [2.4, 6.6]	< 0.001
Bordes de la pieza Positivo Negativo	16 (12) 114 (88)	40 (10) 344 (90)	1.2 [0.6, 2.3]	0.52
Grado de diferenciación Uno Dos Tres	9 (7) 56 (43) 65 (50)	95 (25) 172 (45) 117 (30)	0.22 [0.09, 0.46] 0.93 [0.61, 1.4] 2.3 [1.5, 3.5]	< 0.001 0.76 < 0.001
Número de ganglios	14.5 [11, 19] (0 – 35)	12.5 [6, 17] 80 – 35)	1.05 [1.02, 1.08]	< 0.001
Número de ganglios positivos	3 [1, 8] (0 – 32)	1 [0, 3] (0 – 23)	1.15 [1.1, 1.21]	< 0.001
Porcentaje de ganglios positivos	31 [6.5, 66.6] (0 – 100)	5 [0, 33] (0 – 100)	1.02 [1.01, 1.02]	< 0.001
Receptores de estrógenos negativos	58 (45)	120 (31)	1.7 [1.15, 2.7]	0.007
Receptores de progesterona negativos	74 (57)	158 (41)	1.8 [1.2, 2.8]	0.002
Receptores HER-2 positivos	64 (49)	173 (45)	1.18 [0.77, 1.79]	0.41
Quimioterapia	118 (91)	325 (85)	1.78 [0.9, 3.7]	0.10
Radioterapia	124 (95)	361 (94)	1.3 [0.5, 4]	0.66
Terapia hormonal	84 (65)	269 (70)	0.78 (0.50, 1.22)	0.27

Adhesión al tratamiento	102 (78.5)	357 (93)	0.27 [0.14, 0.51]	< 0.001
Periodo libre de enfermedad (meses)	29.5 [19, 48.75] (11 – 73)	49 [29.7, 66] (9 – 97)	0.96 [0.95, 0.97]	< 0.001
Defunción	37 (28.5)	45 (12)	3 [1.7, 5]	< 0.001
Número de hijos	3 [1, 5] (0 – 10)	3 [2, 4] (0 – 15)	1 [0.92, 1.08]	1.0
Multifocalidad	31 (24)	60 (16)	1.6 [0.99, 2.8]	0.04
Microcalcificaciones	30 (23)	166 (43)	0.39 [0.24, 0.63]	< 0.001

En el análisis por grupos, no hubo diferencias significativas para la edad entre las pacientes con recurrencia y sin recurrencia. La mediana de tamaño tumoral en los casos con recurrencia fue de 4 cm y en los casos control de 3 cm. Las etapas clínicas III y IV representaron el 61.5% de los casos de las pacientes con recurrencia y el 37% de las pacientes sin recurrencia.

En lo que respecta a la histología, el tipo ductal representa el 58.1 % de las pacientes sin recurrencia y el 62% en aquellas con recurrencia; el lobulillar también fue más frecuente en los casos con recurrencia que en los que no la presentaron, en ningún caso fue estadísticamente significativo. (Figura 5)

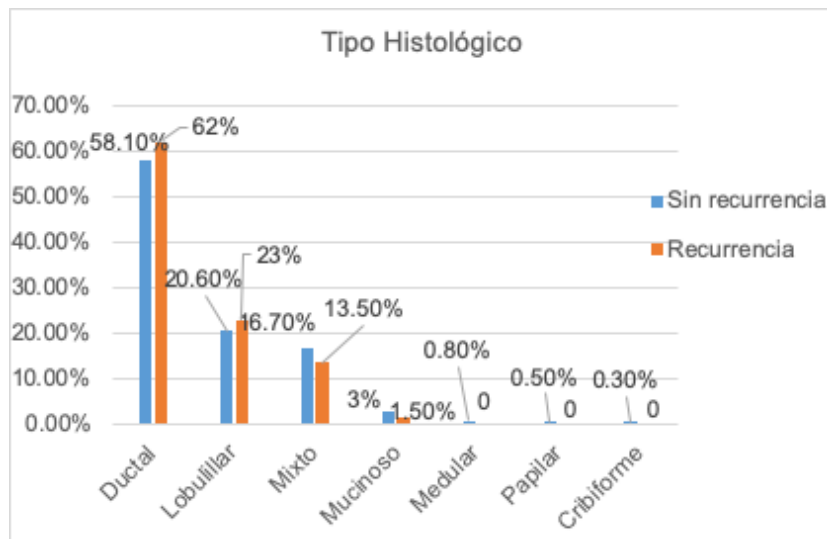


Figura 5 Comparación de tipo histológico entre pacientes con y sin recurrencia

La invasión linfovascular se observó en 79% de las pacientes con recurrencia (n= 103) y en 49% de los casos sin recurrencia (n= 187), con una $p < 0.001$.

En las pacientes con recurrencia se observó una mediana de 31% de ganglios positivos y de 5% en las que no tenían recurrencia con una p significativa.

En lo que respecta a los receptores, 45% de las pacientes con recurrencia y 31% sin recurrencia tuvieron receptores de estrógenos negativos; 57% de las pacientes con recurrencia y 41% sin recurrencia tenían receptores negativos para progesterona negativos. El receptor HER-2 se presentó en el 49% de las de recurrencia y 45% sin recurrencia.

El 21.5% de las pacientes que presentaron recurrencia tuvieron un mal apego al tratamiento en comparación con un 7% de las pacientes sin recurrencia ($p < 0.001$).

