



**UNIVERSIDAD NACIONAL AUTÓNOMA  
DE MÉXICO**

---

---

**FACULTAD DE MEDICINA**  
DIVISIÓN DE ESTUDIOS DE POSGRADO E INVESTIGACIÓN  
CENTRO MÉDICO NACIONAL “20 DE NOVIEMBRE” , ISSSTE

**“VALOR PRONOSTICO DE RECURRENCIA DE LAS  
CARACTERISTICAS CLINICO-PATOLOGICAS EN  
PACIENTES CON CANCER DE MAMA, SOMETIDAS  
A CIRUGIA CONSERVADORA”**

T E S I S

QUE PARA OBTENER EL TÍTULO DE:  
CIRUGÍA ONCOLÓGICA

PRESENTA:  
DR SALVADOR DELGADO PATRON  
ASESOR. DR URIEL RENDON ROMANO

MEXICO D.F AGOSTO 2013



Universidad Nacional  
Autónoma de México

Dirección General de Bibliotecas de la UNAM

**Biblioteca Central**



**UNAM – Dirección General de Bibliotecas**  
**Tesis Digitales**  
**Restricciones de uso**

**DERECHOS RESERVADOS ©**  
**PROHIBIDA SU REPRODUCCIÓN TOTAL O PARCIAL**

Todo el material contenido en esta tesis esta protegido por la Ley Federal del Derecho de Autor (LFDA) de los Estados Unidos Mexicanos (México).

El uso de imágenes, fragmentos de videos, y demás material que sea objeto de protección de los derechos de autor, será exclusivamente para fines educativos e informativos y deberá citar la fuente donde la obtuvo mencionando el autor o autores. Cualquier uso distinto como el lucro, reproducción, edición o modificación, será perseguido y sancionado por el respectivo titular de los Derechos de Autor.

Facultad de Medicina



**TITULO DE TESIS**

**“ VALOR PRONOSTICO DE RECURRENCIA DE LAS CARACTERISTICAS  
CLINICO-PATOLOGICAS EN PACIENTES CON CANCER DE MAMA, SOMETIDAS  
A CIRUGIA CONSERVADORA”**

Jefe de Enseñanza  
DR ARNOLDO RAÚL ESPARZA ÁVILA.

Profesor Titular del Curso de Oncología Quirúrgica.  
DR JORGE RAMÍREZ HEREDIA.

Asesor Clínico de Tesis  
DR URIEL RENDON ROMANO

Asesor Metodológico de Tesis  
DR JUAN ALBERTO TENORIO TORRES

Investigador  
DR SALVADOR DELGADO PATRON

## INDICE

- I. RESUMEN
- II. PLANTEAMIENTO DEL PROBLEMA
- III. MARCO TEÓRICO
- IV. OBJETIVOS
  - Objetivo General.
  - Objetivos Específicos.
- V. DISEÑO DE ESTUDIO
- VI. METODOLOGIA
  - Universo y Muestra
  - Unidades de observación
  - Criterios de selección
  - Variables
  - Método de recolección de información
- VII. ANÁLISIS ESTADÍSTICO
- VIII. RESULTADOS
- IX. DISCUSIÓN
- X. CONCLUSIONES
- XI. BIBLIOGRAFÍA

## I. RESUMEN

### **“VALOR PRONOSTICO DE RECURRENCIA DE LAS CARACTERISTICAS CLINICO-PATOLOGICAS EN PACIENTES CON CANCER DE MAMA, SOMETIDAS A CIRUGIA CONSERVADORA”**

#### **Introducción:**

El cáncer de mama actualmente ocupa el primer lugar en las mujeres en nuestro país, existe la tendencia a realizar cirugías conservadoras en etapas clínicas tempranas 0,I, II A. y avanzadas II B y III, antes de la cirugía se da tratamiento de quimioterapia neoadyuvante, con el objetivo de disminuir el tamaño tumoral y realizar la cirugía conservadora de mama. Lo cual a disminuido el numero de mastectomías radicales, obteniéndose un adecuado control oncológico.

#### **Material y Métodos.**

Se evaluaron las pacientes sometidas a cirugía conservadora en nuestro Centro Médico. Estudio analítico, retrolectivo, descriptivo y observacional. Se realizó estadística descriptiva, inferencial y de asociación entre variables y desenlaces.

**Resultados:** Hubo 50 paciente con criterios de inclusión. Se encontró asociación entre estirpe histológica y recurrencia (coeficiente phi p 0.005), con mayor probabilidad para el secretor y en segundo lugar el ductal infiltrante (p0.005). No hubo asociación entre el resto de las variable y la recurrencia.

**Conclusiones:** Nuestro trabajo demostró asociación de la estirpe secretora y ductal infiltrante como principales determinantes en la recaída de la enfermedad. Sin embargo es prudente llevar a cabo estudios con mayor muestra y variables detalladas para determinar cuales son los otros factores asociados para la recaída, dado que consideramos que la recaída es mayormente multifactorial, lo cual refleja y confirma los resultados a nivel mundial en nuestra población.

## II. PLANTEAMIENTO DEL PROBLEMA.

La recurrencia es una característica que se puede presentar en las pacientes con cáncer de mama tratadas con cirugía conservadora en sus diferentes etapas clínicas, siendo más frecuentes en etapas clínicas avanzadas. La tendencia a nivel mundial es a realizar cirugías conservadoras en etapas clínicas iniciales, y últimamente en etapas localmente avanzadas recibiendo previamente tratamiento de quimioterapia neoadyuvante.

En este Centro Médico Nacional se realizan cirugías conservadoras en etapas tempranas I y II y localmente avanzadas II b y III posterior a recibir quimioterapia neoadyuvante, pero se desconoce el impacto pronóstico de las características clínico-patológicas relacionadas con el cáncer de mama que podrían condicionar la recurrencia, por lo que planteamos la siguiente pregunta de investigación:

¿ Cual es el valor pronóstico de las características clínico-patológicas asociadas a la recurrencia en cáncer de mama sometidas a cirugía conservadora ?

### III. MARCO TEÓRICO

El cáncer de mama es la primera causa de muerte a nivel mundial y representa 520, 000 muertes por año. El 70 % se presentan en países en desarrollo. El riesgo de enfermar es superior en las mujeres con nivel socioeconómico alto, pero el riesgo de morir es mayor entre las mujeres que habitan países pobres, debido a un menor acceso a los servicios de salud para la detección temprana, tratamiento y control. En México el cáncer de mama a partir del 2006 ocupa el primer lugar de muerte en las mujeres.<sup>1,2.</sup>

la cirugía conservadora de mama se define como la resección completa de tumor con un margen concéntrico de tejido sano, realizada de manera cosméticamente aceptable. y que en pacientes que se encuentra indicado el procedimiento, es equivalente a la mastectomía en términos de sobrevida y recurrencia.<sup>1</sup>

Actualmente existe la tendencia de realizar cirugías conservadoras, en etapas clínicas avanzadas II b y III posterior a recibir el tratamiento de quimioterapia neoadyuvante, que presenten respuesta favorable, disminuyendo el tamaño del tumor.<sup>2,7.</sup>

Los factores de riesgo para el desarrollo del cáncer de mama son los siguientes:<sup>2,3</sup>

Factores de riesgo biológicos:

- Sexo: femenino.
- Edad: a mayor edad mayor riesgo de presentar cáncer de mama. 45 años en adelante.
- Antecedente personal o familiar de cáncer de mama en madre, hijas o hermanas.
- Antecedentes de hallazgos de hiperplasia ductal atípica, imagen radial o estrellada, así como carcinoma lobulillar *in situ* por biopsia.
- Vida menstrual mayor de 40 años ( Menarca antes de los 12 años y Menopausia después de los 52 años).
- Densidad mamaria.
- Ser portador conocido de los genes *BRCA1* o *BRCA2*.

