

Instituto de Servicios de Salud Pública del Estado de Baja California

Dirección de Enseñanza y Vinculación

Hospital General Tijuana

Departamento de Enseñanza e Investigación



TITULO DE LA INVESTIGACIÓN:

**Factores de recurrencia posterior a tratamiento quirúrgico
definitivo en pacientes de cáncer de mama en el Hospital
General Tijuana.**

**PARA OBTENER EL TITULO DE ESPECIALIDAD EN
GINECOLOGIA Y OBSTETRICIA**

PRESENTA:

Dr. Juan Manuel de Dios Rivera

Mexicali, B. C. Noviembre 2015

**Universidad Autónoma de Baja California
Facultad de Medicina Mexicali
Cordinacion de Posgrado e Investigacion**



Titulo de la investigacion:

**Factores de recurrencia posterior a tratamiento quirurgico
definitivo en pacientes de cáncer de mama en el Hospital
General Tijuana.**

**Trabajo Terminal para obtener el Diploma de Especialidad en
GINECOLOGIA Y OBSTETRICIA**

Presenta:

Juan Manuel de Dios Rivera

Mexicali, B. C., Noviembre 2015

**INSTITUTO DE SERVICIOS DE SALUD PUBLICA DEL ESTADO DE BAJA
CALIFORNIA**

DIRECCION DE ENSEÑANZA Y VINCULACION

HOSPITAL GENERAL DE TIJUANA

DEPARTAMENTO DE ENSEÑANZA E INVESTIGACION



TITULO DE LA INVESTIGACIÓN:

**Factores de recurrencia posterior a tratamiento quirurgico definitivo en
pacientes de cáncer de mama en el Hospital General Tijuana.**

**PARA OBTENER EL TITULO DE ESPECIALIDAD EN
GINECOLOGIA Y OBSTETRICIA**

PRESENTA:

Dr. Juan Manuel de Dios Rivera

Asesor de Tesis:

Dr. Jesus Portillo Reyes

Asesor de investigacion:

Dr. Marcelino Morales

Tijuana, B.C, Noviembre 2015.

Autorización del Trabajo Terminal



DR. FERNANDO MARTIN PEÑUÑURI YEPÍZ
DIRECTOR DEL HOSPITAL GENERAL DE TIJUANA



DRA. BIANCA ELISA GARCIA FRAGOSO
JEFE DE ENSEÑANZA E INVESTIGACION



DRA. LUZ ELENA ABURTO MARQUEZ
JEFE DEL SERVICIO DE GINECOLOGIA Y OBSTETRICIA



DR. AGUSTIN AVILA VAZQUEZ
PROFESOR DEL CURSO DE GINECOLOGIA Y OBSTETRICIA



DR. JESUS PORTILLO REYES
ASESOR DE LA INVESTIGACION



JUAN MANUEL DE DIOS RIVERA
SUSTENTANTE DEL EXAMEN PARA OBTENER EL DIPLOMA DE
ESPECIALIDAD EN GINECOLOGIA Y OBSTETRICIA.

Dedicatoria

Quiero dar gracias a Dios por permitirme terminar la especialidad médica en el área de ginecología y obstetricia

Este trabajo de investigación va con dedicatoria especial para mi hija Ximena Sofía que aunque no está conmigo en estos momentos, siempre ha sido parte fundamental de mi vida y todos mis logros son para ella en especial.

Agradecer a mis padres que me apoyaron, siempre estuvieron para mí, en los momentos más difíciles dándome ánimos de seguir adelante.

Agradecer también a todos mis médicos adscritos y maestros que tuvieron que ver en mi enseñanza, aprendizaje durante esta travesía de cuatro años, tan difícil pero tantos logros y satisfacciones me ha dejado.

De antemano agradecer al personal de enfermería de esta institución Hospital General Tijuana por ayudarme, enseñarme el manejo hospitalario según las circunstancias.

Resumen

Objetivo: El Objetivo fue determinar la tasa de recurrencia en pacientes con cáncer de mama estadios I a IIIc posterior a tratamiento quirúrgico definitivo en el Hospital General Tijuana (HGT). **Pacientes y Métodos:** Estudio descriptivo, abierto, observacional, retrospectivo, analítico, de tipo cohorte retrospectivo o histórico. Se consideró como universo a 194 pacientes con diagnóstico de cáncer de mama de estadios IA a IIIc, mayores de edad, a las que se les realizó tratamiento quirúrgico definitivo en el HGT en el período comprendido de agosto del 2011 hasta agosto del 2014 y que tuvieron un seguimiento mínimo pos-cirugía mayor a seis meses y expediente completo. El muestreo fue por conveniencia, al aplicar los criterios de inclusión y de exclusión solo se incluyeron en el estudio 112 pacientes. **Resultados:** La edad promedio fue de 52.78 años (*DE* 11.67, 27 - 83), presentaron recurrencia 11 participantes (9.8 %). En el año 2013 se registraron el mayor número de cirugías, con una frecuencia de 48 (42.9 %), el tipo más frecuente fue cirugía conservadora 66 (58.9 %), se realizó resección axilar en 105 (95.8 %). El mayor número de ganglios afectados fueron 18, no se reportaron ganglios afectados en un 25.9 %. El tamaño de tumor más grande reportado fue de 10 centímetros. En cuanto a márgenes tumorales libres, se reportaron como positivo 91 que representa el 81.3 % de la muestra. El 77.7 % usó hormonoterapia. La media de receptor de estrógeno fue de 54.98 ± 42.2 . En marcador de progesterona positivo se encontraron a 40 participantes que representan el 35.7 %. La tasa de recurrencia fue de 9.82 % en un año. **Conclusiones:** La tasa de recurrencia es menor a la reportada a nivel nacional y a la par a la reportada a nivel internacional. Ninguno de los factores de recurrencia obtuvo valor estadísticamente significativo ($p < .05$), algunos tienen tendencia clínica de importancia como son la selección de pacientes en cirugía conservadora o radical, la edad mayor de 65 años, estado hormonal de las pacientes sobretodo HER2neu, el grado tumoral en específico el Grado 3 o poco específico el tumor.

Índice de contenido

Contenido	Página
Capítulo I	
Introducción	10
Epidemiología del cáncer de mama	10
Morbilidad y Mortalidad por cáncer de mama en México	11
Factores de Riesgo para cáncer de mama	11
Factores hereditarios	12
Factores hormonales/reproductivos	12
Factores ambientales	12
Factores biológicos	12
Clasificación del cáncer de mama	13
Clasificación Histológica	13
Clasificación Biomolecular	13
Sistema de categorización diagnóstica por imagenología	13
Sintomatología del cáncer de mama	14
Abordaje diagnóstico	15
Exploración mamaria	16
Ultrasonido	16
Mastografía	16
Resonancia magnética	17
Biopsia de mama	17
Estadificación	17
Tratamiento de cáncer de mama	18
Tratamiento quirúrgico	18
Terapia Adyuvante	19
Terapia Endócrina	19

Contenido	[XI]	Página
Radioterapia		19
Terapia Neoadyuvante		21
Tratamiento para la enfermedad recurrente local		22
Seguimiento		22
Recurrencia		22
Sistemas de medición de recurrencia o pronóstico		23
Planteamiento del problema		24
Justificación		26
Pregunta de investigación		27
Objetivo general		28
Objetivos específicos		28
Hipótesis		28
Hipótesis de trabajo		28
Hipótesis nula		28
Capítulo II		
Material y Métodos		29
Tipo de estudio		29
Universo		29
Tamaño de muestra		29
Criterios de selección		29
Criterios de inclusión		29
Criterios de exclusión		29
Criterios de Eliminación		29
Variables de estudio		29
Parámetros de medición		30
Procedimiento de captación de la información		30

Contenido	[XII]	Página
Plan de análisis estadístico		31
Consideraciones éticas y prevención de riesgo		31
Capítulo III		
Resultados		
Características demográficas de los participantes		32
Datos descriptivos de las variables de estudio		32
Resultados por objetivos e hipótesis		36
Capítulo IV		
Discusión		38
Conclusiones		40
Bibliografía		41
Anexos		43
Consentimiento informado		44

Lista de tablas

Tabla	Página
1. Clasificación Breast Imaging Reporting and Data System (BI- RADS [®])	46
2. Escala de Scarff Bloom Richardson para clasificación de grado tumoral (SBR)	47
3. Prueba de normalidad de Kolmogorov-Smirnov	48
4. Matriz de correlación de Spearman para las variables de estudio	49
5. Tipo de tratamiento pos operatorio	50
6. Estadio de clasificación	51
7. Tipo de adenoma	52
8. Grado tumoral	53
9. Clasificación de puntaje SBR	54
10. Localización tumoral	55
11. Componentes insitu	56
12. Márgenes tumorales libres	57
13. Clasificación HER-2/neu	58
14. Datos de recurrencia	59
15. Factores de riesgo para recurrencia	60
16. Recurrencia por grupo de edad	61
17. Relación entre recurrencia y estado hormonal	62
18. Relación entre recurrencia y escala SBR	63
19. Numero de ganglios afectados por grupo de recurrente o no	64
20. Modelo de regresión lineal múltiple	65
21. Efectos de las variables de estudio sobre la recurrencia	66

Capítulo I

Introducción

Las mamas son una par de órganos glandulares característicos de los mamíferos. Internamente son glándulas sudoríparas modificadas para producir leche. Constan de dos elementos fundamentales: 1) los acinos glandulares o lóbulos glandulares, donde se encuentran las células productoras de leche y; 2) los ductos, un conjunto de estructuras tubulares que confluyen en canalículos que terminan en los conductos galactóforos, dilataciones ductales a modo de reservorios situados inmediatamente después del pezón, formados por un epitelio escamoso.

Estos conductos se encargan de llevar la leche desde los lóbulos glandulares hasta el pezón que está en el centro de un área oscura llamada areola. En la base del complejo areola-pezón, se localizan las células mioepiteliales, rodeadas de fibras musculares radiales que permiten la salida de la leche ante ciertos estímulos. El resto del seno está compuesto por tejido conjuntivo y adiposo, además de nervios, vasos arteriales y venosos. Los vasos linfáticos drenan los ganglios linfáticos axilares, (SEOM [Sociedad Española de Oncología Médica], 2013).

La SEOM (2013) definió el cáncer de mama como la proliferación acelerada e incontrolada de células del epitelio glandular que han aumentado enormemente su capacidad reproductiva. Una célula cancerosa de mama generalmente se duplica cada 100-300 días. Una neoplasia de mama de 1 cm realiza cerca de 30 duplicaciones antes de alcanzar este tamaño, por lo que este cáncer evoluciona aproximadamente en siete años. Esta simple estimación sugiere la utilidad de la detección temprana, con métodos capaces de visualizar alteraciones (subclínicas) de tamaño inferior a un centímetro (Kopans, 1999).

Epidemiología del cáncer de mama

En el mundo occidental, el cáncer de mama es el más frecuente en la mujer. El modo y el número de casos que afectan al entorno familiar y social propician cada día más investigación para hallar nuevos fármacos y formas de tratamiento. El tratamiento del cáncer de mama ha cambiado radicalmente durante los últimos años. Dependiendo de las

características del tumor, difiere sustancialmente y permite diseñar a medida el modo de combatirlo.