La mediana del periodo libre de enfermedad hasta la recurrencia fue de 30 meses con rangos de los 11 a los 73 meses.

En lo que respecta a la radioterapia, de las pacientes sin recurrencia 364 pacientes recibieron tratamiento adyuvante y 1 paciente neoadyuvante; de las que tuvieron recurrencia 125 recibieron tratamiento adyuvante y 1 neoadyuvante.

Las diferencias porcentuales entre grupos en lo que respecta a los estadios clínicos al momento del diagnóstico se observan en la figura 6; los estadios clínicos IIIA y IIIB presentaron una $p < 0.05$ para recurrencia.

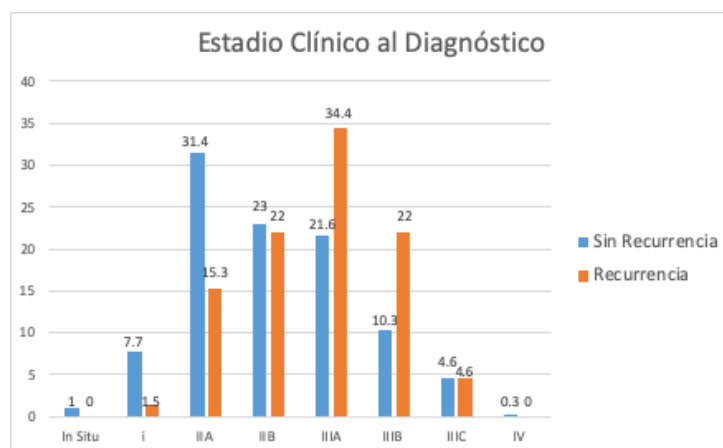


Figura 6 Comparación del estadio clínico al diagnóstico entre pacientes con y sin recurrencia

Los resultados en lo que respecta al tratamiento con quimioterapia se presentan en la figura 7.

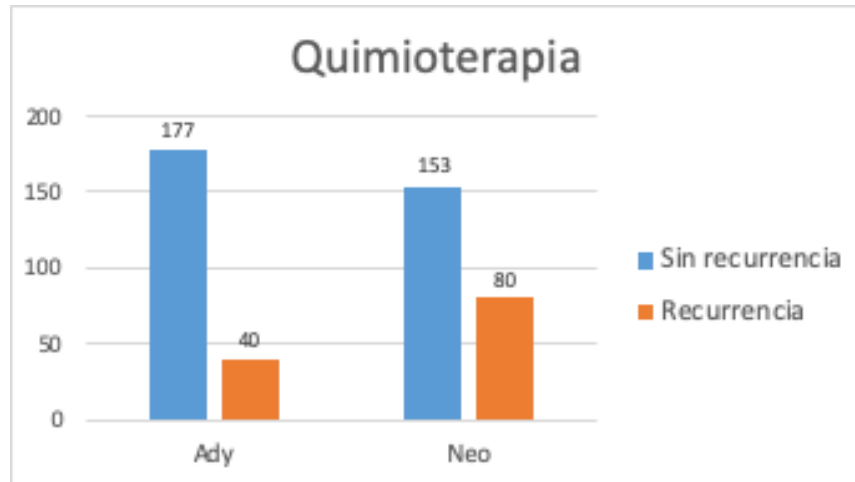


Figura 7 Comparación del tratamiento con quimioterapia entre pacientes con y sin recurrencia

Se realizó un análisis multivariado de regresión logística y con las variables estadísticamente significativas se construyeron tres modelos de predicción basados en árboles de decisión.

El primer modelo de clasificación (figura 8), incluyó las variables independientes que resultaron estadísticamente significativas en el análisis bivariado. Este modelo tuvo un 18% de error, lo que significa que puede predecir con un 82 % de precisión. De acuerdo con la figura 8 las pacientes con mas de 2 ganglios positivos, con menos de 52 meses de seguimiento y reporte de invasión linfovascular, tienen una probabilidad del 60% de presentar recaída. En contraste las pacientes con menos de 2 ganglios positivos, con estadio clínico menor de III y más de 22 meses de seguimiento tienen una probabilidad menor al 10%.