Factores Yatrógenos o ambientales:

- Exposición a radiaciones ionizantes, principalmente durante el desarrollo o crecimiento (*in utero*, en la adolescencia).
- Tratamiento con radioterapia en tórax.

Factores de riesgo relacionados con los antecedentes reproductivos: <sup>2,3</sup>

- Nuligesta.
- Primer embarazo a término después de los 30 años de edad.
- Terapia hormonal en la perimenopausia o posmenopausia por más de cinco años. <sup>1-3.</sup>

#### ANATOMIA PATOLOGICA.

La mayor parte de los cánceres de mama son neoplasias epiteliales. Desde el punto de vista histológico los tumores infiltrantes son heterogéneos y casi todos son adenocarcinomas que se originan de los conductos terminales. El carcinoma ductal infiltrante representa 85 % de las lesiones invasoras y le sigue el carcinoma lobulillar infiltrante que representa de 5 a 10 %. <sup>3,4</sup>

- Carcinoma no invasivo.
  - Carcinoma ductal in situ.
  - Carcinoma lobulillar in situ.
  - Enfermedad de paget.
- Carcinoma invasivo.
  - Carcinoma ductal infiltrante.
  - Carcinoma lobulillar infiltrante.
  - Carcinoma mucinoso.
  - Carcinoma medular.
  - Carcinoma papilar
  - Carcinoma tubular.
  - Carcinoma adenoideo quístico.
  - Carcinoma secretor.
  - Carcinoma apocrino.
  - Carcinoma con metaplasia
  - Carcinoma inflamatorio. <sup>3,4.</sup>

## CUADRO CLINICO.

Las manifestaciones clínicas son variables y van desde la enfermedad subclínica (detectada por estudios de imagen), o con signos clínicos importantes. Se mencionan las más frecuentes :<sup>2,3</sup>

Tumor palpable.

Retracción del pezón.

Cambios de coloración de la piel.

Ulceración.

Secreción espontanea de liquido por el pezón

Dolor ocasional.

Adenopatías axilares<sup>2,3</sup>

## DIAGNOSTICO.

Se realiza mediante el interrogatorio dirigido, historia clínica, estudios de imagen y biopsia de la lesión. Los estudios de imagen que tienen mayor utilidad diagnostica son los siguientes<sup>3</sup> :

Mastografía. Se considera como un método no invasivo de elección para establecer el diagnostico, con una sensibilidad de 70 a 75 %. Aproximadamente 10 % de los tumores menores de 0.5 cm no son detectados por la mastografía, debido a falsos positivos y negativos relacionados con la densidad del tejido mamario, de tal manera que se ha informado una sensibilidad diagnostica de 95 % en mamas grasas, disminuyo hasta 45 % en las mamas densas.<sup>3,4</sup>

Ultrasonido Mamario. Es el complemento esencial de la mastografía y la exploración física. Además de diferenciar masas quísticas solidas, también establece la diferencia entre lesiones benignas de malignas.<sup>3,4</sup>

Resonancia Magnética. Sensibilidad diagnostica elevada de 94 a 100 %. Tiene poca disponibilidad en muchos centros hospitalarios y es de alto costo. Se recomienda en pacientes en donde se detecto alguna anomalía de sospecha de cáncer de mama pero que la mastografía no identifico como positiva.<sup>3,4</sup>

Biopsia de la lesión. Es el procedimiento diagnostico invasivo de elección con una sensibilidad de 90 al 98 %. Existen diferentes tipos de biopsias: Con aguja de corte trucut en lesiones solidas, corte aspiración automática, mamotomo vacora, biopsia incisional lesiones que no pueden ser biopsiadas de manera percutánea.<sup>3,4</sup>

CLASIFICACION TNM DEL 2010.<sup>2,3.</sup>

TUMOR PRIMARIO

- TX No se puede evaluar el tumor primario.
- T0 No existe prueba de tumor primario.

Tis Carcinoma in situ.

- Tis (CDIS) Carcinoma ductal *in situ*
- Tis (CLIS) Carcinoma lobulillar *in situ*
- Tis (Paget): Enfermedad de Paget del pezón

Tamaño del tumor

- T1mi El tumor mide  $\leq 1$  mm en su mayor dimensión.
- T1a El tumor mide  $> 1$  mm, pero  $\leq 5$  mm en su mayor dimensión.
- T1b El tumor mide  $> 5$  mm, pero  $\leq 10$  mm en su mayor dimensión.
- T1c El tumor mide  $> 10$  mm, pero  $\leq 20$  mm en su mayor dimensión.
- T2 El tumor mide  $> 20$  mm, pero  $\leq 50$  mm en su mayor dimensión.
- T3 El tumor mide  $> 50$  mm en su mayor dimensión.
- T4 El tumor mide cualquier tamaño con extensión directa a la pared pectoral o la piel (ulceración o nódulo cutáneos).
- T4a Extensión a la pared torácica que no sólo incluye adherencia o invasión a los músculos pectorales.
- T4b Ulceración de la piel o nódulos satélites ipsolaterales o edema (incluida la piel de naranja), la cual no satisface el criterio de carcinoma inflamatorio.
- T4c Ambos, T4a y T4b.
- T4d Carcinoma inflamatorio.

Afección ganglionar

- N Ganglios linfáticos regionales (clínico)

- NX No se puede evaluar el ganglio linfático regional (p. ej., se extirpó previamente).
- N0 Sin ganglios linfáticos regionales palpables.
- N1 Metástasis palpables a uno o varios ganglios linfáticos homolaterales axilares móviles.
- N2 Metástasis a ganglio(s) axilares homolaterales fijos entre sí o a otras estructuras, o detectados clínicamente en la cadena mamaria interna homolateral en ausencia de metástasis axilares palpables.
- N2a Metástasis en ganglio(s) axilares fijos entre sí o a otras estructuras.
- N2b Metástasis clínicamente aparentes en la cadena mamaria interna sin evidencia clínica de metástasis axilares.
- N3 Metástasis a ganglio(s) linfáticos infraclaviculares homolaterales o a ganglios clínicamente aparentes de la cadena mamaria interna homolateral y en presencia de ganglio(s) axilares palpables o metástasis a ganglio(s) de la región supraclavicular homolateral con o sin ganglios.
- N3a Metástasis a ganglio(s) infraclavicular homolateral y ganglio(s) axilares.
- N3b Metástasis a ganglio(s) de la mamaria interna y axilares homolaterales.
- N3c Metástasis a ganglio(s) supraclaviculares homolaterales.