Los avances en el diagnóstico precoz y tratamiento de la enfermedad, muestran excelentes resultados, lo que supone un avance positivo para el control total de la enfermedad.

Morbilidad y Mortalidad por cáncer de mama en México

La mortalidad por cáncer de mama se ha duplicado en 22 años. El panorama epidemiológico de esta patología en la población mexicana se transformó en los últimos 50 años en un problema de salud pública. Los factores de riesgo conocidos están asociados a exposición prolongada de estrógenos y patrones reproductivos que son indicadores de estilos de vida y por esto resultan difíciles de modificar. Reducir la mortalidad requiere mejorar la detección temprana y las estrategias de tratamiento.

Entre los procedimientos de detección, se incluyen la autoexploración y el examen clínico, la mamografía puede ofrecer una detección más oportuna. En México, las mamografías se han utilizado casi totalmente con fines de diagnóstico. En 2003 se publicó la Norma Oficial Mexicana NOM-041-SSA2-2002, Para la prevención, diagnóstico, tratamiento, control y vigilancia epidemiológica del cáncer de mama que abre la posibilidad para un programa de escrutinio poblacional que instrumente el uso de las mamografías como herramienta de detección.

En México, el cáncer de mama ocupa el primer lugar en incidencia de las neoplasias malignas en mujeres, representa 11.34 % de todos los casos de cáncer, hay un incremento global de aproximadamente 1.5 % anual, sin embargo en los países de economía emergente este incremento es alrededor de 5 %. El grupo de edad más afectado se encuentra entre los 40 y los 59 años de edad (Arce C., Bargalló, E., Villaseñor, Y., Gamboa, C., Lara, F., Pérez Sánchez, V., & Villarreal, P. ,2011; Dirección General de Epidemiología, Secretaría de Salud México, 2003).

Factores de riesgo para cáncer de mama

Los factores de riesgo más importante de sufrir cáncer de mama es ser mujer, (100-1). La incidencia se incrementa con la edad, duplicándose cada 10 años hasta la

menopausia. En el 46 % de las mujeres mexicanas se presenta antes de los 50 años y el grupo más afectado es el de 40 a 49 años (Brandan & Villaseñor, 2006).

Otros factores de riesgo son la ingesta de hormonas, el tiempo de uso y edad de inicio de uso de anticonceptivos. La historia familiar, mutaciones genéticas BRCA1 y BRCA2 (1/1000), polimorfismos genéticos asociados a la síntesis de estrógenos, son factores que determinan la prevalencia de cáncer mamario (Calderón et al, 2000).

Aunque se debe considerar que en el 85 % de los casos de cáncer mamario no hay evidencia de historia familiar, cuando ésta se presenta, el riesgo para la mujer con antecedentes familiares (madre, hermana, hija) es 2 a 3 veces mayor. La mayoría de los cánceres debido a mutaciones ocurre antes de los 65 años.

Mujeres con antecedentes de hiperplasia epitelial atípica, patología benigna proliferativa, tienen 4 a 5 veces más riesgo de desarrollar cáncer mamario. Antecedentes de cáncer de mama en primera línea, asociados a cambios proliferativos lo incrementa nueve veces (Calderón et al, 2000).

Los factores de riesgo para cáncer de mama se dividen de la siguiente manera:

Factores hereditarios.

Estos son el 80 % esporádico y el 20 % hereditario. Por antecedente familiar (madre/hermana), el riesgo relativo es de 1.5 a 3. Por mutación autosómica dominante del gen BRCA, se presenta el 40% [BRCA1 y BRCA2] (Acuña & Román, 2013)

Factores Hormonales/Reproductivos.

Estos aumentan el riesgo relativo (RR), entre ellos encontramos la premenopausia, edad, menarca temprana (RR 1.3), nuliparidad (RR 1.4), 1^{er} embarazo después de los 30 años (RR 1.9), anticonceptivos orales por más de 5 años (RR 1.2) y la menopausia tardía (RR 1.5) (13).

Factores ambientales.

Algunos como la dieta rica en grasa (RR: 1.2), el índice de masa corporal (> 31), el consumo de alcohol y de tabaco, y recibir radiación en menores de 40 años (RR > de 4)

Factores Biológicos.

En estos encontramos la patología y densidad mamaria, aumenta (RR 4.7) (13)

Clasificación del cáncer de mama

Clasificación histológica

Fue emitida por la OMS en 2002 y actualizada en 2012, basando los carcinomas en el tipo celular y no en el lugar de origen, de tal manera que se clasifican en el siguiente orden: a) ductal in situ, b) lobulillar in situ, c) ductal invasivo, d) lobulillar invasivo, e) mucinoso, f) medular, g) papilar, h) adenoideo-quístico, i) tubular, j) secretor, k) inflamatorio, l) apocrino, m) metaplásico, n) espinocelular y; o) enfermedad de Paget (Pezón).

Clasificación biomolecular

Las características histológicas del cáncer de mama permiten diferenciar alteraciones genéticas y clasificarlas para la definición de factores pronósticos y de tratamiento. Perou y Sorlie identificaron cuatro subtipos, esta taxonomía molecular se basó en la identificación de una lista de genes y su posterior agrupación jerárquica. I) Luminal; II) similar a basal; III) similar a normal y IV) HER2/ERBB2 (Imigo, 2011).

Desde el punto de vista de la inmunohistoquímica se clasifica por la presencia o no de receptores de estrógenos del tumor en cuatro grupos. 1) tumores con receptores de estrógenos positivos. Luminal A: receptores de estrógeno positivos, receptores de progesterona positivos o negativos y c-erB-2 negativo, 2) Luminal B: receptores de estrógeno positivos, receptores de progesterona positivos, c-rB-2 positivo y tumores con receptores de estrógeno negativos, 3) HER 2 NEU: receptores de estrógenos negativos, receptores de progesterona negativos, c-erB-2 positivo, y 3) Similar a basal: receptores de estrógeno negativo, receptores de progesterona negativos, c-erB-2: negativo. (Uribe, 2010).

Sistema de categorización diagnóstica por imagenología y recomendaciones

En 1992 el American College of Radiology desarrolló un método para clasificar los hallazgos mamográficos llamado “para estandarizar la terminológica y el sistema del informe mamográfico, categorizar las lesiones estableciendo el grado de sospecha y asignar una recomendación sobre la actitud a tomar en cada caso.

En 2003 el BI-RADS amplia la definición de algunos términos, introduce nuevas secciones para ecografía y resonancia magnética y aconseja una valoración conjunta de todas las técnicas para asignar una única categórica y recomendación final como se describe a continuación (ver Tabla 1, Clasificación Breast Imaging Reporting and Data System [BI- RADS[®]] en la sección de anexos).

Categoría 0: se considera una categoría incompleta, para establecer una categoría precisa evaluación adicional, bien sea mediante técnicas de imagen (proyecciones adicionales, ecografía) o comparación con mamografías anteriores. Se utiliza fundamentalmente en los programas de cribado.

Categoría 1: normal, ningún hallazgo a destacar. Se recomienda seguimiento a intervalo normal.

Categoría 2: normal, pero existen hallazgos benignos. Se recomienda seguimiento a intervalo normal.

Categoría 3: hallazgos con una probabilidad de malignidad menor a 2 %. Se describen 3 hallazgos específicos: 1) nódulo sólido circunscrito no calcificado, 2) asimetría focal y; 3) microcalcificaciones puntiformes agrupadas

Para su asignación es preciso realizar una valoración completa por la imagen (proyecciones adicionales, ecografía, comparación con estudios previos), y por definición se excluyen las lesiones palpables. La actitud recomendada es el seguimiento con intervalo corto, que consistirá en una mamografía unilateral a los 6 meses y bilateral a los 12 y 24 meses. En caso de aumento o progresión de la lesión es recomendable practicar una biopsia.

Categoría 4: incluye lesiones que van a requerir intervencionismo, tienen un rango de probabilidad de malignidad muy amplio (2 a 9 %) y se sugiere una división en tres subcategorías: 1) 4a: baja sospecha de malignidad, el resultado esperado es de benignidad, 2) 4b: riesgo intermedio de malignidad, requiere correlación radio-patológica y; 3) 4c: riesgo moderado de malignidad, el resultado esperado es de malignidad.

Categoría 5: hallazgos típicamente malignos, con una probabilidad mayor a 95 %.

Categoría 6: lesiones con malignidad demostrada mediante biopsia, previa a terapias definitivas (cirugía, radioterapia o quimioterapia), y por lo tanto Se utiliza en casos de segundas opiniones o en la monitorización de la quimioterapia neoadyuvante. Se utiliza en casos de segundas opiniones o en la monitorización de la quimioterapia neoadyuvante. (Lehman et al., 2002; Levy et al., 2007)

Sintomatología del cáncer de mama

El síntoma más común es una nueva masa o protuberancia, no dolorosa, dura y con bordes irregulares, aunque los tumores cancerosos de mama pueden ser sensibles a la palpación, blandos y de forma redondeada e incluso pueden causar dolor. Por este motivo, es importante que un médico con experiencia examine cualquier masa o protuberancia nueva o cualquier cambio morfológico.

Otros posibles síntomas incluyen edema en parte o de todo el seno (aunque no se sienta una protuberancia definida), dolor, retracción de los pezones, eritema, descamación o engrosamiento de la piel, irritación o hendiduras en la piel del seno o en el pezón y secreción del pezón que no sea leche materna, aunque cualquiera de estos síntomas puede ser causado por otras afecciones distinta. Algunas veces el cáncer de seno se puede propagar a los ganglios linfáticos de las axilas o alrededor de la clavícula y causar una protuberancia o inflamación ahí, aún antes de que el tumor original en el tejido del seno sea lo suficientemente grande como para poderlo palpar (American Cancer Society, 2014).

Los dos cuadrantes superiores externos, son los lugares de mayor frecuencia del cáncer de mama porque es donde más tejido mamario existe (43 % en el lado derecho y 35% en el lado izquierdo) se producen en este lugar, si se encuentra un tumor bilateral, es muy probable que uno sea la metástasis del otro. Generalmente la sintomatología se presenta cuando es tarde para hacer cualquier tratamiento.

Abordaje diagnóstico

En México, los tumores localmente avanzados representan 70 % de las etapas clínicas al diagnóstico, es menos frecuente es el diagnóstico por los síntomas de metástasis y no por el tumor primario. Es de suma importancia tener en cuenta en el

abordaje diagnóstico los factores de riesgo, condiciones generales y antecedentes heredo-familiares. El cáncer de mama en etapas iniciales se presenta de manera subclínica y es detectable por estudios de imagen (mastografía, ultrasonido y resonancia magnética) y en menor proporción por tumores palpables (Arce et al., 2011; McDonald, Saslow & Alciati, 2004).

A continuación se describen algunos abordajes diagnósticos:

Exploración mamaria.