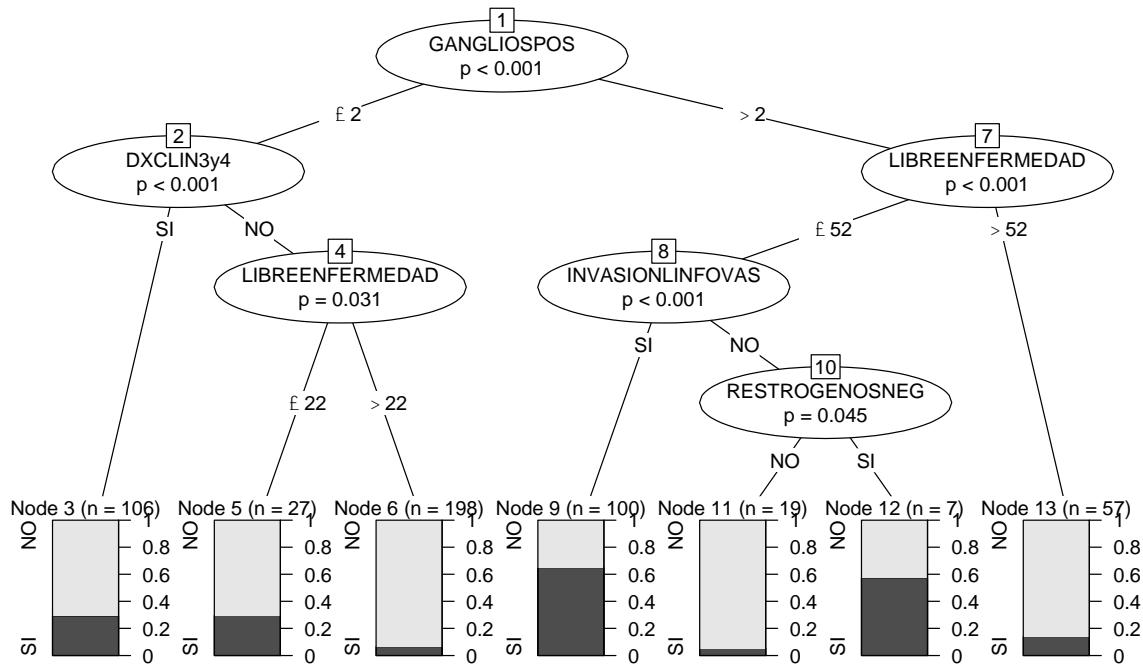


Figura 8 Primer modelo de predicción basado en árbol de decisión.

Los resultados del análisis por regresión logística multivariada al modelo final que incluyó cantidad de ganglios positivos, se presentan en la tabla 6.

Cuadro 6 Resultados del análisis de regresión logística del primer modelo

Variable	Coeficiente	OR	IC 95%	p
Invasión linfocelular	0.75	2.1	1.2 - 3.6	0.005
Grado de Diferenciación	0.62	1.8	1.3 - 2.6	< 0.001
Estadio Clínico al Diagnóstico III y IV	0.75	2.1	1.3 - 3.5	0.002
Microcalcificaciones	- 1.08	0.33	0.19 - 0.57	< 0.001
Número de Ganglios positivos	0.09	1.1	1.05 - 1.16	< 0.001
Adhesión al tratamiento	- 1.28	0.27	0.13 - 0.56	< 0.001
Periodo libre de enfermedad	- 0.02	0.97	0.95 - 0.98	< 0.001

En el segundo modelo de clasificación basado en árboles de decisión (figura 9) se sustituyó únicamente la cantidad de ganglios positivos por el porcentaje de ganglios positivos.

Este modelo nos permitió identificar variables predictivas para recurrencia; tuvo un 19 % de error, lo que significa que puede predecir con un 81 % de precisión.

En este modelo, las pacientes con menos de 52 meses de seguimiento y reporte de invasión linfovascular y diagnóstico clínico III o IV, tiene una probabilidad del 60% de presentar recaída. En contraste las pacientes con menos de 22 meses de seguimiento tienen una probabilidad menor al 10%.

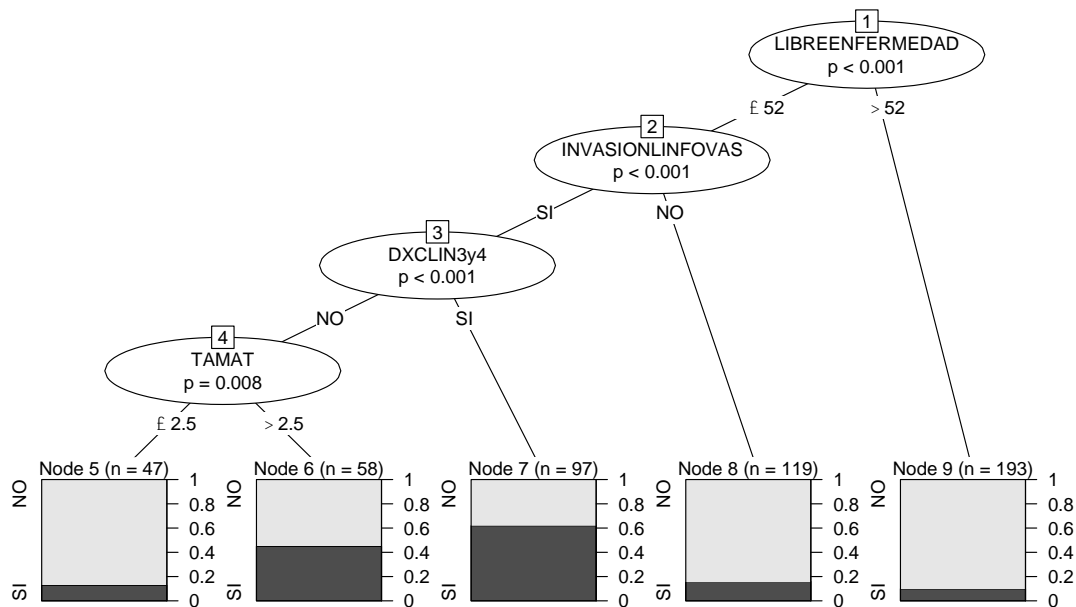


Figura 9 Segundo modelo de predicción basado en árbol de decisión

Los resultados del análisis por regresión logística multivariada al modelo final que incluyó porcentaje de ganglios positivos, se presentan en el cuadro . El área bajo la curva (AUC) de la curva ROC resultó de 0.82 [IC95% 0.78 - 0.86], una capacidad de predicción del 82%.