#### Metastasis

- MX No evaluable.
- M0 Sin metástasis a distancia.
- M1 Con metástasis a distancia.<sup>2,3.</sup>

## Estadio T N M 2010

### ETAPAS CLINICAS.

- 0

Tis N0 M0

- IA

T1 (incluye T1 mi) N0 M0

- IB

T0 N1mi M0

T1 (incluye T1 mi) N1mi M0

- IIA

T0 N1 M0

T1(incluye T1 mi) N1 M0

T2 N0 M0

- IIB

T2 N1 M0

T3 N0 M0

- IIIA

T0 N2 M0

T1(incluye T1 mi) 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

METASTASIS A DISTANCIA. <sup>2</sup>

## CARACTERISTICAS CLINICO-PATOLOGICAS, QUE INFLUYEN EN LAS RECURRENCIAS A NIVEL LOCAL Y A DISTANCIA .

### EDAD.

Se considera que los pacientes menores de 35 años tienen mal pronostico. Si se compara la evolución a largo plazo con las mayores de 35 años.<sup>4,5.</sup>

### ESTADO GANGLIONAR AXILAR.

El pronostico guarda relación directa, con el numero de ganglios afectados, la carga metastasica y la extensión extracapsular. Por lo general se agrupan de acuerdo al numero de ganglios afectados. La existencia de ganglios afectados aumenta de forma importante el riesgo de recurrencia local y a distancia.<sup>4,5.</sup>

### SUBTIPO HISTOLOGICO.

Se considera de buen pronostico los subtipos histológicos los carcinomas Mucinoso, Medular, Cribiforme y Papilar, riesgo de recaída menor al 3 %. El carcinoma ductal infiltrante , que se considera el mas frecuente se considera de buen pronostico , presenta un riesgo de recaída de 10 % . Se consideran de mal pronostico a los sarcomas con riesgo de recaída del 40 al 50 % .<sup>4</sup>

### PERMEACION VASCULAR Y LINFATICA.

Se considera para instancias en las cuales las células tumorales están fuera del endotelio. Se relaciona con metástasis ganglionares y se ha descrito como factor pronostico independiente en pacientes con ganglios positivos y negativos.<sup>4,5.</sup>

### TAMAÑO TUMORAL.

El tamaño del tumor menor de 1 centímetro se considera de buen pronostico. Cuando el tumor es mayor de 3 centímetros se considera de mal pronostico. En el subgrupo de pacientes con ganglios negativos, el tamaño tumoral representa el factor pronostico mas importante de supervivencia y recurrencia local. Tienen relación directa el tamaño tumoral y supervivencia.<sup>4,5.</sup>

### PROLIFERACION CELULAR.

Es un marcador importante de las características biológicas del cáncer pues refleja el desequilibrio entre crecimiento o muerte celular .Un alto índice mitótico se puede medir por el numero de mitosis en el microscopio de alto poder o mediante niveles ki 67/MIB -1, Inmunohistoquímica, Timidina o Bromodesoxiuridina marcada, se acompaña de un pobre pronostico. Se ha demostrado que los marcadores de proliferación tienen impacto pronostico

ya que las células en fase proliferación alta responden mejor a la quimioterapia basada en antimetabolitos.<sup>4,5.</sup>

#### GRADO HISTOLOGICO.

El carcinoma canalicular infiltrante y todas sus variantes, con excepción del carcinoma medular, deben ser graduados con el esquema de Scarff-Bloom-Richarson modificado, que se describe a continuación:

- Formación de túbulos.
- Grado nuclear.
- Número de mitosis.

Se debe reportar por separado cada uno de los parámetros mencionados y el puntaje final para determinar el grado histológico, el cual será como sigue:

- Grado I: 3 a 5 puntos
- Grado II: 6 a 7 puntos
- Grado III: 8 a 9 puntos

En estudios recientes se ha demostrado que el carcinoma lobulillar, al igual que el ductal, debe evaluarse con la escala de Scarff-Bloom-Richardson.<sup>4,5.</sup>

#### ESTADO MENOPAUSICO.

El mayor numero de casos de cáncer de mama se presenta posterior a la menopausia, se considera que las pacientes que desarrollan cáncer de mama antes de la menopausia presentan mayor riesgo de recurrencia a nivel local o a distancia.<sup>5,6.</sup>

#### RECEPTORES HORMONALES.

Los receptores hormonales (de estrógenos y progesterona) y la sobreexpresión de la proteína HER2 son factores pronósticos y predictivos indispensables en el cáncer de mama, por lo que estos marcadores deben realizarse en todas las pacientes con este tipo de cáncer. Los receptores de estrógenos son positivos cuando se expresan como tinción nuclear en más de 1% de células neoplásicas. Los receptores de progesterona son positivos cuando se expresan como tinción nuclear en más de 1% de células neoplásicas. Las pacientes que reciben tratamiento de hormonoterapia, disminuyen el riesgo de recurrencia local y a distancia.<sup>7,8.</sup>

#### EXPRESION DEL HER 2 NEU.

Se encuentra en 20 a 30 % de las neoplasias malignas de mama. El gen humano ERB-2 se localiza en el cromosoma 17 La detección de esta proteína se realiza por inmuno histoquímica. O por prueba de Fish. Positivo (3+): tinción de membrana intensa y uniforme en >30% de células neoplásicas. Indeterminado (2+): tinción de membrana completa, débil en >

10% de células neoplásicas. Negativo (0-1+): no se identifica tinción o ésta es débil e incompleta en al menos 30% de las células neoplásicas. En HER2, la clasificación sólo se aplica en el carcinoma invasor, no para el carcinoma *in situ*. Las pacientes que presentan sobre expresión del HER2 NEU tienen mayor posibilidad de presentar metástasis a distancia.<sup>7,8.</sup>

#### TRATAMIENTOS POR ETAPAS CLINICAS.

##### CARCINOMA DE MAMA IN SITU.

Es un grupo heterogéneo de neoplasias caracterizado por la presencia de células epiteliales malignas que crecen dentro de los conductos mamarios, sin rebasar la membrana basal. Se conoce también con el nombre de carcinoma intraductal. Estos carcinomas son inicialmente sospechados por la existencia de un hallazgo mastográfico o por la existencia de un tumor palpable que puede llegar a medir hasta 10 cm.<sup>6-8.</sup>

Para seleccionar el tratamiento locorregional en el carcinoma ductal *in situ* se recomienda la utilización del índice pronóstico de Van Nuys, modificado en 2003. Dicho índice incluye el análisis de cuatro variables que son:<sup>6-8.</sup>

- Tamaño tumoral:

1 a 15 mm: calificación 1

16 a 40 mm: calificación 2

40 mm: calificación 3

- Margen tumoral:

10 mm: calificación 1

1 a 10 mm: calificación 2

1 mm: calificación 3

- Clasificación histopatológica:

Grado nuclear 1 o 2 sin necrosis: calificación 1

Grado nuclear 1 o 2 con necrosis: calificación 2

Grado nuclear 3 con o sin necrosis: calificación 3

- Edad de la paciente:

60 años de edad: calificación 1

De 40 a 60 años de edad: calificación 2

< 40 años de edad: calificación 3

Recomendación de tratamiento de acuerdo con la clasificación de Van Nuys (2003)

La suma de las cuatro variables suministra una calificación numérica de 4 a 12 y, en general, las indicaciones de tratamiento son:

Calificación de 4, 5 y 6: escisión local amplia.

Calificación de 7, 8 y 9: escisión local amplia más radioterapia.

Calificación de 10, 11 y 12: mastectomía total.<sup>9,10.</sup>

Obtener un margen quirúrgico amplio parece ser el factor pronóstico más importante para evitar la recurrencia local sin considerar otros factores patológicos o el uso de radioterapia. Márgenes menores de 10 mm son inadecuados y las pacientes deben ser reintervenidas para ampliar el margen. En caso de no lograr un margen de 10 mm se realizará mastectomía. En los casos tratados con cirugía conservadora y que requieran radioterapia, ésta será administrada a la mama solamente a dosis de 50 Gy. Las pacientes tratadas con cirugía conservadora y que se considera que no requieren radioterapia complementaria, deben ser informadas de riesgos y beneficios. No está indicada la radioterapia a las zonas ganglionares.<sup>8.</sup>

CANCER DE MAMA ETAPAS TEMPRANAS.