Técnica que no tiene costo y con buen entrenamiento puede identificar alteraciones sospechosas que sean motivo de exploración radiológica. Existen tres componentes que influyen en su precisión, 1) el tiempo empleado en la exploración, 2) el patrón de búsqueda empleado y; 3) la técnica de los dedos en la palpación.

Ultrasonido.

Es una herramienta complementaria para diferenciar masas quísticas de sólidas, para caracterizar lesiones benignas y malignas y como guía para la realización de biopsias de lesiones no palpables. En mujeres menores de 35 años y embarazadas es el primer estudio para evaluar la anormalidad palpable, también se indica para evaluar los hallazgos mastográficos y como guía de procedimientos intervencionistas (Huicochea, González, Tovar, Olarte, & Vázquez, 2009)

Mastografía.

Método de imagen de elección, con una sensibilidad del 85 a 93 %, y especificidad del 76 %. Se indica para evaluar alguna anormalidad detectada por tamizaje o por clínica en las mujeres mayores de 35 años, realizando proyecciones adicionales para definir mejor la aérea de interés. La mamografía puede identificar una masa no palpable que mida de 1mm a 1cm durante la etapa preclínica, 3 años antes que se convierta palpable. Este concepto es comúnmente referido como el tiempo Sojourn, que es el intervalo de tiempo que el cáncer puede ser detectado antes de que se vuelva sintomático (OGJ, 2011; Huicochea, González, Tovar, Olarte, & Vázquez, 2009).

De acuerdo con la NOM-041-SSA2-2002, la mastografía se debe realizar anualmente a partir de los 40 años a mujeres con dos o más factores de riesgo y en edades

de 50 años o más. A las pacientes que hayan tenido un familiar (madre o hermana) con cáncer de mama antes de los 40 años se le debe realizar un primer estudio 10 años antes de la edad en que se presentó el cáncer en el familiar y posteriormente de acuerdo con los hallazgos clínicos el especialista determinará el seguimiento.

Resonancia magnética.

La imagen por resonancia magnética con gadolinio tiene sensibilidad diagnóstica de 94 a 100 %, pero baja especificidad (37 a 97 %) y valor predictivo positivo de 44 a 96 %. No es un método de imagen de rutina para el diagnóstico pero es de utilidad cuando los resultados sean inconclusos por los métodos de imagen convencionales. Las indicaciones actuales de este estudio son: *a*) como estudio de detección en mujeres con alto riesgo (aquellas portadoras de mutaciones BRCA 1 y 2), *b*) búsqueda de tumores ocultos mamarios de presentación axilar, *c*) mujeres portadoras de prótesis mamarias, *d*) evaluación de la respuesta al tratamiento sistémico neoadyuvante, *e*) evaluación complementaria para determinar multicentricidad y bilateralidad, *f*) pacientes con 20 % de riesgo a lo largo de la vida mayor de padecer cáncer de mama, *g*). Síndromes de Li-Fraumeni, De Cowden y de Ruvalcaba (Arce et al., 2011; OGJ, 2011).

Biopsia de mama.

El fundamento del diagnóstico del cáncer de mama es la confirmación histológica, con la realización de biopsias de mínima invasión con aguja de corte (trucut) tanto en lesiones palpables como en las no palpables para obtener material tisular que permita determinar factores pronósticos y predictivos en el manejo integral, por ejemplo la determinación de receptores hormonales y de Her2/neu, esta forma diagnóstica se asocia con una exactitud del 98.5 % (Arce et al., 2011; Ferlay, et al., 2012).

Estadificación.

Proporciona información respecto al pronóstico y orienta el tratamiento. Los estudios de imagen en la actualidad son un complemento para evaluar el tamaño del tumor, la presencia de los ganglios y las metástasis. Se realiza mediante el TNM, que significa por sus siglas T: tumor, N: ganglios y M: metástasis.

Tratamiento de cáncer de mama

El tratamiento integral 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 (Arce et al., 2011).

Tratamiento quirúrgico.

Se divide en cirugía conservadora y mastectomía con sus múltiples variedades. La cirugía conservadora de mama combinada con radioterapia en comparación con la mastectomía, ofrecen los mismos porcentajes de supervivencia global. El objetivo es lograr el control oncológico y se deben tener en consideración factores del paciente (edad, género, comorbilidades, relación mama-tumor, antecedentes de radioterapia), factores biológicos del tumor (componente intraductal extenso > 25 %, multicentricidad, tamaño tumoral) y factores externos como la disponibilidad de equipos de radioterapia. Parte fundamental en la toma de decisiones es la preferencia del paciente con el fin de ofrecer la mejor opción terapéutica en conjunto (Veronesi, Cascinelli, & Mariani, 2002).

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.

Existen varios tipos de mastectomía, la total extirpa la totalidad del tejido mamario incluyendo el complejo areola-pezones (CAP), en la mastectomía total preservadora de piel se realiza una incisión circundante a la areola y se remueve solo el CAP, la ventaja de esta modalidad es favorecer los resultados cosméticos de la reconstrucción inmediata, además, es posible en casos adecuadamente seleccionados, la preservación del CAP con mínimo riesgo de recurrencia local en la piel preservada.

La mastectomía radical modificada es un procedimiento realizado debido a los estadios localmente avanzados en los que se realiza el diagnóstico e incluye la resección de la totalidad del tejido y piel mamaria así como la disección de los niveles ganglionares

I y II, procedimientos más extensos como la mastectomía Halsted están reservados solo en casos seleccionados.

Otro aspecto fundamental en el tratamiento quirúrgico del cáncer de mama es el manejo de los ganglios axilares, esto tiene fines pronósticos para la estadificación y terapéuticos con el fin de disminuir la recurrencia local.

Por muchos años, la disección de la axila ha sido el estándar de tratamiento, sin embargo, el beneficio de este procedimiento en pacientes con ganglios clínicamente negativos es muy bajo y sus complicaciones son relativamente frecuentes. En la actualidad la disección del ganglio centinela es el abordaje quirúrgico de elección en los casos en que la axila es clínicamente negativa.

La técnica ideal para su búsqueda consiste en la técnica combinada de inyección de un colorante (azul patente) y un material radiactivo (tecnecio 99 1mCi) de forma subdérmica periareolar y en el borde del tumor, y en condiciones ideales la complementación con un estudio de linfocentelleografía, aunque puede ser realizado con una sola técnica mientras se obtenga una baja tasa de fallas en la identificación (< 5 %).

La disección ganglionar axilar está justificada cuando no se ha identificado el GC; presencia de metástasis en el ganglio centinela y en aquellos casos en los que existen adenopatías clínica o citológicamente confirmadas con metástasis, dicho procedimiento incluye la extirpación de los ganglios de los niveles axilares I y II. El manejo óptimo de micrometástasis y células aisladas requiere mayor información de los estudios que se están realizados.

El carcinoma ductal in situ puede tratarse con cirugía conservadora ,mientras se obtengan márgenes adecuados (> 2 mm), la radioterapia adyuvante disminuye la recaída local, la mastectomía total es una opción de tratamiento en pacientes seleccionados que tengan un riesgo mayor para recaída local (alto grado, < 40 años, multicéntrico, > 2 cm); es controvertida la utilidad del ganglio centinela (GC) sin embargo este grupo de pacientes es el que tiene la mayor posibilidad de enfermedad con invasión por lo que recomendamos su uso (Arce et al., 2011).

Tratamiento adyuvante.

Quimioterapia.

El objetivo es eliminar la enfermedad micrometastásica antes del desarrollo de clonas resistentes, pues la recurrencia sistémica es la principal causa de muerte s.

La quimioterapia basada en antraciclinas disminuye 33 % las recaídas y 27 % la mortalidad en mujeres menores de 50 años. El beneficio de la quimioterapia es independiente del estado ganglionar, menopáusico, expresión de los receptores hormonales u otras terapias adyuvantes. En situaciones particulares como el subtipo triple negativo no existe en la actualidad la Early Breast Cancer Trialists' Collaborative Group (EBCTCG, 2005) no recomienda un esquema ya que no existe un blanco terapéutico específico.

Terapia endócrina.

Entre 50 y 70 % de los pacientes con cáncer de mama, el tumor es hormonosensible por lo dependiendo de las condiciones de la paciente, comorbilidades, biología tumoral y perfil de seguridad de cada tratamiento se utiliza una de las siguientes modalidades de manejo.

Tamoxifén.

Su administración por cinco años ha demostrado una disminución en el riesgo a recurrencia de 40 % y en riesgo de muerte de 35 %, así como reducción en el desarrollo de otro cáncer de mama, lo que se traduce en un beneficio absoluto a 15 años de 12 % y de muerte de 9 %. Los beneficios de tamoxifén son similares en mujeres premenopáusicas que en posmenopáusicas. Es importante considerar que el uso de tamoxifén está relacionado con eventos adversos mayores tales como cáncer endometrial en 1 % y enfermedad tromboembolia en 2 % (Horvat, 2010).

Inhibidores de aromataasa.

Es exclusivo de mujeres posmenopáusicas, administrados de forma inicial o secuencial, han demostrado mejorar la supervivencia libre de enfermedad, no así en la supervivencia global. La decisión del tipo de inhibidor se relaciona con el perfil de toxicidad y características de riesgo en cada paciente. La duración óptima recomendada es

de cinco años. El beneficio absoluto es de 3 % de disminución de la recurrencia (Goldhirsch et al. 2009).

Los mayores efectos secundarios de estos fármacos son osteoporosis y fracturas secundarias. Con cualquiera de estas modalidades terapéuticas no está recomendada la quimioterapia concomitante y en la actualidad se pueden combinar con terapia biológica.

Radioterapia.

Está indicada en pacientes que hayan sido sometidos a cirugía conservadora. El boost o sobreimpresión se considera estándar y se administra usando electrones. La irradiación parcial de la mama es una modalidad empleada en tumores pequeños como parte integral del tratamiento conservador, puede administrarse en forma de 1) braquiterapia intersticial con implante de tasa alta, 2) braquiterapia intracavitaria (catete o balón), 3) radioterapia intraoperatoria (orto-voltaje) y 4) radioterapia externa conformacional. La radioterapia posmastectomía reduce el riesgo de recurrencia local en aproximadamente dos tercios y aumenta la supervivencia global en 10 %. Está indicada en pacientes con cuatro o más ganglios positivos y/o con márgenes quirúrgicos cercanos y/o con tumor ≥ 5 cm de diámetro (Ragaz, et al., 2005).

Tratamiento neoadyuvante

Quimioterapia neoadyuvante.

Se ha utilizado desde hace muchos años y se considera el estándar en los tumores localmente avanzados. El objetivo principal es facilitar las diferentes modalidades quirúrgicas. Se recomienda un esquema basado en taxanos y antraciclenos durante seis a ocho ciclos (Arce, et al., 20011).

En tumores operables la quimioterapia neoadyuvante tiene como objetivo identificar a los pacientes respondedores, con base en la expresión de receptores hormonales, proliferación celular (Ki67) y grado nuclear. El éxito de la quimioterapia está basado en la obtención de una respuesta patológica completa.