Cuadro 7 Resultados del análisis de regresión logística del segundo modelo

Variable	Coeficiente	OR	IC 95%	p
Invasión linfovascular	0.84	2.34	1.38 – 3.96	0.001
Grado de Diferenciación	0.63	1.88	1.33 – 2.66	< 0.001
Estadio Clínico al Diagnóstico III y IV	0.87	2.39	1.49 – 3.84	< 0.001

Microcalcificaciones	- 1.06	0.34	0.203 – 0.584	< 0.001
Porcentaje de Ganglios positivos	0.009	1.01	1 – 1.02	0.01
Adhesión al tratamiento	- 1.35	0.25	0.128 – 0.520	< 0.001
Periodo libre de enfermedad	- 0.02	0.972	0.960 – 0.983	< 0.001

En el tercer modelo de clasificación (figura 10) las variables obtenidas para el árbol de decisión posterior a la exclusión de la variable “periodo libre de enfermedad” fueron número de ganglios positivos, etapa clínica 3 y 4 al diagnóstico, adhesión al tratamiento, grado de diferenciación e invasión linfovascular, de la misma manera, se trazó un flujograma sencillo de implementar.

En este modelo se aprecia como, aquellas pacientes con mas de 2 ganglios positivos para metástasis y con una inadecuada adhesión al tratamiento, tienen hasta un riesgo de 80% de recurrencia; por el contrario, en aquellas pacientes que tienen mas de 2 ganglios positivos con una adecuada adhesión al tratamiento y el grado de diferenciación es de 1, el riesgo es del 10%. El modelo tiene una predicción del 81%.

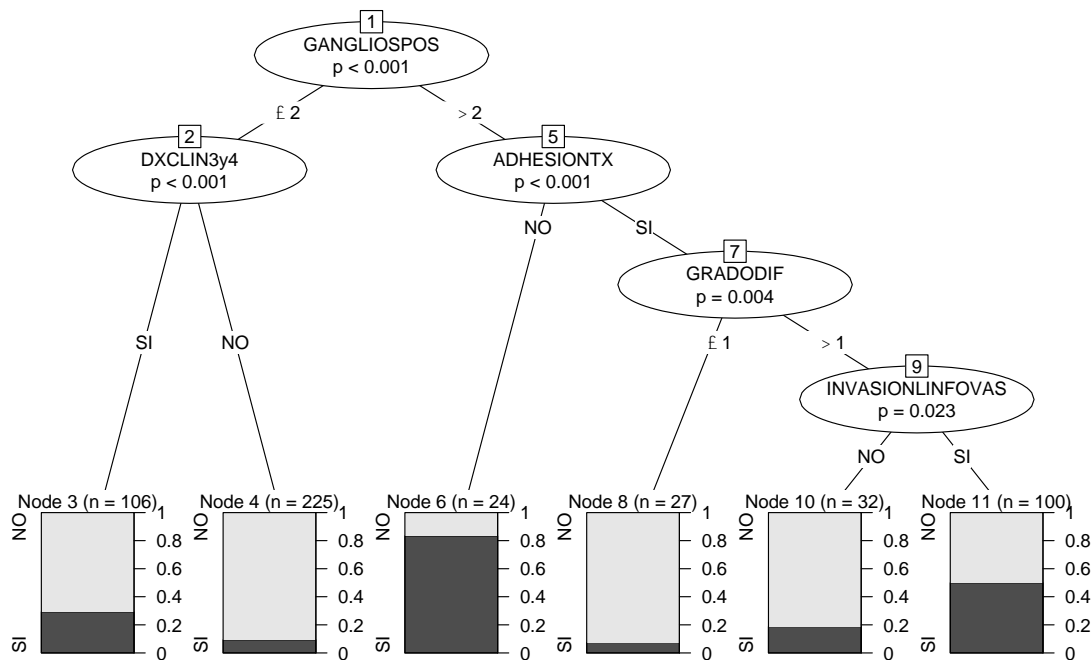


Figura 10 Tercer modelo de predicción basado en árbol de decisión

Discusión.

La mediana de edad de nuestras pacientes diagnosticadas con cáncer de mama fue de 51 años, similar a la descrita por Bautista y Rubio en un estudio realizado en la Unidad de Oncología del Hospital General de México quien reporta 51.64 años.

Se sabe que la frecuencia de recurrencia del cáncer de mama después del tratamiento se correlaciona con ciertas variables clínicas; derivado de nuestro análisis bivariado de asociación, las que presentaron significancia estadística para recurrencia de cáncer de mama de mayor a menor son: la invasión linfovascular (OR 4), estadios clínicos avanzados al momento del diagnóstico (OR 2.7), grado 3 de diferenciación histológica (OR 2.3), receptores negativos para progesterona (OR 1.8) y estrógenos (OR 1.7), la presencia de multifocalidad (OR 1.6), el tamaño tumoral mayor a 4 centímetros (OR 1.18) y 3 o mas ganglios positivos para neoplasia (OR 1.15) o 30% del total de ganglios (OR 1.02).

En las pacientes del Hospital Central Ignacio Morones Prieto la mediana del periodo libre de enfermedad hasta la recurrencia fue de 29.5 meses, esto coincide con lo descrito por Paredes-Arcil que menciona que frecuentemente se presenta dentro de los dos primeros años después del tratamiento.³⁵ En la literatura se menciona que la supervivencia global después de la recurrencia a 5 años va del 20 al 40% y se ha informado de una segunda recurrencia hasta en el 65% de las pacientes.³⁶

En el análisis por grupos entre las pacientes con y sin recurrencia se observó que las etapas clínicas IIIA y IIIB fueron resultaron estadísticamente significativas para recurrencia en nuestro hospital, similar a los referido por múltiples autores que mencionan una mayor frecuencia de recurrencia en pacientes con etapas clínicas avanzadas.³⁴⁻³⁷

En cuanto al grado de diferenciación histológica, el grado 1 de diferenciación se identificó como factor protector para recurrencia, contrario al grado 3 con OR de 0.22 y 2.3 respectivamente, ambos significativos.