Se consideran etapas clínicas tempranas I y II A.

La tendencia actual en estas etapas clínicas es a realizar cirugías conservadoras, en la mayor parte de los casos. Implica una resección tridimensional del tumor primario y tejido sano circundante, con márgenes libres de tumor y tratamiento de la región axilar correspondiente. Tiene como objetivo la resección amplia del tumor primario a fin de preservar la estética de la mama. Incluye cirugía, radioterapia y, en la mayoría de los casos, terapia adyuvante sistémica.<sup>7,8.</sup>

La cirugía conservadora de mama, va seguida de radioterapia con el fin de eliminar enfermedad residual microscópica. La terapia de conservación de la mama tiene como objetivo proporcionar el equivalente de sobrevida de la mastectomía radical, una mama cosméticamente aceptable, y una baja tasa de recurrencia en la mama tratada. Así como disminuir la morbilidad y secuelas de una mastectomía radical.<sup>8,14.</sup>

En pacientes con receptores hormonales positivos deben recibir tratamiento a base de hormonoterapia por 5 años, lo cual disminuye el riesgo de presentar recurrencias a nivel local o a distancia.<sup>10</sup>

CIRUGIA ONCOPLASTICA

La cirugía oncoplástica de mama es un nuevo abordaje quirúrgico del tratamiento conservador del cáncer de mama que permite efectuar la

excisión amplia del tumor sin comprometer la imagen natural de la mama. Se basa en la integración de técnicas de cirugía plástica para la inmediata remodelación de la mama después de la excisión amplia del cáncer, ya que el éxito de la cirugía conservadora se fundamenta en la extirpación completa del tumor, con márgenes adecuados, pero preservando la apariencia natural de la mama. El factor limitante es la cantidad del tejido extirpado, no sólo en términos absolutos sino en relación con la localización del tumor y el tamaño de la mama. los resultados son comparables a los del tratamiento conservador estándar en cuanto a márgenes quirúrgicos y recurrencias, a condición de administrar siempre radioterapia posoperatoria como en cualquier tratamiento conservador de la mama.<sup>8,15.</sup>

Clough y colaboradores propusieron clasificar las técnicas oncoplásticas en dos grupos:

1. Cuando el volumen de tejido a escindir es < 20%. Estas técnicas las puede efectuar cualquier cirujano sin entrenamiento en cirugía plástica.
2. Cuando se prevé escindir 20% a 50% del volumen mamario y se requiere reseca el exceso de piel para remodelar la mama.

#### GANGLIO CENTINELA.

La biopsia del ganglio centinela es actualmente el método preferido para estadificar los ganglios linfáticos axilares clínicamente negativo. El mapeo linfático con linfadenectomía del ganglio(s) centinela(s) es un procedimiento seguro y accesible. Tiene menor morbilidad que la disección ganglionar de axila y ofrece cifras comparables a este procedimiento en cuanto a control local.

Indicaciones:

- El mapeo linfático y la linfadenectomía del Ganglio centinela se podrá efectuar sólo cuando el diagnóstico del cáncer mamario se haya confirmado por biopsia previa:
- En todos aquellos cánceres de mama que no tengan adenopatías axilares palpables y que sean:
  - Tumores invasores no > 5 cm.
  - No está contraindicado en tumores multicéntricos.
  - En pacientes tratados con quimioterapia u hormonoterapia neoadyuvante sólo deberá efectuarse bajo estricto protocolo de investigación.<sup>9,10.</sup>

En todas las pacientes con estudio de ganglio centinela positivo a metástasis en el transoperatorio deberá realizarse disección de axila. En todos los casos en que no se logre identificar el ganglio centinela con el mapeo linfático debe practicarse la disección de axila. Se podrá efectuar el mapeo linfático con colorante (azul patente), con radioisótopo o combinación de ambos.

Umberto Veronesi y colaboradores publico en el 2002 un estudio con 20 años de seguimiento en pacientes con cáncer de mama temprano, comparando cirugía conservadora de mama contra mastectomía radical modificada. Analizó 701 mujeres con cáncer de mama menor de 2 cms, las cuales fueron asignadas aleatoriamente a mastectomía radical (n=349) o a cirugía conservadora (n=352). A las pacientes de ambos grupos cuando durante el procedimiento quirúrgico resultaron con ganglios axilares positivos, se les asigno a otro grupo de seguimiento con quimioterapia adyuvante ( quimioterapia después de realizar un tratamiento quirúrgico ) con ciclofosfamida y metotrexato y fluoracilo.

En el grupo de mastectomía radical la incidencia de recaídas a 5 años fue de 2% , en el grupo de cirugía conservadora de mama + radioterapia fue de 8% y en el grupo con ganglios axilares positivos que recibió quimioterapia adyuvante de 12 %, concluyendo que el hallazgos de positividad de ganglios axilares tiene peor pronóstico de recurrencia incluso con quimioterapia adyuvante y que en las pacientes que se realiza cirugía conservadora de mama tienen la posibilidad de que en el momento de la recurrencia se realice mastectomía radical, considerando que 92% de las mujeres no presentan recaída y conservaran su mama. Con mejores resultados estéticos y mejor calidad de vida. Además que en los dos grupos de pacientes, las que no no presentaron recaída , el pronostico y la sobrevida era la misma a mediano y largo plazo.

En México, Martínez Madrigal realizo un estudio de cohorte Retrolectiva con 230 pacientes en etapas clínicas tempranas I – II A y localmente avanzadas (IIB y III) a las cuales se les realizó cirugía conservadora sin tratamiento de quimioterapia neoadyuvante, observándose una incidencia de recaída del 12% a 5 años. Con histología canalicular infiltrante del 80.4 %, recurrencia de 12.1, los factores histológicos mas importantes que contribuyeron a la recurrencia fueron comedonecrosis, la permeacion vascular y linfática, los pacientes con ganglios positivos axilares recayeron en 33, 3 % de los casos. las pacientes con receptores hormonales negativos presentaron mayor tipo de recurrencias recomendando

realizar cirugía conservadora etapas clínicas I y II y contraindicando la cirugía conservadora en etapas clínicas II B y III.<sup>1</sup>

#### CANCER DE MAMA LOCALMENTE AVANZADO.

Se consideran etapas clínicas localmente avanzadas II B y III. Las mujeres con tumores mayores de 5 cm (T3) pueden iniciar su tratamiento con quimioterapia neoadyuvante para disminuir el tamaño del tumor primario y poder realizar una cirugía conservadora. El término neoadyuvancia se refiere al tratamiento sistémico inicial o primario que se administra antes de un tratamiento radical (cirugía o radioterapia). En caso de presentarse tumores localmente avanzados, que de inicio no se pueda realizar cirugía conservadora, se considera tratamiento neoadyuvante con quimioterapia o terapia hormonal, este puede reducir el tamaño del tumor significativamente y permitir la conservación de la mama, recomendándose realizar el marcaje del tumor antes de iniciar la quimioterapia neoadyuvante, para determinar el sitio del tumor y planear el tratamiento quirúrgico en caso de que se logre respuesta completa.<sup>11,12.</sup>

El tratamiento de quimioterapia neoadyuvante está basado en el uso de antraciclinas, existiendo evidencia de que la adición de taxanos (docetaxel o paclitaxel) permite la realización de mayor número de cirugías conservadoras, así como de respuestas patológicas completas (25% al 31%) con un factor pronóstico favorable.<sup>10,11.</sup>