En los pacientes con sobreexpresión de HER2 está indicada la adición de trastuzumab a la quimioterapia. En caso de presentarse tumores hormonosensibles con baja tasa de proliferación y bajo grado nuclear se recomienda terapia endocrina

neoadyuvante, la duración óptima de este tratamiento es de seis meses o hasta obtener la máxima respuesta. Se prefieren los inhibidores de la aromatasa.

Tratamiento para la enfermedad recurrente local.

Recaída local posmastectomía.

Dentro de los primeros cinco años de tratamiento ocurre el 80 % de las recaídas locales. La decisión de manejo depende de la extensión de la enfermedad, de los tratamientos previos y de las condiciones del paciente.

Recaída local posterior a cirugía conservadora.

Ocurren en o cerca de la cicatriz dejada por la resección del tumor primario, la mayoría se presenta entre dos y siete años desde el tratamiento. El tratamiento más utilizado es la mastectomía; la supervivencia libre de enfermedad a cinco años es de 60 a 75 %.

Seguimiento

Consiste en valoración clínica periódica (trimestral los primeros dos años, del año 3 al año 5 es semestral y posteriormente, anual), los objetivos son: detectar recaída local, regional o sistémica y la presencia de un segundo primario. Se debe realizar una mastografía y tele de tórax anuales así como densitometría ósea semestral (en posmenopáusicas o tratadas con inhibidores de aromatasa) El abordaje clínico debe ser completo con énfasis en sitios probables de recaída o complicaciones de tratamiento previo, según los hallazgos se realizan estudios de laboratorio y gabinete intencionados (Muniesa, 2015).

Recurrencia

La recurrencia del cáncer de mama se define como la presencia de un nuevo tumor local o distante después de un año del tratamiento inicial. La recidiva local es la reaparición del cáncer ya sea en la mama operada, en la cicatriz operatoria o en la piel que recubre la parrilla costal después de realizada la cirugía. La recidiva regional se define como la situación anatómica en la cual el compromiso tumoral se presenta invadiendo los ganglios de la axila, infraclaviculares, supraclaviculares ipsilaterales o los de la cadena mamaria interna. Por último la recidiva sistémica que se refiere a la comprobación de

células metastásicas en cualquier localización distinta de la local o la regional que puede ser ósea, pulmonar o hepática (Pérez, González & Ornelas, 2009).

Entre los factores más importantes para la recurrencia se consideran los relacionados al tipo y características del tumor (tamaño, grado histológico, márgenes de resección), número de ganglios afectados y estadio de la enfermedad al momento de la presentación, y como factor predictivo al tipo de tratamiento realizado como el tipo de cirugía, quimioterapia, radioterapia o manejo hormonal (Spinetti, 2009).

La incidencia de recidiva local y regional posterior a la mastectomía radical modificada oscila entre el 3 % y el 48 %. La incidencia de la recidiva local y regional 10 años después de la mastectomía es un 13 %. El 35 % de las mujeres con recidiva local o regional presentan con enfermedad sistémica previa o sincrónica. Entre el 80 % y 90 % de las recidivas locales y regionales aparecen en los primeros 5 años posteriores a la cirugía y el 10 % restante lo hacen entre los 5 y 10 años sucesivos. Posterior a los 15 años se informan recidivas en un menor porcentaje. El riesgo de recidiva local varía entre el 4 y el 14 % en los 20 años siguientes a la mastectomía, la recidiva local en el cáncer de mama se relaciona directamente con la aparición posterior de metástasis (Clemons, et al., 2001; Grau-Piera, et al., 2004).

Sistemas de medición de recurrencia o pronóstico

Índice de nottingham.

Este índice está basado en que las más importantes características pronósticas de un tumor son: tamaño, el grado histológico y estado de los ganglios linfáticos. La fórmula para obtener este índice es la siguiente: $NPI: 0.2 \times \text{tamaño tumoral (cm)} + \text{estadio de los ganglios linfáticos (1, 2, 3)} + \text{grado tumoral (1, 2, 3)}$. El valor más inferior del NPI, es el que tiene mejor pronóstico (Muniesa, 2005).

Herramienta predictiva de necesidad de mastectomía 5 años posterior a tratamiento conservador de cáncer de mama.

Herramienta estadística que pronostica el beneficio probable de la radioterapia en mujeres mayores que han recibido cirugía conservadora para el cáncer de mama. Se basa en un nomograma que utiliza factores específicos de cada paciente para calcular el riesgo

de requerir una mastectomía posterior el tratamiento más común para la recurrencia del cáncer de mama local dentro de los 5 y los 10 años después de la cirugía conservadora de mama con o sin radioterapia adyuvante.

Primero pide al usuario que indique la edad y la raza de la paciente, el tamaño del tumor y su condición de receptores de estrógenos, y el estado de los ganglios linfáticos. Luego, la herramienta proporciona el riesgo de la paciente de necesitar una mastectomía a los 5 y 10 años después de la cirugía, con y sin radiación. Por ejemplo, un médico puede seleccionar una edad de 66 a 69 años, raza blanca, tamaño de tumor de 2.0 cm o menos, condición de receptores de estrógenos negativa o positiva fronteriza y estado de ganglios negativo, según la evaluación clínica pero no patológica. Para una paciente de esas características, el nomograma calcula los riesgos de necesitar una mastectomía a los 5 y 10 años en 9 % y 21 %, respectivamente, si la paciente no recibe radioterapia; si recibe radioterapia, los riesgos de necesitar una mastectomía a los 5 y 10 años son de 2 % y 5 %, respectivamente (Sholtz, 2013).

Planteamiento del problema

El cáncer de mama es el segundo tipo más frecuente en el mundo, sobre todo en zonas como Europa del oeste y Norteamérica. Es la 5 ta causa de muerte y el más común en mujeres, alcanzando una incidencia de 1.67 millones y prevalencia a 5 años del 36.3 % en 2012 (Bray, Ren, Masuye & Ferlay, 2008; Ferlay et al., 2012).

El Instituto Nacional de Estadística e Informática [INEGI], reportó que en 2012 el cáncer de mama fue la segunda causa de muerte en mujeres de 20 años y más (15.38 de cada 100 mil). La mortalidad por esta causa aumenta cada año, por lo que se puede estimar que pasará a ser la principal causa de muerte por cáncer en mujeres mexicanas.

En México entre 4 y 20 % de los tumores primarios de mama podría tener recurrencia local dentro de los primeros 10 años de iniciado el tratamiento existiendo una correlación de 71 a 85 % entre la expresión de receptores de estrógenos en un carcinoma primario de mama y su recurrencia local o metástasis (Brandan & Villaseñor, 2006; INEGI, 2012; SS, 2003).

En el Hospital General Tijuana, durante el 2014 los egresos por tumores malignos de mama fueron la 13^{va} causa de egreso. Los tumores malignos fueron la 5^{ta} causa de mortalidad, 19 que representan el 9 %, fueron de tumor maligno de mama. Actualmente 265 mujeres están en tratamiento y/o vigilancia por cáncer de mama, 70 reciben quimioterapia ya sea por recurrencia, neoadyuvancia, adyuvancia o de forma paliativa.

En el Hospital general Tijuana, no existe un análisis estadístico del número de casos llevados a mastectomía ni de la tasa de recurrencia locoregional o sistémica después de este tratamiento. En consecuencia no se tienen datos de los factores que contribuyen a esta, lo que hace necesario formalizar un sistema de información de estos factores, como un parte del sistema orientado en calidad y mejorar la atención de estos pacientes para llegar a incidir de manera favorable en su tratamiento.

Justificación

El cáncer de mama es la segunda causa de muerte en mujeres en Baja California. Con frecuencia el diagnóstico se realiza en etapas localmente avanzadas o avanzadas, lo que conlleva a utilizar más recursos, disminuir la efectividad, aumentar la tasa de curación con el consecuente aumento de la carga de trabajo, prolongación del tratamiento y la estancia hospitalaria.

En un sistema de atención médica orientada a calidad, continuamente se debe apegar a los lineamientos internacionales, recomendaciones y guías clínicas, pero todos estos factores están sujetos a la disposición de bienes materiales y humanos, por lo que las recomendaciones no substituyen el mejor criterio médico y las decisiones. Además es crucial para la modificación de decisiones el análisis de los factores que contribuyan al éxito y fracaso de los diferentes indicadores. Además si se identifican los factores de riesgo asociado a cáncer de mama se puede incidir en estos para mejorar el pronóstico del paciente.

El índice de recurrencia es internacionalmente aceptado, como un indicador de calidad de atención. Este aún no ha sido determinado para pacientes en el Hospital General Tijuana por lo que, decidimos realizar este estudio, aunque lo que lo hace factible son los reportes de alta incidencia de cáncer de mama y la aparición de recurrencia a pesar de tratamiento médico conservador y no conservadores.

Pregunta de investigación

¿Cuál es la tasa de recurrencia después de tratamiento quirúrgico definitivo en mujeres intervenidas quirúrgicamente de cáncer de mama en el HGT? Y ¿Cuáles son los factores asociados a esta recurrencia?

Objetivo general

Determinar la tasa de recurrencia en pacientes con cáncer de mama estadios I a IIIc posterior a tratamiento quirúrgico definitivo en el HGT.

Objetivos específicos

1. Determinar los factores de riesgo para recurrencia de cáncer de mama en pacientes del HGT.
2. Analizar a que grupos de edad afectan la recurrencias de cáncer de mama en la población estudiada.
3. Determinar la relación que existe entre el estado hormonal de la paciente, en relación a la recurrencia.
4. Determinar si el grado tumoral según la escala de SBR (Scarff, Bloom y Richardson) tiene relación con la recurrencia.
5. Analizar si el número de ganglios positivos tiene relación con la presencia de recurrencia en los pacientes estudiados.

Hipótesis

Hipótesis de trabajo.

El HGT tiene una tasa de recurrencia de cáncer de mama mayor al 20 %.

Hipótesis Nula.

El HGT tiene una tasa de recurrencia de cáncer de mama menor o igual a 20 %.

Capítulo II

Material y métodos

Tipo de estudio.

Se trata de un estudio descriptivo, abierto, observacional, retrospectivo, analítico, de tipo cohorte retrospectivo o histórico

Universo de estudio

Se consideró como universo a 194 pacientes con diagnóstico de cáncer de mama de estadios IA a IIIc, mayores de edad, a las que se les realizó tratamiento quirúrgico definitivo en el HGT en el período comprendido de agosto del 2011 hasta agosto del 2014 y que tuvieron un seguimiento mínimo pos-cirugía mayor a seis meses

Tamaño de muestra

Mediante muestreo por conveniencia y aplicando los criterios de inclusión y de exclusión, se incluyeron en el estudio 112 pacientes

Criterios de selección

Criterios de inclusión.

Mujeres mayores a 18 años, con diagnóstico histopatológico de cáncer de mama documentada o por muy alta sospecha por métodos de imagenología, con expediente clínico completo en el HGT y que fueron sometidas a tratamiento quirúrgico conservador o radical

Criterios de exclusión.

Pacientes menores de 18 años, que no recibieron tratamiento quirúrgico definitivo o con recurrencia confirmada, pero tratamiento inicial que precede a agosto del 2011.