En nuestra población con recurrencia, el porcentaje promedio de ganglios positivos para metástasis fue de 31%; Tompkins y Warren encontraron una tasa de recurrencia del 7% en pacientes sin ganglios infiltrados, 9% de las que tenían el

50% de los ganglios tomados, 19% si tenían mas del 50% de los ganglios y hasta 21% en aquellas con el 100% de los ganglios afectados³¹.

En nuestro análisis no se encontró una diferencia significativa entre las modalidades de tratamiento no quirúrgico ya sea con quimioterapia, radioterapia o terapia hormonal, esto puede explicarse quizá a que no se realizó un análisis específico comparativo por etapas clínicas como se realizó en el estudio de Bautista y Rubio donde si encontraron diferencias significativas en una población mexicana.³⁷

En las series publicadas por Billroth en 1876 se menciona una tasa de recurrencia de hasta el 80%, posteriormente con la introducción de la mastectomía radical, Halsted reporta en 1894 hasta una tasa del 6% en una serie de 50 pacientes con vigilancia por 3 años.³¹ Actualmente la tasa de recurrencia oscila entre el 10 y el 20% según la literatura internacional³² similar a la tasa de nuestra institución la cual es del 10%.

En nuestro análisis se observaron múltiples indicadores favorables entre los cuales se incluyen el grado 1 de diferenciación (OR 0.22), adecuada adhesión al tratamiento (OR 0.27), microcalcificaciones (OR 0.39), manejo con quimioterapia adyuvante (OR 0.43) y uso de terapia hormonal (OR 0.78) los cuales son similares a lo que se refiere en la literatura. ^{6,7,16,19,27,34-37}

Como objetivo secundario, y con base en los resultados obtenidos del análisis de las variables clínicas se planteo la realización de un modelo de predicción que tenga una adecuada discriminación de los casos de recurrencia.

Se obtuvieron 3 modelos basados en árboles de decisión, en el primer modelo, analizando las características de la paciente se puede obtener hasta un 82% de precisión en la probabilidad de recaída (figura 8). En el segundo modelo (figura 9) se obtuvo un 81% de precisión tomando en cuenta analizando el periodo de seguimiento sin enfermedad, la invasión linfovascular, etapas clínicas 3 y 4 y el tamaño tumoral mayor a 2.5 cm; para el tercer modelo (figura 10) se decide excluir de las variables tomadas en cuenta el periodo libre de enfermedad; en éste se obtiene un error del 19%.

Los 3 modelos presentados tienen rangos de predicción por arriba del 80% lo cual los convierte en modelos susceptibles a ser probados en estudios prospectivos. Estos

modelo son aplicables a cualquier tipo de paciente sin importar sus características ya que las variables son fáciles de obtener; puede ser utilizado en la práctica clínica de países en vías de desarrollo dado que es el único estudio realizado en una población de este tipo que tiene una discriminación adecuada.

Cabe mencionar que en los resultados obtenidos se apreció que la detección del cáncer de mama en una etapa in situ fue del 0.8% siendo que en algunas series de países de primer mundo se aprecia hasta el 20% de detección en esta etapa, lo cual solo hace notar la carencia en la detección temprana en nuestro país, esto quizá asociado a la falta de información o dificultad en acceso a pruebas de tamizaje.

Se estima que el 70% de las pacientes fallecerán por su enfermedad, por lo tanto, aquellas pacientes con diagnóstico de cáncer de mama deberán mantenerse en vigilancia estrecha.

Las diferencias en el tratamiento inicial pueden cambiar la incidencia de recurrencia, sin embargo, ese factor esta relacionado con otras variables involucradas en la etapificación clínica como el tamaño tumoral y ganglios positivos para la enfermedad.

Las características físicas de la raza hispana varían notablemente de cualquier otra, es por eso que no es lo ideal utilizar las mismas guías de tratamiento que en otras etnias, a pesar de eso, dada la poca información de las pacientes de estos países respecto a esta patología, generalmente se implementan los manejos establecidos en guías de otros países; el análisis llevado a cabo en este ensayo, es el primero que se realiza en pacientes de un país en vías de desarrollo.

El control efectivo de la recurrencia no solo ayuda a las pacientes a retardar la diseminación de la enfermedad, en algunos casos, en los que se detecta de manera temprana puede llegar a ser curativo, aquí radica la importancia del análisis de los factores asociados a recurrencia, con el objetivo de poner mayor énfasis en las pacientes con alto riesgo y se sienten las bases para la toma de acciones encaminadas a disminuirlo.

Limitaciones y/o nuevas perspectivas de investigación.

Es un estudio retrospectivo que brinda información acerca de las variables implicadas en la aparición de recurrencias, posteriormente se brindan 3 modelos que son capaces de ayudar a predecir la reaparición del cáncer. Estos modelos deberán, posteriormente, ser probados de manera prospectiva con pacientes que hayan recibido tratamiento y se encuentren en seguimiento.