Se ha reportado recientemente que la adición del trastuzumab a la quimioterapia neoadyuvante en pacientes con tumores que tengan sobreexpresión o amplificación del Her2 neu es segura e incrementa la tasa de respuestas completas (41% a 65%) y disminuye las recurrencias, por lo que se recomienda incorporarlo al manejo neoadyuvante en cuanto sea posible o por al menos durante nueve semanas antes de la operación.<sup>11,13.</sup>

El uso de terapia endocrina neoadyuvante con tamoxifeno o inhibidores de aromatasas se recomienda en mujeres con tumores hormonosensibles de edad avanzada con comorbilidades de importancia o en personas que no acepten tratamiento con quimioterapia. La duración óptima del tratamiento aún no ha sido establecida a pesar de que los estudios publicados hasta ahora la utilizan por tres a cuatro meses previos a la cirugía. En el caso de Her 2 neu positivo, el trastuzumab se inicia junto con la hormonoterapia neoadyuvante. Una vez efectuado el tratamiento quirúrgico y con base en el reporte histopatológico, se valorará la mejor opción terapéutica adyuvante. En caso de pacientes con receptores hormonales positivos se indicará

hormonoterapia por al menos cinco años y si son tumores Her2/neu positivos, el trastuzumab se continuará hasta completar un año.<sup>13,14.</sup>

Posteriormente a recibir el tratamiento de quimioterapia neoadyuvante. Se realizara la cirugía conservadora , radioterapia, hormonoterapia o terapia blanco. En las pacientes que se encuentran dentro de los tumores localmente avanzados existe mayor posibilidad de presentar recurrencia a nivel local y a distancia.<sup>13-15.</sup>

#### **IV. OBJETIVOS**

- **OBJETIVO GENERAL.**

Identificar el valor pronóstico de las características clínico–patológicas para recurrencia a nivel local y a distancia a mediano y largo plazo en pacientes con cáncer de mama que se les realizó cirugía conservadora de mama.

- **OBJETIVO ESPECIFICO.**

En pacientes con cáncer de mama que se les realizó cirugía conservadora :

- Conocer la tasa de recurrencia en etapas clínicas tempranas.
- Conocer la tasa de recurrencia en etapas clínicas avanzadas.
- Conocer la tasa de pacientes con recurrencia a nivel local.
- Conocer la tasa de pacientes con recurrencia a distancia.
- Conocer el periodo libre de enfermedad.
- Conocer la histología del cáncer de mama mas asociada a recurrencia.
- Conocer si el tipo de cirugía realizada se asocia a recurrencia.
- Conocer los factores histopatológicos asociados a recurrencia.
- Conocer si el grado histológico esta asociado a recurrencia.
- Conocer si la invasión microvascular está asociada a recurrencia .
- Conocer si el tamaño del tumor esta asociado a recurrencia local o a distancia.
- Conocer los sitios mas frecuentes de recurrencia a distancia.

#### **V. DISEÑO DE ESTUDIO**

Estudio analítico, retrolectivo, descriptivo y observacional.

#### **VI. METODOLOGIA**

## **UNIVERSO.**

50 pacientes femeninos con el diagnóstico de cáncer de mama, que fueron atendidas en el servicio de oncología quirúrgica, que se les realizó cirugía conservadora en el Centro Médico Nacional 20 de Noviembre ISSSTE.

## **Tamaño de la muestra.**

Humberto Veronesi y Colaboradores. Informa que en las pacientes con cáncer de mama sometidas a cirugía conservadora que presentan características clínico patológicas de mal pronóstico tienen una recurrencia de cáncer de 4 % a 5 años. Asumiendo que un riesgo es importante cuando se encuentra arriba de 3 veces la posibilidad de que el evento suceda (Recidiva). Para un poder del estudio de 0.80 y un error tipo I de 0.05. Utilizando la fórmula para calcular el tamaño de muestra en base a una diferencia entre dos proporciones, asumiendo una proporción conocida y un riesgo esperado, se requiere para el estudio una población de 180 pacientes. Considerando el tipo histopatológico más frecuentemente asociado a recurrencias se informa una recurrencia de 0.10% a 5 años, utilizando los parámetros de cálculo previos se requiere una muestra de 108 pacientes, por lo que para el estudio utilizaremos 180 pacientes pues se cubren ambas expectativas.<sup>7,8.</sup>

$$n = \frac{P1 (100-P1) + P2 (100-P2)}{(P2-P1)^2} \alpha\beta$$

$$P2 = \frac{P1 (RR)}{P1 (RR) + P1 (100-P1)}$$

Donde: Función  $\alpha\beta = 7.5$  ;  $P1 = 4\%$  (0.04) para hallazgos posquirurgicos y 0.10 (10% ) para el hallazgo patologico;  $RR = 3$ .

## Unidades de observación

Pacientes con diagnostico de cáncer de mama que se les realizo cirugía conservadora atendidos en los servicio de Oncología Quirúrgica del Centro Médico Nacional 20 de Noviembre .

## Criterios de selección

- Criterios de inclusión.  
Pacientes adultas con cáncer de mama que se les haya realizado como tratamiento cirugía conservadora de mama.
- Criterios de exclusión.  
Pacientes que presenten dos tipos de cáncer al mismo tiempo.  
Pacientes con enfermedades reumatoides o inmunológicas.
- Criterios de eliminación.  
Pacientes con expediente clínico incompleto

## VARIABLES

### VARIABLES INDEPENDIENTES:

- Carcinoma mama: Tumor maligno originado en el tejido mamario.
- Grado histológico:  
El carcinoma canalicular infiltrante y todas sus variantes, con excepción del carcinoma medular, deben ser graduados con el

esquema de Scarff-Bloom-Richarson modificado. De acuerdo a la diferenciación del tejido.

- **Histología.**  
Se refiere a los diferentes tipos de cáncer que se producen en la mama.( Carcinoma ductal in situ, Carcinoma lobulillar in situ, Enfermedad de paget, Carcinoma ductal infiltrante, Carcinoma lobulillar infiltrante, Carcinoma mucinoso, Carcinoma medular, Carcinoma papilar, Carcinoma tubular, Carcinoma adenoideo quístico ).
- **Invasión microvascular.**  
Se considera que existe invasión microvascular cuando un grupo de células tumorales se encuentra rodeado de células endoteliales. Es un factor pronostico asociado a desarrollo de metástasis
- **Tamaño tumoral**  
Tamaño del tumor en centímetros.
- **Receptores Hormonales.**  
Los receptores hormonales se producen en el carcinoma mamario son dos : estrógenos y progesterona. Los receptores estrogenicos son positivos cuando se expresan tinción nuclear en mas del 1 % de las células neoplasicas.  
Los receptores de progesterona son positivos cuando se expresan como tinción nuclear en mas del 1 % de células neoplasicas.
- **Expresión del her 2 neu.**  
Se encuentra en 20 a 30 % de las neoplasias malignas de mama. El gen humano ERB-2 se localiza en el cromosoma 17 La detección de esta proteína se realiza por inmuno histoquímica. O por prueba de Fish.Positivo (3+): tinción de membrana intensa y uniforme en >30% de células neoplásicas. Indeterminado (2+): tinción de membrana completa, débil en > 10% de células neoplásicas. Negativo (0-1+): no se

identifica tinción o ésta es débil e incompleta en al menos 30% de las células neoplásicas.

- Proliferación celular.