Criterios de eliminación.

Pacientes en las que no hubo seguimiento por más de seis meses. Pacientes que no se localizó el expediente en el archivo clínico

Variables de estudio

Contextuales

Edad

Dependientes

Recurrencia:

Independientes

Horario, cirujano, tipo de cirugía, disección radical de axial, grado tumoral, tamaño tumoral, grado histológico, localización tumoral, quimioterapia adyuvante, quimioterapia neoadyuvante, radioterapia, márgenes tumorales libres, ganglios afectados, marcadores tumorales, receptores estrógenos, Her2neu, marcadores de progesterona, estadio Clínico, radioterapia, presencia de componente In situ, hormonoterapia, Ki67, fecha de cirugía, fecha de recurrencia, sitio de recurrencia y tipo de recurrencia

Parámetros de medición

Las unidades de medición utilizadas en este protocolo de investigación fueron las utilizadas por el sistema internacional de unidades.

La edad correspondió al número de años cumplidos registrados en el expediente, se cuantificó como variable discreta

La recurrencia se codificó como variable dicotómica, con valor de 1, si existía y 2 cuando no estuvo presente

Las variables horario, tipo de cirugía, disección radical de axila, quimioterapia adyuvante, quimioterapia neoadyuvante, radioterapia, márgenes tumorales libres, receptores estrógenos, presencia de componente *In situ*, marcadores de progesterona, hormonoterapia y tipo de recurrencia se codificaron como dicotómicas con valor de 1 para la presencia y 2 para la ausencia

Las variables cirujano, grado tumoral, tamaño tumoral, grado histológico, localización tumoral, ganglios afectados, marcadores tumorales, Her2neu, estadio clínico, Ki67, fecha de cirugía, fecha de recurrencia, sitio de recurrencia y grado histológico, se consideraron como variables categóricas otorgándoles un valor de acuerdo a su propia clasificación. El tamaño tumoral se midió en centímetros. El grado tumoral se clasificó según la escala de Scarff Bloom Richardson [SBR], ver tabla en la sección de anexos.

Procedimiento de captación de la información

Los datos fueron recolectados por el investigador. Para obtenerlos se recolectaron los expedientes de las pacientes atendidas en el servicio de oncología y oncoginecología

del Hospital General Tijuana en el periodo comprendido del estudio y que cumplieron los criterios de inclusión. Se revisaron los expedientes de uno en uno y la información necesaria fue vertida en un formato electrónico para su posterior análisis.

Consideraciones éticas y prevención de riesgos

Este protocolo se llevó a cabo de acuerdo a las normas éticas internacionales de investigación en humanos, ya que:

1. Se invita por escrito, proporcionando la información suficiente para la participación voluntaria, la cual se acepta firmando la carta de consentimiento.
2. Se garantiza confidencialidad en la información obtenida y en la identidad del paciente.
3. No existe coerción para la participación, ya que las personas que no aceptan ingresar al estudio seguirán siendo atendidas en el Hospital General de Tijuana.
4. El proyecto de la investigación se elabora previamente, sometiéndose a la revisión de un Comité de Investigación y Ética Médica, el cual está avalado por la Comisión Federal para la Protección de Riesgos Sanitarios COFEPRIS.

Plan de análisis Estadístico

Para el análisis de los datos se utilizó el programa estadístico Statistical Package for the Social Sciences SPSS versión 22 @. El nivel de significancia para todas las pruebas estadísticas fue de p menor o igual a .05.

Se utilizó estadística descriptiva para frecuencias, medias, porcentajes y distribuciones.

Para responder a la hipótesis de trabajo, objetivo general y objetivo específico 2, se utilizaron estadísticos descriptivos

Para responder al objetivo 1 “se realizaron estadísticos de cociente de la probabilidad (OR)”

Para dar respuesta al objetivo específico 3, objetivo específico 4 y objetivo específico 5 se utilizó el estadístico de chi-cuadrada de Pearson.

Capítulo III

Resultados

En este capítulo se presentan los resultados obtenidos, iniciando con la descripción de las características sociodemográficas, seguido de la estadística descriptiva de las variables de estudio. Se describen los resultados en función de objetivos y las hipótesis planteadas. Los resultados gráficos se presentan en la sección de anexos a manera de tablas.

Características demográficas de las participantes

La muestra final estuvo conformada por 112 participantes sometidas a algún tipo de tratamiento quirúrgico por cáncer de mama en el Hospital General Tijuana. La edad promedio de las participantes en el estudio fue de 52.78 años (*DE* 11.67, 27 - 83), presentaron recurrencia 11 participantes (9.8 %).

Datos descriptivos de las variables de estudio

En el año 2013 se registraron el mayor número de cirugías, con una frecuencia de 48 (42.9 %), el tipo más frecuente de procedimiento fue cirugía conservadora 66 (58.9 %), se realizó resección axilar en 105 de los procedimientos (95.8 %). El cirujano que más operó realizó 46 procedimientos (41.1 %) y el turno en que más se realizaron las cirugías fue el matutino con una frecuencia de 84 (75 %).

En las participantes en el estudio se encontró que el mayor número de ganglios afectados fueron 18, aunque en 29 participantes que representaron el 25.9 % no se reportaron ganglios afectados. El tamaño tumor más grande reportado fue de 10 centímetros. En cuanto a márgenes tumorales libres, se reportaron como positivo 91 que representa el 81.3 % de la muestra.

Una frecuencia de 87 que representa al 77.7 % usó hormonoterapia. En porcentaje de receptor de estrógeno mínimo fue de 0 y máximo del 100%, con media de 54.98 ± 42.2 . En marcador de progesterona positivo se encontraron a 40 participantes que representan el 35.7 %.

Análisis inferencial

Previo al análisis estadístico se aplicó la prueba de Kolmogorov-Smirnov con corrección de Lillieford, para determinar la normalidad de las variables involucradas en las hipótesis y objetivos de estudio. Solo edad en años (D^a .061; $p = .200$) presentó normalidad, por lo que se decidió utilizar estadísticos no paramétrico, los resultados se presentan en la tabla 3 del apartado de anexos.

La relación entre las variables de estudio se determinó con el coeficiente de correlación de Spearman. Las correlaciones se consideraron significativas con $p < .01$ y/o $p < .05$ y se consideró una relación positiva cuando las dos variables variaron en un mismo sentido y negativa cuando variaron justamente al revés, es decir si el valor de x puntuó alto y tendió a subir, y viceversa en la relación negativa. Los resultados se presentan gráficamente en la Tabla 4 del apartado de anexos, y a continuación se describen las que presentaron significancia.

Se puede apreciar relación positiva entre recurrencia con subtipo histológico ($r_s = .194, p < .05$) y negativa con año de recurrencia ($r_s = -.998, p < .01$), con sitio anatómico ($r_s = -.841, p < .01$) y con tipo de recurrencia ($r_s = -.999, p < .01$). Año de cirugía tuvo una relación negativa con localización in situ ($r_s = -.264, p < .01$). Edad en años presentó relación positiva con porcentaje de estrógenos ($r_s = .234, p < .01$) y disección axilar ($r_s = .195, p < .05$); de manera negativa se relacionó con Ki67 ($r_s = -.266, p < .01$)

El tipo de cirugía presentó relación positiva con quimioterapia Neoadyuvante ($r_s = .241, p < .05$), Subtipo histológico ($r_s = .194, p < .05$) y con localización de tumor; ($r_s = .277, p < .05$), relación negativa con quimioterapia adyuvante ($r_s = -.228, p < .05$), hormonoterapia ($r_s = -.230, p < .05$) y con tamaño del tumor en cms. ($r_s = -.215, p < .01$)

Quimioterapia Neoadyuvante tuvo una relación positiva con radioterapia ($r_s = .255, p < .01$), con subtipo histológico ($r_s = .220, p < .05$) y con localización del tumor ($r_s = .182, p < .05$); relación negativa con quimioterapia adyuvante ($r_s = -.942, p < .01$), con tamaño tumoral en cms. ($r_s = -.193, p < .05$). Quimioterapia adyuvante presentó relación negativa con recibir radioterapia ($r_s = -.201, p < .05$) con localización del tumor ($r_s = -$

.217, $p < .05$). Radioterapia obtuvo relación positiva con valor en % de estrógenos ($r_s = .313, p < .01$) y negativo con turno que se operó ($r_s = -.219, p < .05$).

Subtipo histológico presentó una relación negativa con puntaje SBR ($r_s = -.186, p < .01$), con Ki67 ($r_s = -.233, p < .05$), año de recurrencia ($r_s = -.193, p < .05$), sitio anatómico ($r_s = -.197, p < .05$) y tipo de recurrencia ($r_s = -.192, p < .05$) y relación positiva con disección axilar ($r_s = .209, p < .05$)

Grado tumoral tuvo relación positiva con puntaje SBR ($r_s = .880, p < .01$), Ki67 ($r_s = .261, p < .01$); negativa con valor en % estrógenos ($r_s = -.219, p < .05$), y con progesterona ($r_s = -.256, p < .01$). Puntaje SRB, relación negativa con valor en % de progesterona ($r_s = -.195, p < .05$); relación positiva con HER2neu ($r_s = .189, p < .05$) y Ki67 ($r_s = .198, p < .05$)

Como era de esperarse porcentaje de estrógenos tuvo una relación positiva con porcentaje de progesterona ($r_s = .722, p < .01$) y relación negativa con Ki67 ($r_s = -.427, p < .01$), márgenes tumorales libres ($r_s = -.198, p < .05$) y con sitio anatómico ($r_s = -.198, p < .05$). Porcentaje de progesterona relación negativa con Ki67 ($r_s = -.509, p < .01$) y positiva con disección axilar ($r_s = .209, p < .05$).

HER2neu relación positiva con Ki67 ($r_s = .285, p < .01$). Ki67 relación positiva con tamaño en cms. de tumor ($r_s = .196, p < .05$).

Cirujano que operó como se esperaba, relación positiva con turno que se operó ($r_s = .512, p < .01$). Márgenes tumorales presentó una relación negativa con localización in situ ($r_s = -.196, p < .05$). Año de recurrencia una relación positiva con sitio anatómico $r_s = .844, p < .01$) y tipo de recurrencia ($r_s = .996, p < .01$). Por último, sitio anatómico tuvo una relación positiva con tipo de recurrencia ($r_s = .836, p < .01$)

En la tabla 5 se presentan los datos descriptivos de las variables de tratamiento post cirugía. Cabe resaltar que 76 (67.9 %) no recibieron quimioterapia neoadyuvante, 101 (90.2 %) no recibieron quimioterapia adyuvante y solo 11 (9.8 %) recibieron radioterapia

En la tabla 6 se presenta el estadio, una frecuencia de 39, correspondiente al 34.8 % se clasificó en el IIIA. En este mismo estadio se presentó la frecuencia más alta para las recurrente correspondiente a 3 participantes, representando el 2.7 %, y también para las no recurrentes con una frecuencia de 36 que representa el 32.1 %.