Un punto importante a recalcar fue la dificultad para la obtención de los expedientes en archivo clínico, ya que del total de las pacientes con cáncer de mama (1633 casos de enero del 2004 a diciembre del 2019) no se encontraron algunos expedientes por depuración o ausencia obteniendo un total de 521 (32%) expedientes, de los cuales algunos tenían información incompleta, además no se realizó el análisis entre los tipos de recurrencia (regional, local a distancia o combinada), lo cual puede ser material de estudio en líneas de investigación futuras. Una limitante de nuestro estudio es que en el modelo no se predice un momento específico en años de recurrencia de la enfermedad, solo se define la probabilidad de recurrencia; tampoco se realizó el análisis detallado para los tipos de tratamiento (cirugía conservadora contra mastectomía radical modificada) y su influencia sobre la recurrencia, dado que también se debe tomar en cuenta la etapa clínica, el tamaño tumoral y la invasión ganglionar, variables que definen el tratamiento y que fueron analizadas por separado.

Una oportunidad de análisis posterior es el determinar las estadísticas relacionadas al sitio de recurrencia, ya sea local, regional o a distancia, así también analizar el sitio de recurrencia en relación al tipo de tratamiento quirúrgico implementado.

Este estudio abre la posibilidad para nuevas líneas de investigación encaminadas a mejorar las posibilidades de supervivencia de las pacientes con una de las patologías de mayor mortalidad en nuestro país al poder enfocarse en las pacientes de mayor riesgo de recurrencia, además obliga a un análisis y replanteamiento de las guías de seguimiento de la paciente tratada en países en vías de desarrollo.

Proponemos la aplicación de estos modelos de manera prospectiva en cohortes mayores, lo que permitirá su validación ya que la predicción en nuestro estudio es muy satisfactoria.

Aumentar la supervivencia y mejorar la calidad de vida es la meta más importante en el tratamiento de estas pacientes, esto se logra mediante el control y mejoría de los síntomas con tratamiento médico o quirúrgico y evitando los efectos secundarios del mismo.

Conclusiones.

La recurrencia es el principal reto contra el que se enfrentan los médicos que tratan el cáncer de mama.

La identificación temprana es clave en la mejora de la sobrevida, es por eso que es indispensable la detección de las pacientes con riesgo elevado de recurrencia para la toma de acciones.

El estadio clínico avanzado al diagnóstico es factor de riesgo significativo para recurrencia por lo que habría que enfocarse en mejorar la detección temprana.

La presencia de invasión linfovascular se identificó como el factor de riesgo de mayor peso, lo que orienta a prestar mayor atención en las pacientes con ésta.

La falta de apego al tratamiento aumenta el riesgo de recaída, por lo que se deben enfocar esfuerzos en la búsqueda de estrategias para evitar el abandono.

Existe una carencia muy importante en la detección en etapas tempranas del cáncer de mama en nuestra región lo cual obliga a buscar nuevas técnicas de tamizaje.

La implementación de un modelo predictor de riesgo permitirá la toma de decisiones en base al porcentaje de probabilidad de resurgimiento de la enfermedad.

Bibliografía.

1. Consejo de Salubridad General. Diagnóstico y Tratamiento del Cáncer de Mama en Segundo y Tercer nivel de Atención. Guía de Práctica Clínica, México, Secretaría de Salud, 2009, Disponible en: http://www.cenetec.salud.gob.mx/descargas/gpc/CatalogoMaestro/232_IMSS_09_Ca_Mama_2oN/EyR_IMSS_232_09.pdf
2. International Agency for Research on Cancer. Breast. Globocan 2018, World Health Organization. Disponible en: <https://gco.iarc.fr/today/data/factsheets/populations/900-world-fact-sheets.pdf>
3. World Health Organization. Cáncer de mama: Prevención y Control. 2020. Disponible en: <https://www.who.int/topics/cancer/breastcancer/es/>
4. INEGI, Estadísticas a propósito del día mundial contra el cáncer (4 de febrero), Datos Nacionales, México. Feb 2018, Comunicado de Prensa Núm 61/18
5. Consenso Mexicano sobre diagnóstico y tratamiento del cáncer mamario. Colima 2017. Séptima Revisión
6. Mohar-Bentacourt A, Rodríguez-Cuevas S, Barrera-Franco JL. Registro hospitalario interinstitucional de cáncer de mama, grupo de 10 mil pacientes. Presentado en el 34a Congreso Nacional de Oncología, Tijuana, B. C., 21 de octubre de 2016.
7. Fisher B, Costantino JP, Wickerham DL, et al. Tamoxifen for the prevention of breast cancer: current status of the National Surgical Adjuvant Breast and Bowel Project P-1 study. J Natl Cancer Inst 2005;97(22):1652- 1962.
8. Lester S, Bose S, et al. Protocol for the examination of specimens from patients with invasive carcinoma of the breast. AJCC/UICC TNM 7th Ed. January 2016.
9. Perou CM, Sorlie T, Eisen MB, et al. Molecular portraits of human breast tumors. Nature, 2000;406(6797):747- 752.
10. Rakha EA, El-Sayed ME, et al. Expression profiling technology: its contribution to our understanding of breast cancer. Histopathology, London 2008; 52:67-81.
11. Marchio C, Reis-Filho JS. Molecular diagnosis in breast cancer. Diagnostic Histopathology. London 2008;14(5):202- 213.