Es un marcador importante de las características biológicas del cáncer pues refleja el desequilibrio entre crecimiento o muerte celular. Un alto índice mitótico se puede medir por el número de mitosis en el microscopio de alto poder o mediante niveles de Ki-67/MIB-1.

- Etapa clínica.

Es la agrupación en la cual se divide el cáncer de mama la cual incluye el tamaño del tumor, presencia o ausencia de ganglios y presencia o ausencia de metástasis.

- Cirugía conservadora.

Se define como la resección completa de tumor con un margen concéntrico de tejido sano, realizada de manera cosméticamente aceptable. y que en pacientes que se encuentra indicado el procedimiento, es equivalente a la mastectomía en términos de supervivencia y recurrencia.

- Edad.

Tiempo que ha vivido una persona.

- Género.

Se refiere a los conceptos sociales de las funciones, comportamientos, actividades y atributos que cada sociedad considera apropiados para los hombres y las mujeres.

- Estado menstrual.

La menstruación es el desprendimiento del endometrio que se caracteriza por la salida de sangre por la vagina desde el útero, y se presenta en el inicio del ciclo menstrual, que dura aproximadamente 28 días, inicia en la adolescencia después de los 10 años y termina a los 50 a 55 años en promedio.

#### **VARIABLES DEPENDIENTES:**

- **Recurrencia.**  
Se refiere a Cáncer que ha regresado después de un período de tiempo de 1 año (mediano plazo) o 5 años (Largo plazo) en el paciente se encuentra en vigilancia.
- **Loco-regional:** en la misma zona donde estaba localizado el tumor de origen o a nivel axilar.
- **A distancia:** la enfermedad aparece en un órgano distinto al del tumor de origen.
- **Sitio de recurrencia a distancia más frecuente:** ( Pulmón, Hígado, Hueso, Piel, Otros.)
  
- **Intervalo libre de enfermedad.**  
En los pacientes sometidos a un tratamiento radical, es el periodo que comprende desde la Fecha en que se constata la respuesta completa tumoral hasta la reaparición del cáncer o recidiva.
  
- **Periodo libre de recurrencia.**  
Es el tiempo que el paciente se encuentra sin presentar la enfermedad posterior a recibir tratamientos radicales para el cáncer.
  
- **Sobrevida global.**  
Es la proporción de personas vivas a un tiempo pre especificado posterior del diagnostico de la enfermedad en cuestión. Usualmente y por convención, este tiempo es de 5 años.

#### **Método de recolección de información**

Se reclutaron a los pacientes del registro de pacientes del servicio de Oncología Quirúrgica y se seleccionaran los expedientes clínicos de pacientes que reúnan los criterios de selección.

Se encontraron 50 pacientes que cumplieron con los criterios de selección y de exclusión, para posteriormente, revisar estos expedientes a detalle y extraer los datos en hoja de recolección de datos Excel.

### **ANÁLISIS ESTADÍSTICO VII**

Se realizó captura de datos en forma manual a hoja de vaciado de datos. Se utilizó el programa SPSS 18.0 para el procesamiento de datos.

Inicialmente se realizará prueba de normalidad para las variables numéricas (Kolmogorov–Smirnov).

Las variables con distribución normal se resumieron mediante media y desviación estándar y las que presentaron distribución anormal con mediana, mínimo, máximo.

Se realizó análisis de asociación de Pearson (distribución normal) o Spearman (distribución anormal), dependiendo el tipo distribución de la variable.

Se utilizó Razón de momios para determinar riesgo con respecto a algunas variables.

### **VIII. RESULTADOS.**

En total se analizaron 50 pacientes, todas mujeres con una edad media de 57.5 +- 10.7. Dieciseis de ellas (32%) fueron premenopáusicas y 34 (68%) postmenopáusicas.

Se realizó análisis no paramétrico de kolmogorov-Smirnov para las variables cuantitativas, el cual mostró distribución normal en Intervalo libre de enfermedad (ILE), sobrevida y edad distribución anormal en Scarff-Bloom-Richarson (SBR) .

Treinta y cuatro casos (68%) correspondieron a carcinoima ductal infiltrante, 8 casos (16%) a carcinoma lobulillar infiltrante, 2 a medular (4%), 2 (4%) a mucinoso, 3 (6%) ductal in situ y 1 (2%) a secretor (Figura 1).

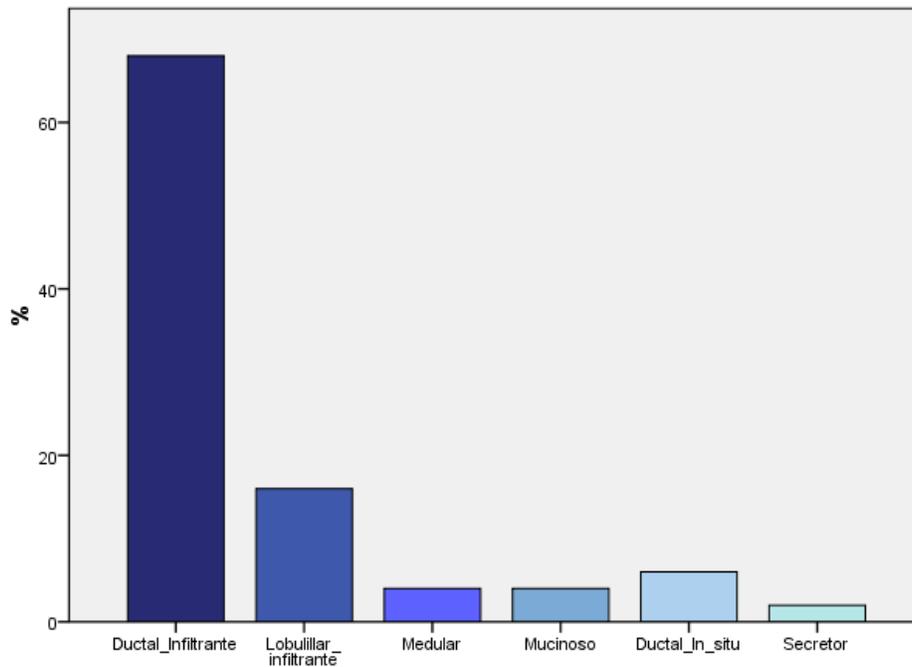


Figura 1. Distribución por Estirpe Histologica.

Se encontró permeación vascular en 20 casos (40%) y perineural en 20 pacientes (40 %).

El Scarff-Bloom-Richarson (SBR) fue de I en 2 pacientes (4%),SBR II en 39 ( 78 %), y SBR III en 6 (12%).

El tamaño tumoral se distribuyó de la siguiente forma. Tis 3 pacientes (6%), T1 mic 1 paciente (2%), T1a, 1 (2%),T1b 5 (10%), T1c 19 (38%), T2 21 (42%), (Figura 2).