En la tabla 7 se describe el tipo de adenoma presentado, llama la atención que el carcinoma canicular infiltrante fue el que más se presentó con una frecuencia de 79 representando el 70.5 %.

En la tabla 8 se presentan los datos descriptivos de la variable grado tumoral, destacando la puntuación de grado tumoral de 8 a 9, presentándose con una frecuencia de 55 y un 49.1 %.

En la tabla 9, se describe el puntaje SBR en la cual se observa que el G3 es el que más se presentó en esta población en un 50.9 % y una frecuencia de 57.

La tabla 10, presenta los datos de la localización tumoral, la CSE se presentó en 75 ocasiones representando el 67 %.

En la tabla 11 se presentan los datos de componentes insitu, este se encontró ausente con una frecuencia de 96 que representa el 85.7 %.

La tabla 12 muestra los márgenes tumorales libres donde se observa que el 85.7 %, con una frecuencia de 96 fue negativo.

En la tabla 13 se muestra la clasificación HER-2/neu donde una frecuencia de 77 que representa al 68.8 % se clasificó en cero.

En la tabla 14 se presentan datos relacionados con la recurrencia, llama la atención que en el año 2013 y 2014 se presentaron 4 recurrencias, lo que representa un 3.6 %, tipo de recurrencia más común fue local que representa el 6.3 % y el sitio anatómico de la recurrencia más frecuente fue piel con 7 que representa el 6.3 %.

Resultados por objetivos e hipótesis

Para responder al objetivo general y a la hipótesis de trabajo, “Determinar la tasa de recurrencia en pacientes con cáncer de mama estadios I a IIIc posterior a tratamiento quirúrgico definitivo en el Hospital General Tijuana” esta se calculó con estadísticos descriptivos de acuerdo al total de participantes recurrentes en los estadios seleccionados dando como resultado una tasa de recurrencia de 9.82×100 en un año. Por lo que se rechaza la hipótesis

Para responder al objetivo 1 “Determinar los factores de riesgo para recurrencia de cáncer de mama en pacientes en el HGT” se realizaron estadísticos de cociente de la probabilidad (OR), en función de factores relacionados con el tipo de tratamiento y factores relacionados con el tipo y características del tumor. Los resultados se presentan en la tabla 15

Con estadística descriptiva se dio respuesta al objetivo específico 2 “Analizar a que grupos de edad afectan la recurrencias de cáncer de mama en la población estudiada” encontrándose que la recurrencia afecta más al grupo de edad de 50 a 99 años, con una frecuencia de 4 correspondiente a 36.3 %, lo que se presenta en la tabla 16

Para dar respuesta al objetivo específico 3 “Determinar la relación que existe entre el estado hormonal de la paciente, en relación a la recurrencia” se utilizó la chi-cuadrada de Pearson. No se encontró significancia en estado hormonal para estrógenos ($X^2 = 2.72$, $p > .05$), ni para progesterona ($X^2 = 2.72$, $p > .05$).

Para el objetivo específico 4 “Determinar si el grado tumoral según la escala de SBR (Scarff, Bloom y Richardson) tiene relación con la recurrencia”, también se utilizó la chi-cuadrada de Pearson. No se encontró relación entre recurrencia y grado tumoral medido en la escala SBR ($X^2 = .529$, $p > .05$).

Así mismo, el objetivo específico 5 “Analizar si el número de ganglios positivos tiene relación con la presencia de recurrencia en los pacientes estudiados” se analizó con el método estadístico de chi-cuadrado de Pearson, no se encontró significancia estadística ($X^2 = .241$, $p > .05$).

Adicionalmente se ajustó un modelo lineal general multivariado con 24 variables independientes (Año de la cirugía, edad en años, tipo de cirugía, quimioterapia neoadyuvante, quimioterapia adyuvante, recibió radioterapia, subtipo histológico, grado tumoral, puntaje SBR, porcentaje de estrógenos, porcentaje de progesterona, her2neu, ki67, cirujano que operó, turno en que se operó, márgenes tumorales libres, año que presenta recurrencia, sitio anatómico de recurrencia, uso de hormonoterapia, numero de ganglios afectados, tamaño en cm, realización disección axilar, localización tumoral, insitu y tipo de recurrencia) y una dependiente (recurrencia) para examinar el efecto de las variables de estudios sobre la recurrencia.

Este modelo resultó significativo ($F_{(24,87)} = 161.4, p < .01$) con un 9.72 % de la varianza explicada (tabla 20).

Las variables que contribuyen significativamente a este modelo son el año en que presenta la recurrencia ($t = -17.4, p < .01$) y el tipo de recurrencia ($t = -16.9, p < .01$), Tabla

Capítulo IV

Discusión

En este capítulo se presentan la discusión de los resultados de esta tesis, la cual se realiza en función de los objetivos planteados

La tasa de incidencia que se encontró en el HGT fue de 9.82 %, menor a la media nacional en comparación con la reportada por Instituto Nacional de Oncología (INCAN) en México que es de 20 %, algunos autores reportan que en el noroeste de México es de 23 % (Pérez-Michel et al., 2009).

En cuanto a la literatura internacional, Estados Unidos de Norteamérica reporta tasa de recurrencia dependiendo del estadio clínico en el que se diagnostican desde 7 a un 13 %, posterior al tratamiento quirúrgico definitivo y de un 14 % dependiendo del grado tumoral en que se diagnostique (Journal of National Cancer Institute, 2013). El tener esta tasa quizá se debe a que se está escogiendo de manera adecuada los pacientes para cirugía conservadora o cirugía radical, según los criterios de selección.

En cuanto a los factores de riesgo para recurrencia de cáncer de mama en pacientes del HGT, solo se encontraron cuatro, dos relacionados con el tipo de tratamiento en específico quimioterapia adyuvante y recibir hormonoterapia o no, pero no con expresión de receptores de estrógenos, años siguientes a la mastectomía, cirugía conservadora o radical radioterapia como lo mencionan algunos autores (Grau-Piera, 2004; Pérez-Michel et al., 2009; Scholtz, 2015)

Los otros dos factores de riesgo encontrados son de los clasificados por tipo y características del tumor; específicamente grado histológico de acuerdo con lo reportado por como lo refiere Muniesa (2015) de acuerdo al índice de Nottingham y Spinetti (2009) referentes al estadio, tamaño tumoral, grado histológico, márgenes de resección al momento de la presentación.

El grupo de edad más afectado por cáncer mama en el HGT fue el de 50 a 99 años, con una frecuencia de 4 correspondiente a 36.3 %, esto estuvo de acuerdo con la literatura mundial acerca de la edad del diagnóstico de cáncer de mama de algunos autores como la OMS aunque no de acuerdo con lo reportado por Arce et al. (2009) quienes reportan el

diagnóstico en el grupo de edad de 40 a 59 años. No existen muchos artículos que refieran la edad de recurrencia además, al ser este un estudio transversal no se puede evaluar el riesgo relativo y establecer comparaciones.

Nuestros resultados no mostraron una significancia estadística de estado hormonal con la recurrencia en la población estudiada (progesterona, $X^2 = 2.72$, $p = .09$; estrógenos $X^2 = .379$, $p = .538$). Algunos autores como Horvath (2010) afirman que entre 50 y 70 % de los pacientes con cáncer de mama el tumor será hormonosensible caso que en nuestra población recurrente quizá no se dio

En nuestra población no se encontró relación del grado tumoral según la escala de SBR con la recurrencia ($X^2 = .529$, $p = .767$) contrario a lo reportado por Pérez-Michel et al (2009) que es un factor pronóstico independiente que correlaciona con biomarcadores para la evolución y seguimiento del carcinoma de mama

Por último, tampoco en nuestra población de estudio se encontró relación del número de ganglios positivos con la presencia de recurrencia ($X^2 = .529$, $p = .767$), contrario a lo reportado Díaz et al (1994) que reportó relación inversa significativa entre el número de ganglios axilares positivos y la sobrevida.

Conclusiones

El cáncer de mama es una enfermedad de gran magnitud, considerada como uno de los principales problemas de salud pública en el mundo. La OMS considera que es una de las principales causas de muerte en la población.

Es el tumor maligno más frecuente en la mujer en países desarrollados y en vías de desarrollo. De acuerdo a la OMS en los últimos 25 años se duplicó el número de nuevos casos anuales, aunque la mortalidad ha disminuido en países desarrollados debido a la realización de diagnósticos tempranos y tratamientos más efectivos. En México los estados con mayor frecuencia son el D.F., Jalisco, Nuevo León, Veracruz y Estado de México, con mayor índice de mortalidad al producir 14 muertes al día con un promedio de 45 años de edad y diagnosticándose el 55% de los casos en etapas avanzadas.

Como conclusiones finales de la investigación de factores de recurrencia posterior a tratamiento quirúrgico en pacientes con cáncer de mama en el Hospital General Tijuana, encontramos que ninguno de los factores estudiados tuvo significancia estadística de importancia o p menor de 0.05.

Los factores de riesgo de recurrencia estudiados no tuvieron impacto estadístico probablemente debido al corto tiempo de seguimiento, a la limitada oportunidad a que presenten recidiva, a la fuga de pacientes a otros estados de la república u otras instituciones, por lo que son factores que también se deberían estudiar en otras investigaciones, que se podrían hacer tomando de base este trabajo, para poder disminuir estas limitantes y mejorar como departamento de Oncología Ginecológica.

Solamente algunos factores como la edad mayor o igual a 65 años, el grado tumoral poco diferenciado o grado tumoral 3, tipo histológico, pacientes con marcadores tumoral HER2Neu sobreexpresado, son factores con significancia clínica importante, en nuestro medio para presentar recurrencia. Así como las pacientes que fueron sometidas a tratamiento conservador presentaron mayor recurrencia alrededor del 63.6 % que las de

tratamiento quirúrgico radical, en las 11 pacientes con recurrencia de las 112 pacientes estudiadas.

Se debe de continuar con la mejoría del servicio de ginecología oncológica en el HGT ya que el 70 % del cáncer que se presenta es de la mujer, y alrededor del 85 % de la consulta de oncoginecología es de cáncer de mama, esto nos da un panorama de la problemática en el HGT en cuanto a pacientes con patología mamaria maligna.

Por lo anterior se les puede ofrecer un tratamiento oportuno tomando en cuenta los nuevos manejos médicos y quirúrgicos, ya que al conocer los factores de riesgo para recurrencia se pueden detectar a tiempo y mejorar la sobrevida de los pacientes ofreciéndoles una atención integral.

Además se cumple con el objetivo general de la investigación presente de describir la tasa de recurrencia en el HGT con un porcentaje de 9.8 %, por debajo de la reportada en la literatura nacional y muy competitiva con la reportada a nivel internacional.

Se cumple además con la hipótesis nula de un porcentaje de recurrencia menor al 20 %. Esperemos continuar con un manejo clínico y quirúrgico competitivo en el HGT, para estar a la vanguardia en atención médica integral, para el beneficio de los pacientes que acuden a la consulta de oncoginecología.