12. Geyer FC, Marchio C, Reiss-Filho JS. The role of molecular analysis in breast cancer. *Pathology*. London, 2009;41:77-88.
13. Barghava R, Striebel J, Beriwal S, et al. Prevalence, morphologic features and proliferation index of breast carcinoma molecular classes using immunohistochemical surrogate markers. *Int J Clin Exp Pathol*: San Francisco California. 2009; 2: 444-455.
14. Edge SB, Byrd DR, Compton CC, et al. *AJCC cancer staging manual*. Springer 7th ed. New York, NY, 2010:347-376.
15. Agarwai T, Paterl B, Rajan P, et al. Core biopsy versus FNAC for palpable breast cancers. Is image guidance necessary? *Eur J Cancer* 2003; 39:52-56
16. Arce C, Bargalló E, Villaseñor Y, et al. *Cancer de Mama. Oncoguía*. Instituto Nacional de Cancerología. 2011: pp 77-86
17. Fisher B, Anderson S, Bryant J, et al. Twenty– year follow-up of a randomized trial comparing total mastectomy, lumpectomy, and lumpectomy plus irradiation for the treatment of invasive breast cancer. *N Engl J Med*. 2002; 347:1233
18. 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
19. Early Breast Cancer Trialists' Collaborative Group (EBCTCG) Effects of chemotherapy and hormonal therapy for early breast cancer on recurrence and 15-year survival: an overview of the randomized trials. *Lancet*. 2005; 365: 1687-1717
20. Aebi S, Davidson T, Gruber G, et al. Primary breast cancer: ESMO Clinical practice guidelines for diagnosis, treatment and follow-up. *Ann Oncol*. 2010; 21(suppl 5): 9-14
21. Cellini C, Houston TL, Martins D, et al. Multiple resections vs mastectomy in patients with persistent residual disease following breast conservative surgery. *Am J Surg*. 2005; 189:662-666
22. Gerson R, Serrano A, Villalobos A, Sánchez-Forgach E, Sánchez-Basurto C, Murillo A, et al. Biomarcadores en el pronóstico y respuesta al tratamiento en cáncer mamario. *Gac Med Mex* 2002;138:15-24.

23. 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.
24. Allred DC, Bustamante MA, Daniel CO, Gaskill HV, Cruz AB Jr. Immunocytochemical analysis of estrogen receptors in human breast carcinomas. Evaluation of 130 cases and review of the literature regarding concordance with biochemical assay and clinical relevance. *Arch Surg* 1990;125:107-113.
25. Leonhardt SA, Boonyaratanakornkit V. Progesterone receptor transcription and non-transcription signaling mechanisms. *Steroids* 2004; 68:761-770.
26. Gerson R, Serrano A. Prognosis in early breast cancer according HER2 and hormone receptors expression. *GAMO* 2008; 7:45-51.
27. Pérez-Michel L, et al. Recurrencia de cáncer de mama en mujeres del Noroeste de México. 2009. *Cirugía y cirujanos*, Volumen 77, No. 3, Mayo-Junio 2009
28. Jemal A, Thun MJ, Ries LA, et al.: Annual report to the nation on the status of cancer, 1975–2005, featuring trends in lung cancer, tobacco use, and tobacco control. *J Natl Cancer Inst* 2008; 100: 1672–94.
29. Gerber B, Freund M, Reimer T. Recurrent Breast Cancer, Treatment Strategies for Maintaining and Prolonging Good Quality of Life. 2015. *Medicine*. 107(6), 133–137
30. Mandeville PB., *Tips Bioestadísticos. Tamaño de la muestra V*, CIENCIA-UANL (2006) 9: 100 – 103
31. Kennedy MJ, Abeloff MD. Management of locally recurrent breast cancer. *Cancer* 1993; 71: 2395-409.
32. Donegan WL, Perez-Mesa CM, Watson FR. A biostatistical study of locally recurrent breast carcinoma. *Surg Gynecol Obstet* 1966; 112: 529-40.
33. Hathaway CL, Rand RP, Moe R, Marchioro T. Salvage surgery for locally advanced and locally recurrent breast cancer. *Arch Surg* 1994; 129: 582-7 .
34. National Comprehensive Cancer Network. Invasive Breast Cancer. NCCN Guidelines Version 1.2020. BINV-16



35. Paredes-Aracil E. Palazón-Bru A, Folgado-de la Rosa DM. A scoring system to predict recurrence in breast cancer patients. 2018. *Surgical Oncology* S0960-7404 (18) 30181-6
36. Cantú de León D. López CM. Carcinoma de mama localmente recurrente. *Cirujano General. México* Vol 22 Num 1-2000;22:62-68
37. Bautista-Hernández Y. Rubio.Nava O. Pérez-Villanueva H. Resultados en el tratamiento de cáncer de mama localmente avanzado en la unidad de oncología del Hospital General de México. Enero 2012. *Gaceta Mexicana de Oncología* Vol. 11 Núm 1. Pp 5-17.

Anexos.

Anexo 1. Registro del protocolo de investigación



HOSPITAL CENTRAL
"DR. IGNACIO
MORONES PRIETO"

San Luis Potosí, S.L.P., a 29 de mayo de 2019

Dr. José de Jesús Zermeño Nava, Investigador principal
Dr. Gilberto Esteban Arteaga Alfaro, Tesista
PRESENTE.-

Por este medio se le comunica que su protocolo de investigación titulado **Factores asociados a recurrencia de cáncer de mama en el Hospital Central "Dr. Ignacio Morones Prieto"**, fue evaluado por el Comité de Investigación, con Registro en COFEPRIS 17 CI 24 028 093, así como por el Comité de Ética en Investigación de esta Institución con Registro CONBIOETICA-24-CEI-001-20160427, y fue dictaminado como:


APROBADO

El número de registro es **43-19**, el cual deberá agregar a la documentación subsecuente, que presente a ambos comités.