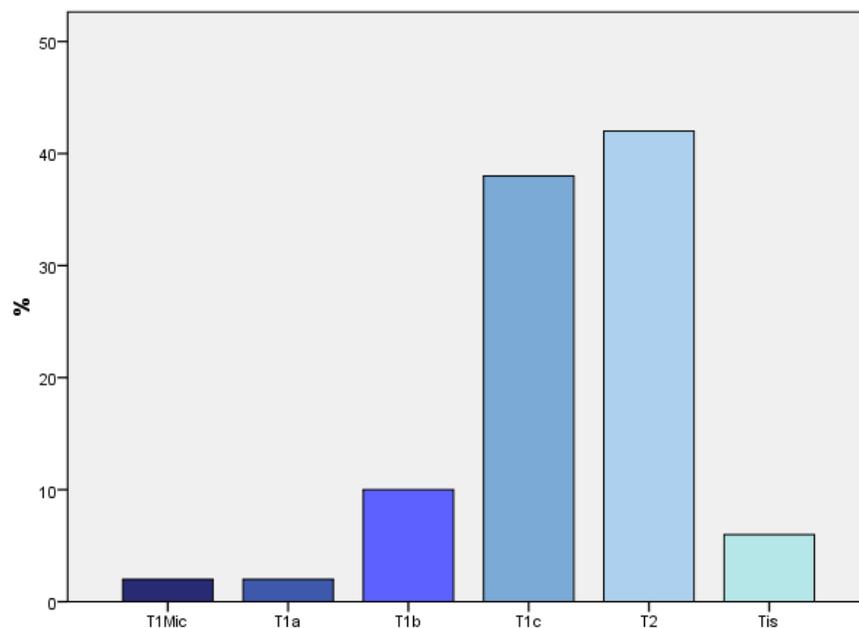


Figura 2. Distribución por Tamaño tumoral.

Los receptores hormonales fueron positivos en 44 (88%), Negativos en 4 (8%), como se muestra en la figura 3.

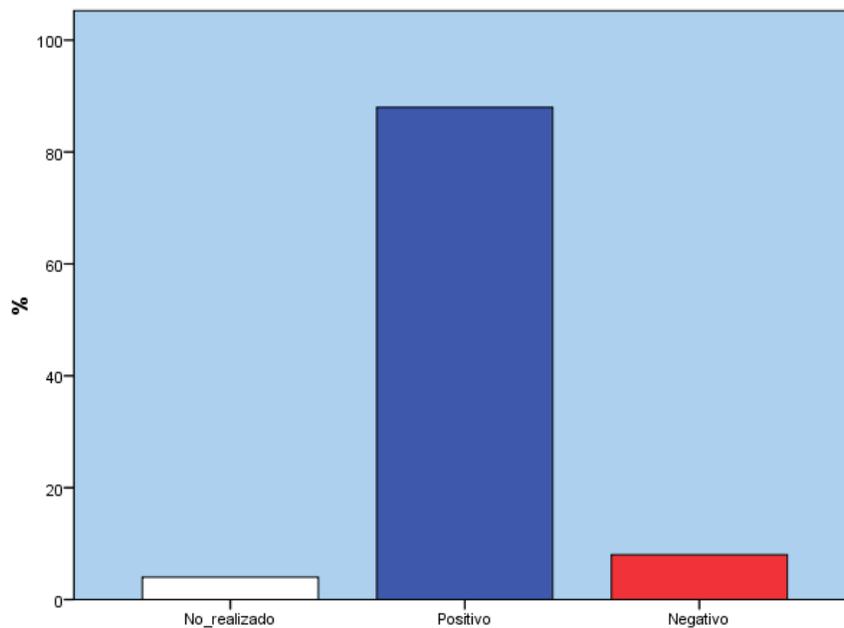


Figura 3. Distribución por Receptores hormonales.

De todos, 41 pacientes (82%) fueron Her 2 neu negativo, 6 (12%) fueron positivos, no se realizó en 3 casos (6%) por ser in situ. Hubo 3 casos etapa 0 (6%), 19 casos (38%) etapa I, 18 casos EC IIa (36%), EC IIb 6 casos (12%), EC IIIa 3 casos (6%), EC IIIc 1 caso (2%) (Figura 4.)

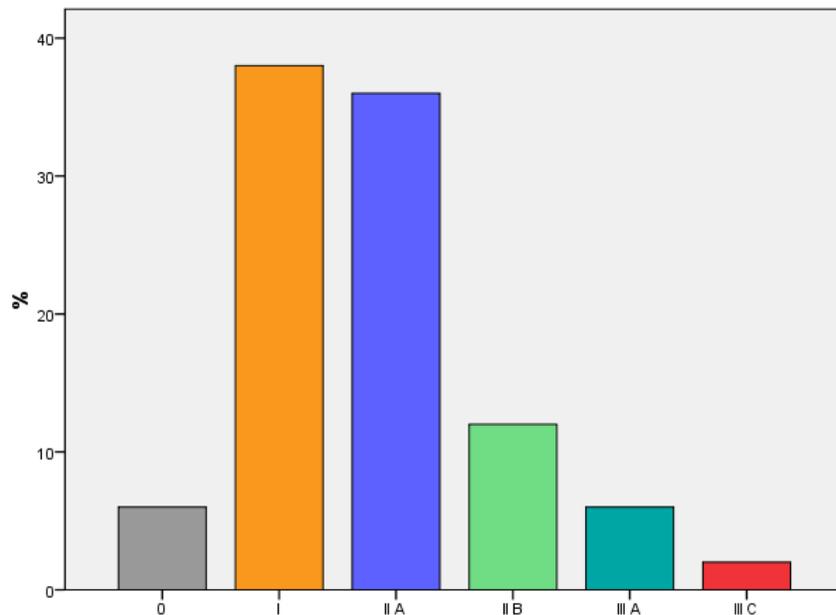


Figura 4 . Etapas Clinicas

Hubo 7 recurrencias todas ellas en diferentes pacientes (14%), de éstos 4 casos (8% del total de los casos estudiados), 1 caso (2%) a tiroides, 1 (2%) local y hueso, y 1 local (2%) (Figura 5).

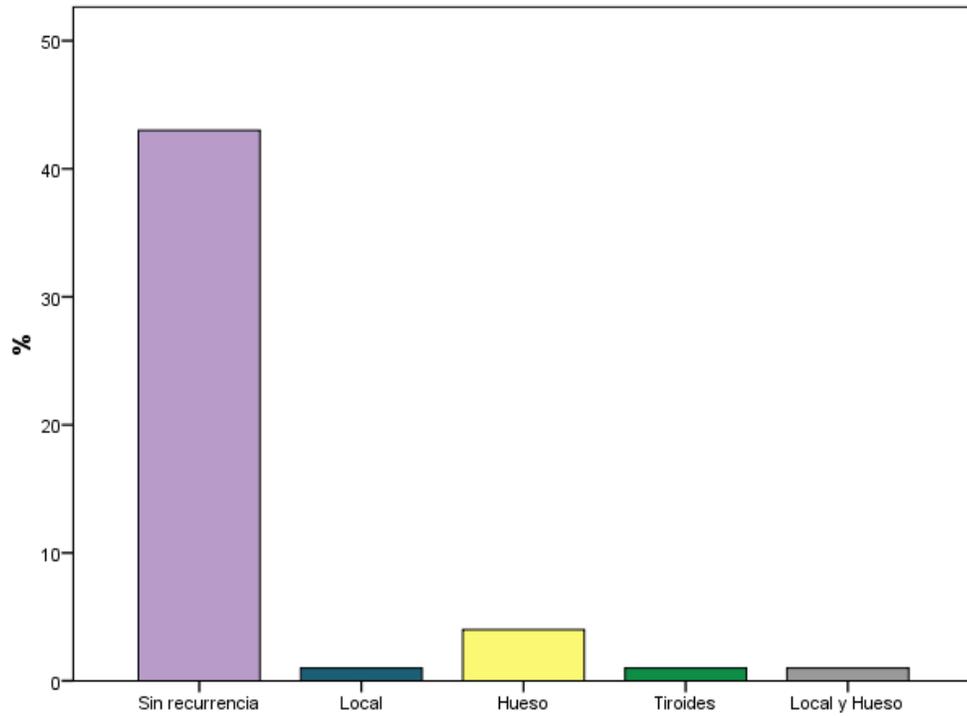


Figura 5. Sitios de recurrencia local y a distancia.  
0 Corresponde a los pacientes que no tuvieron recurrencia.