Bibliografía

- Acuña, T. M., & Roman, E. (2013). Guías oncológicas. *Hospital General de Mexico*. Retrieved 1 February 2015, from http://www.hgm.salud.gob.mx/descargas/pdf/area.../guias/cancer_Mamario.pdf
- Aebi, S., Davidson, T., Gruber, G., et al. (2010). Primary breast cancer: ESMO Clinical practice guidelines for diagnosis, treatment and follow-up. *Ann Oncol.* 21(suppl 5): 9-14
- Agarwai, T., Paterl, B., Rajan, P., et al. (2003). Core biopsy versus FNAC for palpable breast cancers. Is image guidance necessary? *Eur J Cancer* 39:52-56.
- Aldaco F. (2012). Mortalidad por cáncer en México 2000-2010: el recuento de los daños. *Gaceta Mexicana Oncología.* 11(6):371-379.
- AMERICAN CANCER SOCIETY,. (2014). *AMERICAN CANCER SOCIETY*. Retrieved 3 February 2015, from <http://www.cancer.org/acs/groups/cid/documents/webcontent/002284-pdf.pdf>
- American Cancer Society. Breast cancer facts & figures: 2009-2010. Atlanta (GA): ACS; 2009. Available at: <http://www.cancer.org/acs/groups/content/@nho/documents/document/f861009final90809pdf.pdf>. Retrieved February 17, 2011. (Level II-3)
- Arce C., Bargalló, E., Villaseñor, Y., Gamboa, C., Lara, F., Pérez Sánchez, V., & Villarreal, P. (2011) Oncoguía, Cáncer de Mama. *Cancerología*, 6: 77 - 86
- Brandan, M., & villaseñor, Y. (2006). Detección del cáncer de mama: Estado de la mamografía en México. *INCAN*, 1, 147-162.
- Bray F., Ren JS., Masuyer E., & Ferlay, J. (2013) Estimates of global cancer prevalence for 27 sites in the adult population in 2008. *International Journal of Cancer.* 132(5):1133-45. doi: 10.1002/ijc.27711. Epub 2012 Jul 26.
- Calderón-Garcidueñas, AL., Parás-Barrientos, FU., Cárdenas-Ibarra, L., González-Guerrero, JF., Villarreal-Ríos, E., Staines-Boone, T. & Barrera-Saldaña, HA. (2000). Factores de riesgo de cáncer de mama en mujeres mexicanas. *Salud Publica de México* 42:26-33.
- Clemons, M., Danson, S., Hamilton, T., & Goss, P. (2001). Locoregionally recurrent breast cancer: Incidence, risk factor and survival. *Cancer Treatment Revist* 27:67-82
- Cuevas, J., Ayala, F., Ocampo, C., & Trejo, S. (2007). Determinación de los estudios radiológicos en la certeza diagnóstica en lesiones de mama. *Medigraphic* 5(2), 59-63
- Early Breast Cancer Trialists' Collaborative Group [EBCTCG]. (2005). Effects of chemotherapy and hormonal therapy for early breast cancer on recurrence and 15-year survival: an overview of the randomized trials. *Lancet* 365: 1687-1717
- Ferlay J, Soerjomataram I, Ervik M, Dikshit R, Eser S, Mathers C, Rebelo M, Parkin DM, Forman D, Bray, F. GLOBOCAN (2012), Cancer Incidence and Mortality Worldwide. *IARC Cancer Base* 11(1) [Internet]. Lyon, France: International Agency for Research on Cancer; 2013. Available from: <http://globocan.iarc.fr>, accessed on day/month/year.
- Goldhrisch, A., Ingle, J. N., Gelber, R. D., et al. (2009). Thresholds for therapies: highlights of the St Gallen International Expert Consensus on the Primary Therapy of Early Breast Cancer. *Ann Oncol.* 20:1319-1329
- Grau-Piera, S., Catalina, M., González-Blanco, I., González-Sagrado, M., Marina, F., & Tarancón, I. (2004). Factores de riesgo de recidiva local en cáncer invasivo de mama. *Clínica e Investigación en Ginecología y Obstetricia*, 31(4), 124-126. doi:10.1016/s0210-573x(04)77317-7.

- Horvath, E. (2010). Revisión de la literatura para el uso del ultrasonido (US) en cáncer de mama - indicaciones y requerimientos mínimos para asegurar la calidad del examen.
- Huicochea, S., González, P., Tovar, I., Olarte, M., & Vázquez, J. (2009). Cáncer de mama. *Anales De Radiologia*, 1(1), 117-126.
- Imigo G. F., Mansilla S. E., Delama G. I., Poblete S. MT., & Fonfach Z. C. (2011). Clasificación molecular del cáncer de mama. *Cuadernos de Cirugía*, 25(1), 67-74. DOI:10.4206/cuad.cir.2011.v25n1-10
- Instituto Nacional de Estadística Geografía e Informática. (2011). Estadísticas a propósito del día mundial contra el cáncer (monografía en internet) México: *INEGI* Disponible en: www.inegi.org.mx.>Estadísticas. Consultado el 30 de noviembre de 2012.
- Kopans, D., (1999). *Breast Imaging*, 2nd ed. Philadelphia, EUA: Lip- pincott- Raven.
- Lakhani S, Ellis I, Schnitt S, et al. (2012). WHO Classification of Tumours of the Breast, 4th Lyon: IARC Press.
- Lehman, C., Holt, S., Peacock, S., White, E., & Urban, N. (2002). Use of the American College of Radiology BI-RADS Guidelines by Community Radiologists: Concordance of Assessments and Recommendations Assigned to Screening Mammograms. *American Journal Of Roentgenology*, 179(1), 15-20. doi:10.2214/ajr.179.1.1790015
- Levy, L., Suissa, M., Chiche, J., Teman, G., & Martin, B. (2007). BIRADS ultrasonography. *European Journal Of Radiology*, 61(2), 202-211. doi:10.1016/j.ejrad.2006.08.035
- McDonald SH., Saslow D., & Alciati MH. (2004). Performance and reporting of clinical breast examination: A review of the literature. *Cancer Journal Clinic.*; 54. 345-361.
- Muniesa, D. (2015). *Boletín Oncológico. Factores Pronostico del Cáncer de Mama*. *Boloncol.com*. Retrieved 3 February 2015, from <http://www.boloncol.com/boletin-13/factores-pronostico-del-cancer-de-mama.html>
- Nelson HD, Tyne K, Naik A, Bougatsos C, Chan BK, Humphrey L. (2009). Screening for breast cancer: an update for the U.S. Preventive Services Task Force. U.S. Preventive Services Task Force. *Ann Intern Med* 151:727-37; W237-42. (Level III)
- NOM-041-SSA2-2002 para la prevención, diagnóstico, tratamiento, control y vigilancia epidemiológica del cáncer de mama. Diario Oficial, 17 septiembre 2003
- Pérez Michel, L., Gonzalez, M., & Ornelas, J. (2009). Recurrencia de cáncer de mama en mujeres del noroeste de México. *Cirugia y Cirujanos* 77, 179-185.
- Pérez-Sánchez, VM., Vela-Chávez, TA., & Mora-Tiscareño, A. (2008). Diagnóstico histopatológico y factores pronósticos en cáncer infiltrante de la glándula mamaria. *Cancerología* 3: 7-17
- Practice bulletin no. 122: Breast cancer screening (Agosto, 2011). *Obstet Gynecol.* 118, 372-82. doi: 10.1097/AOG.0b013e31822c98e5
- Ragaz, J., Olivotto, I. A., Spinelli, J. J., et al. (2005). Locoregional radiation therapy in patients with high-risk breast cancer receiving adjuvant chemotherapy: 20-year results of the British Columbia randomized trial. *J Natl Cancer Inst.* 97:116-126
- Registro Histopatológico de Neoplasias. (2003). Dirección General de Epidemiología, Secretaría de Salud México.
- Scholtz, A. (2013). *Oncolog. MD Anderson*. Retrieved 3 February 2015, from <http://OncoLog>, junio 2013, Vol. 58, Nro. 6

- SEOM, Sociedad Española de Oncología Médica. Recuperado el 15 marzo del 2013, <http://www.seom.org/es/informacion-sobre-el-cancer/info-tipos-cancer/cancer-de-mama-raiz/cancer-de-mama#content>.
- Sinn H-P, & Kreipe H. A. (2013). Brief Overview of the WHO Classification of Breast Tumors, 4th Ed, Focusing on Issues and Updates from the 3rd Edition. *Breast Care*; 8(2):149-154. doi:10.1159/000350774.
- Spinetti, D., Betancourt, L., Martinez, P., Romero, G., Díaz, F., & Sánchez, R. et al. (2009). Cáncer de mama. Recurrencias locales y regionales múltiples en el tiempo sin extensión sistémica. *Revista Venezolana Oncología*, 21(4), 225-228.
- Tabar, L., Chen, H. H., Duffy, S. W., Yen, M. F, Chiang, C. F., Dean, P. B., et al. (2000) A novel method for prediction of long-term outcome of women with T1a, T1b, and 10-14 mm invasive breast cancers: a prospective study [published erratum appears in *Lancet* 2000;355:1372]. *Lancet* 355:429-33. (Level II-3)
- Uribe, J. R., Hernández, CA., Menolascino, F., Rodríguez, J. E., Isturiz, L. M., Márquez, M. E. Rodríguez ER., & Uribe JL. (2010). Clasificación Molecular del cáncer de mama y su correlación clínica. *Revista Venezolana de Oncología*, 22(2), 109-116
- Veronesi, U., Cascinelli, N., Mariani, L., et al. (2002). Twenty year follow-up of a randomized study comparing breast-conserving surgery with radical mastectomy for early breast cancer. *N Engl J Med*. 347:1227.