La vigencia de ejecución de este protocolo es por 1 año a partir de la fecha de emisión de este oficio, de igual forma pido sea tan amable de comunicar a los Comités de Investigación y de Ética en Investigación: la fecha de inicio de su proyecto, la evolución y el informe técnico final.

*Se le recuerda que todos los pacientes que participen en el estudio deben firmar la versión sellada del formato de consentimiento informado.

Atentamente


Dra. Ma. Del Pilar Fonseca Leal
Sub-Directora de Educación e Investigación en Salud
Hospital Central "Dr. Ignacio Morones Prieto"



C.C.P. Archivo

Anexo 2. Carta de compromiso de confidencialidad de datos

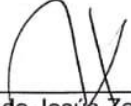
CARTA COMPROMISO DE CONFIDENCIALIDAD DE DATOS

Dr. Francisco Alcocer Gouyonnet
Director General del Hospital Central "Dr. Ignacio Morones Prieto"

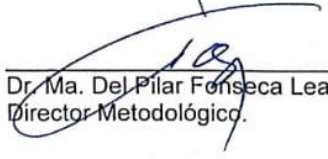
Hacemos constar:

- Que se realizará el Proyecto de investigación titulado "Factores asociados a recurrencia de cáncer de mama en el Hospital Central Dr. Ignacio Morones Prieto" por medio de la revisión de expedientes clínicos, siguiendo lo establecido en el Proyecto de Investigación autorizado por los Comités de Ética en Investigación e Investigación del Hospital Central "Dr. Ignacio Morones Prieto".
- Los datos a obtener del expediente clínico son: La edad, el tipo histológico ductal, las etapas clínicas avanzadas, el mayor grado histológicos, los ganglios positivos, la ausencia de receptores de estrógeno, la positividad del HER-2, el tamaño tumoral mayor a 2 cm, la invasión linfovascular y la multifocalidad de las pacientes con recurrencia de cáncer de mama
- Que nos comprometemos a mantener una estricta confidencialidad de los datos personales procedentes de los expedientes de archivo clínico.
- Los resultados obtenidos de dicho Proyecto de investigación podrán ser divulgados en congresos, reuniones y publicaciones científicas salvaguardando siempre la confidencialidad de los datos personales.
- Que dicho estudio se llevará a cabo contando con la colaboración de los Dres. José de Jesús Zermeño Nava, Ma. Del Pilar Fonseca Leal, Gilberto Esteban Arteaga Alfaro, como investigadores colaboradores.


San Luis Potosí, S. L. P, 22 de abril de 2019



Dr. José de Jesús Zermeño Nava
Investigador principal



Dr. Ma. Del Pilar Fonseca Leal
Director Metodológico.



Dr. Gilberto Esteban Arteaga Alfaro
Tesisista.Co-investigador.

Anexo 3. Hoja de recolección de datos

	A	B	C	D	E	F	G	H	I	J	K	L	M	N	O	P	Q	R	S	
1	Columna1	Columna2	Columna22	Columna4	Columna5	Columna6	Columna7	Columna8	Columna9	Columna10	Columna11	Columna12	Columna13	Columna14	Columna15	Columna16	Columna17	Columna18	Columna19	
2	NOMBRE	FOLIO	Fecha de Dx Re	EDAD	TIPO HISTOLÓGICO	ETAPA CLÍNICA	METS	GANGLIONAR	R. ESTROGENOS	R. PROGESTERONA	HER-2	MULTIFOCALIDAD	TUMOR > 2 CM	INVASIÓN LINFOVASCULAR	GRADO DIF.	NECROSIS	RT	QT	OX	DEFUNCIÓN
3																				
4																				
5																				
6																				
7																				
8																				
9																				
10																				
11																				
12																				
13																				
14																				

Anexo 4.- Cronograma

	A	B	C	D	E	F	G	H	I	J	K	L	M	N	O	P	Q	R	S	T	U	V
1	FASE	ACTIVIDAD	Abril. 2019	Mayo. 2019	Junio. 2019	Julio. 2019	Agosto. 2019	Septiembre. 2019	Octubre. 2019	Noviembre. 2019	Diciembre. 2019	Enero. 2019										
2			días 1-15	16-31	días 1-15	16-28	días 1-15	16-31	días 1-15	16-30	días 1-15	16-31	días 1-15	16-30	días 1-15	16-31	días 1-15	16-31	días 1-15	16-30	días 1-15	16-31
3		Definición de aspectos generales																				
4	Preparación del estudio	Propuesta del estudio																				
5		Orientación a colaboradores																				
6		Busqueda y recolección de información																				
7		Escritura de formato de sometimiento																				
8	Escritura del Protocolo y validación	Sometimiento del protocolo a comité de GO																				
9		Sometimiento del protocolo a comité de Investigación																				
10		Sometimiento del protocolo a comité de Ética																				
11		Aceptación y Validación del procedimiento																				
12	Captura de datos del Protocolo	Capacitación de Médicos para captura de datos																				
13		Captura de datos de los expedientes de archivo																				
14		Valoración posterior a la captura de datos																				
15	Análisis de datos	Análisis de los factores asociados a recurrencia																				
16		Obtención de resultados de los factores																				
17		Generación del Modelo de Predicción de riesgo y análisis de expertos																				
18		Plasmar resultados, discusión y conclusiones																				