ANEXOS

Tabla 1

Clasificación Breast Imaging Reporting and Data System

(BI- RADS[®])

	Categoría	Hallazgos	Recomendaciones
Categoría 0	Incompleta para establecer una categoría precisa	Ninguno	Se utiliza en programas de cribado
Categoría 1	Normal	Ninguno	Seguimiento a intervalo normal
Categoría 2	Normal	Benignos	Seguimiento a intervalo normal
Categoría 3	Anormal	Probabilidad de malignidad < 2 %	Seguimiento intervalo corto
Categoría 4	Lesiones que van a requerir intervencionismo	Rango de probabilidad de malignidad muy amplio (2 a 9 %)	División en tres subcategorías: 1. 4a: baja sospecha de malignidad 2. 4b: riesgo intermedio de malignidad, requiere correlación radio-patológica 3. 4c: riesgo moderado de malignidad
Categoría 5	Típicamente malignos	Probabilidad > 95 %	
Categoría 6	Lesiones con malignidad	Demostrada mediante biopsia	Se utiliza en casos de segundas opiniones o en la monitorización de la quimioterapia neoadyuvante

Tabla 2

Escala de Scarff Bloom Richardson para clasificación de grado tumoral
(SBR)

G1	tumores bien diferenciados	3 a 5 puntos
G2	tumores moderadamente diferenciados	6 a 7 puntos
G3	tumores poco diferenciados	8 a 9 puntos

Tabla 3

Prueba de normalidad de Kolmogorov-Smirnov con corrección de Lilliefors

variables	\bar{X}	DE	mín	máx	D^a	p
Edad en años	52.78	11.16	27	83	.061	.200
Puntaje SBR	7.14	1.31	3	9	.252	.000
Porcentaje de estrógenos	55.57	42.24	0	100	.227	.000
Porcentaje de progesterona	39.56	41.96	0	100	.233	.000
Ki67	20.27	18.94	0	80	.188	.000
Numero ganglios afectados	4.330	4.387	.0	18.0	.162	.000
Tamaño tumor	3.183	1.881	.5	10.0	.217	.000

Nota: D = estadístico de normalidad de Kolmogorov-Smirnov, a = Correccion de liliefors, $n = 112$

Tabla 6
Estadio de clasificación

ESTADIO	Recurrentes		No recurrentes		Total	
	(n = 11)		(n = 101)		(n = 112)	
	<i>f</i>	%	<i>f</i>	%	<i>f</i>	%
IA	2	1.8	6	5.4	8	7.1
IB	0	0.0	2	1.8	2	1.8
IC	0	0.0	1	0.9	1	0.9
II	0	0.0	1	0.9	1	0.9
IIA	3	2.7	36	32.1	39	34.8
IIB	2	1.8	19	17.0	21	18.8
IIC	1	0.9	0	0.0	1	0.9
III	0	0.0	1	0.9	1	0.9
IIIA	0	0.0	16	14.3	16	14.3
IIIB	2	1.8	11	9.8	13	11.6
IIIC	0	0.0	2	1.8	2	1.8
NC	1	0.9	6	5.4	7	6.3
Total	11	9.9	101	90.3	112	100

Tabla 7
Tipo de adenoma

TIPO DE ADENOMA	Recurrentes		No recurrentes		Total	
	(n = 11)		(n = 101)		(n = 112)	
	<i>f</i>	%	<i>f</i>	%	<i>f</i>	%
Ductual	1	0.9	4	3.6	5	4.5
Canicular infiltrante	10	8.9	69	61.6	79	70.5
Ductual in situ	0	0	5	4.5	5	4.5
Ductual invasor	0	0	2	1.8	2	1.8
Lobular invasor	0	0	9	8	9	8
Medular	0	0	1	0.9	1	0.9
Papilar	0	0	6	5.4	6	5.4
Mucinoso	0	0	3	2.7	3	2.7
Poco diferenciado	0	0	1	0.9	1	0.9
Metaplásico	0	0	1	0.9	1	0.9
Total	11	9.8	101	90.3	112	100

Tabla 8
Grado tumoral

Grado tumoral	Recurrentes		No recurrentes		Total	
	(n = 11)		(n = 101)		(n = 112)	
	<i>f</i>	%	<i>f</i>	%	<i>f</i>	%
3 a 5	1	0.9	4	4.5	5	4.5
6 a 7	5	3.6	47	42	52	46.4
8 a 9	5	4.5	50	46.4	55	49.1
Total	11	9	104	91.0	112	100

Tabla 9
Clasificación de puntaje SBR

Puntaje SBR	Recurrentes		No recurrentes		Total	
	(n = 11)		(n = 101)		(n = 112)	
	<i>f</i>	%	<i>f</i>	%	<i>f</i>	%
G1	2	1.8	11	9.8	13	11.6
G2	4	3.6	38	33.9	42	37.5
G3	5	4.5	52	46.4	57	50.9
Total	11	9.8	101	90.2	112	100

Nota: G1: tumores bien diferenciados de 3 a 5 puntos; G2: moderadamente diferenciados de 6 a 7 puntos y; G3: poco diferenciados con puntaje de 8 a 9

Tabla 10

Localización tumoral

Localización tumoral	Recurrentes		No recurrentes		Total	
	(n = 11)		(n = 101)		(n = 112)	
	<i>f</i>	%	<i>f</i>	%	<i>f</i>	%
CSE	8	7.1	67	59.8	75	67.0
CSI	2	1.8	15	13.4	17	15.2
CIE	1	0.9	13	11.6	14	12.5
Retroareolar	0	0.0	6	5.4	6	5.4
Total	11	9.8	104	92.9	112	100

Nota: CSE: cuadrante supero externo; CIE: cuadrante infero externo y; CII: Cuadrante infero interno

Tabla 11
Componentes insitu

Insitu	Recurrentes		No recurrentes		Total	
	(n = 11)		(n = 101)		(n = 112)	
	<i>f</i>	%	<i>f</i>	%	<i>f</i>	%
Presente	2	1.8	9	8.0	16	14.3
Ausente	14	12.5	87	77.7	96	85.7
Total	11	9.8	104	92.9	112	100

Tabla 12

Márgenes tumorales libres

Márgenes tumorales libres	Recurrentes		No recurrentes		Total	
	(n = 11)		(n = 101)		(n = 112)	
	<i>f</i>	%	<i>f</i>	%	<i>f</i>	%
Positivo	9	8.0	82	73.2	16	14.3
Negativo	2	1.8	19	17.0	96	85.7
Total	11	9.8	101	90.2	112	100

Tabla 13
Clasificación HER-2/neu

HER-2/neu	Recurrentes		No recurrentes		Total	
	(n = 11)		(n = 101)		(n = 112)	
	<i>f</i>	%	<i>f</i>	%	<i>f</i>	%
0	8	7.1	69	61.6	77	68.8
+	0	0.0	9	8.0	9	8.0
++	1	0.9	5	4.5	6	5.4
+++	2	1.8	18	16.1	20	17.9
Total	11	9.8	104	92.9	112	100

Tabla 14

Datos de recurrencia

Datos de recurrencia	<i>f</i>	%	
Año de recurrencia	2011	2	18.2
	2012	1	9.1
	2013	4	36.4
	2014	4	36.4
Tipo	local	7	63.6
	a distancia	4	36.4
Sitio anatómico	piel	7	63.6
	pulmón	2	18.2
	axila	2	18.2

Nota: n = 11, en esta tabla solo se incluyen las mujeres que resultaron con recurrencia

Tabla 15
Factores de riesgo para recurrencia

Variable	OR	95 % IC
Por tipo de tratamiento		
Tipo de cirugía	.803	(.221, 2.91)
Quimioterapia NEO- adyuvante	.773	(.192, 3.10)
Quimioterapia adyuvante	1.477	(.369, 5.91)
Radioterapia	.639	(.173, 2.35)
Hormonoterapia	1.347	(.329, 5.50)
Por tipo y características del tumor		
Tamaño del tumor	.171	(.042, .69)
Grado Histológico	2.425	(.247, 23.85)
Dissección axilar	.632	(.069, 5.78)
Márgenes de resección	1.043	(.208, 5.22)
Número de ganglios afectados	.665	(.129, 3.42)
Estadio	1.477	(.369, 5.91)

Nota: Or < 1 factor protector; > 1 factor de riesgo

Tabla 16
Recurrencia por grupo de edad

Grupos de edad		<i>f</i>	%
Rango de edad	20 a 29	2	18.1
	30 a 39	1	9.0
	40 a 49	1	9.0
	50 a 59	4	36.3
	60 a 69	3	27.2
Total		11	100

nota: ($n = 11$): Solo se consideraron en esta tabla a las participantes recurrentes

Tabla 17

Relación entre recurrencia y estado hormonal

		Recurrente		No recurrente		total		X^2	p
		(n = 11)		(n = 101)		(n = 112)			
		<i>fc</i>	%	<i>fc</i>	%	<i>fc</i>	%		
Estrógenos	< 79 %	8	7.1	47	41.9	55	49.1	2.72	.09
	> 80 %	3	2.6	54	48.2	57	50.9		
	Total	11	9.7	101	90.3	112	100		
Progesterona	< 65 %	8	7.1	64	57.1	72	64.3	.379	.538
	> 65 %	3	2.6	37	32.9	40	35.7		
	Total	11	9.7	101	90.3	112	100		

Nota: los valores fueron calculados de acuerdo a puntos de corte de Breastcancer.org:
 80% de los casos de cáncer de mama son de receptores de estrógeno positivos; 65% son receptores de progesterona positivos

Tabla 18

Relación entre recurrencia y escala SBR

		Recurrente		No recurrente		total		X^2	p
		(n = 11)		(n = 101)		(n = 112)			
		<i>fc</i>	%	<i>fc</i>	%	<i>fc</i>	%		
Escala de SBR	G1	2	1.7	4	3.5	13	11.5	.529	.767
	G2	4	3.5	38	33.9	42	37.5		
	G3	5	4.4	52	46.4	57	52.0		
	Total	11	9.6	101	71.8	112	100		

Tabla 19

Numero de ganglios afectados por grupo de recurrente o no

		Recurrente		No recurrente		total		X^2	p
		$(n = 11)$		$(n = 101)$		$(n = 112)$			
		<i>fc</i>	%	<i>fc</i>	%	<i>fc</i>	%		
Ganglios afectados	< 9	9		88		97		.241	.623
	> 10	2		13		15			
	Total	11		101		112	100		

Tabla 20
 Modelo de regresión lineal múltiple

<i>Modelo 1</i>	<i>gl</i>	<i>Suma de cuadrados</i>	<i>Cuadrado medio</i>	<i>F</i>	<i>p</i>
Regresión	24	9.70	.404	161.4	.000
Residual	87	.218	.003		

$R^2 = .972 \%$

Tabla 21
Efectos de las variables de estudio sobre la recurrencia

Modelo 1	<i>B</i>	Error estándar	<i>t</i>	<i>p</i>
Constante	2.034	0.120	16.896	0.000
Edad en años	0.000	0.000	-0.813	0.418
Tipo de cirugía	0.006	0.012	0.530	0.597
Quimioterapia Neoadyuvante	-0.015	0.034	-0.434	0.665
Quimioterapia adyuvante	-0.014	0.033	-0.423	0.673
Recibió radioterapia	0.008	0.013	0.589	0.557
Subtipo histológico	0.000	0.003	0.042	0.966
Grado tumoral	0.010	0.019	0.534	0.595
Puntaje SBR	-0.005	0.009	-0.535	0.594
Porcentaje de estrógenos	0.000	0.000	-0.320	0.750
Porcentaje progesterona	0.000	0.000	-0.068	0.946
HER2neu	0.001	0.005	0.223	0.824
ki67	0.000	0.000	-0.279	0.781
Cirujano que operó	0.000	0.005	0.009	0.993
Turno en que se operó	0.003	0.013	0.262	0.794
Márgenes tumorales libres	0.012	0.014	0.871	0.386
Año que presenta recurrencia	-0.167	0.010	-17.404	0.000
Sitio anatómico de recurrencia	0.020	0.010	1.905	0.060
Uso de hormonoterapia	-0.003	0.013	-0.197	0.844
Numero de ganglios afectados	-0.001	0.001	-1.245	0.216
Tamaño del tumor en cm	-0.005	0.003	-1.720	0.089
Realización de disección axilar	0.012	0.023	0.519	0.605
Localización tumoral	0.001	0.006	0.145	0.885
insitu	0.008	0.015	0.523	0.602
Tipo de recurrencia	-0.378	0.022	-16.917	0.000