Se otorgó tratamiento de la siguiente manera (tabla 1, Figura 6):

Tabla 1. Distribución por tratamiento.

	Frequency	Percent
Valid Cirugia+Rt+Ht	18	36.0
Cirugia+Ht	6	12.0
Cirugia+Qt+Rt+Ht	21	42.0
Qtneo+Cirugia+Rt+Ht	3	6.0
Cirugia+Qt+Rt	2	4.0
Total	50	100.0

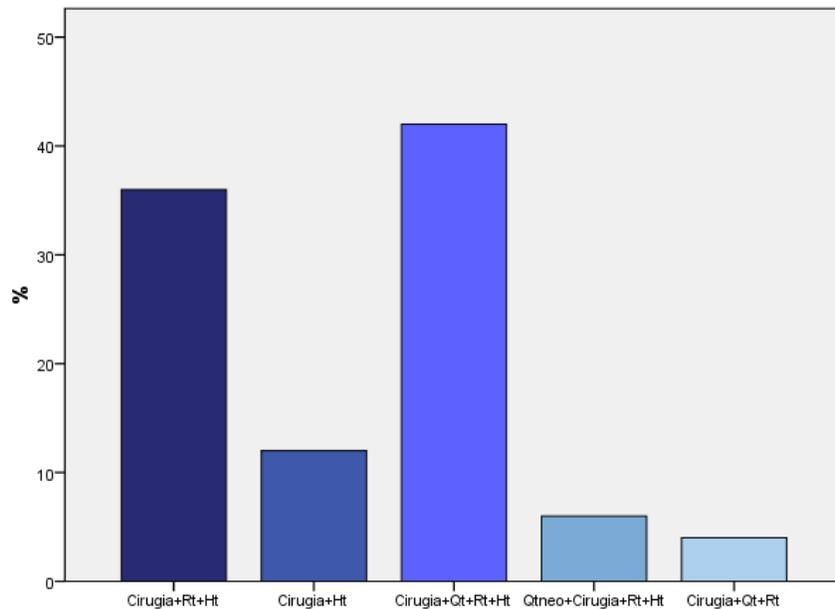


Figura 6. Tratamientos Oncológicos Otorgados.

Los márgenes quirúrgicos fueron mayores de 1 cm en 46 pacientes (92%), y menor de 1 cm 4 casos (8%). Se realizó GC a 22, de ellos 3 (6%) fueron positivos y se sometieron a DRA, aunados a los 28 casos (56%) sometidos a DRA de inicio (sin GC), de ellos 10 pacientes tuvieron ganglios positivos (20%), y negativos 23 (46%).

La media de ILE fue 2 años, +/- 1.3, la media de supervivencia 4.3 años +/- 0.9, pero hay que tomar en cuenta que contamos con pacientes con 3 años de seguimiento y vivos y sin actividad tumoral, ya que el estudio se inició desde el 2007.

Se encontró asociación entre estirpe histológica y recurrencia (coeficiente phi  $p < 0.005$ ).

Hubo un solo caso de carcinoma medular el cual recurrió. En segundo lugar los carcinomas ductales (Momio 2), seguidas por los medulares (Momio 1). La razón de momios fue 3.3 para los carcinomas ductales con respecto a los lobulillares y de 2 cuando se comparó con los medulares.

No hubo asociación entre permeación vascular y recurrencia (Phi 0.506), ni entre permeación neural y recurrencia (phi 0.506), tampoco entre tamaño tumor y recurrencia (phi 0.901).

Tampoco hubo significancia estadística (coeficiente phi) cuando se asoció tratamiento recibido y recurrencia (p 0.925).

No existe relación entre el estado de los ganglios axilares y la recurrencia (phi 0.377),

## **IX. DISCUSIÓN.**

Nuestro estudio se centró en la búsqueda de variables que influyeran en forma importante en la recurrencia de la enfermedad. Los pacientes estudiados no difirieron en cuanto a características demográficas de nuestros pacientes con respecto a los reportados a nivel mundial, así encontramos que no hubo diferencia en la edad, estirpes histológica, porcentaje de receptores hormonales positivos, Her 2 neu.

Al realizar análisis estadístico exhaustivo de todas las variables para determinar si alguna era de alto peso para recaída solo encontramos que la estirpe histológica era un factor significativo para ello.

Así la estirpe secretora tuvo un 100% de recaída, sin embargo solo tuvimos un caso el cual recurrió, y ello puede verse alterado al aumentar la muestra, es por ello que consideramos que este resultado debe tomarse con cautela. Con respecto a las estirpes con mayor muestra (análisis estadístico más confiable) tales como ductal infiltrante y lobulillar encontramos una Razón de Momios de 3.3 por lo que es hecho de ser lobulillar le confiere menor riesgo de recaída según nuestro estudio.

## **X. CONCLUSIONES**

Nuestro trabajo demostró asociación de la estirpe secretora y ductal infiltrante como principales determinantes en la recaída de la enfermedad.

Sin embargo es prudente llevar a cabo estudios con mayor muestra y variables detalladas para determinar cuales son los otros factores asociados para la recaída, dado que nuestro estudio apunta a que la recaída es

mayormente multifactorial que unifactorial lo cual refleja y confirma los resultados a nivel mundial en nuestra población.

## **XI. BIBLIOGRAFIA**

1. Martinez-Madrigal m, Muñoz- Gonzalez . Cirugia conservadora en cancer de mama experiencia del instituto nacional de cancerologia. gamo vol 8 numero 4 julio-agosto 2009.
2. Cardenas Sanchez Jesus, Erazo Valle Aura , Mafs Molina Eduardo , Pointevin Chacon Adela .consenso nacional sobre diagnostico y tratamiento del cancer mamario. 2011. elsevier.
3. Granados Garcia Martin. Herrera Gomez Angel Manual de oncología procedimientos medico quirúrgicos , quinta edición capitulo cáncer de mama Granados Garcia Martin. Quinta edición paginas 691- 721.
4. Alberto luini, Giovanna Gati Stefano Zurrída ,Nina Talakhadze Fabricio Brenelli , Umberto Veronesi The evolution of the conservative approach to breast cancer division of breast surgery European institute of oncology, Milan Italy. Elsevier. 2007, capitulo 16 pag. 120 -129.
5. Fisher B, Anderson S, Redmond CK, et al. Reanalysis and results after 12 years of follow-up in a randomized clinical trial comparing total mastectomy with lumpectomy with or without irradiation in the treatment of breast cancer. N Engl J Med 1995; 333:1456.
6. 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.
7. Veronesi U, Salvadori B, Luini A, et al. Breast conservation is a safe method in patients with small cancer of the breast. Long-term results of three randomised trials on 1,973 patients. Eur J Cancer 1995; 31A:1574.

8. 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.
9. van Dongen JA, Voogd AC, Fentiman IS, et al. Long-term results of a randomized trial comparing breast-conserving therapy with mastectomy: European Organization for Research and Treatment of Cancer 10801 trial. *J Natl Cancer Inst* 2000; 92:1143.
10. Jacobson JA, Danforth DN, Cowan KH, et al. Ten-year results of a comparison of conservation with mastectomy in the treatment of stage I and II breast cancer. *N Engl J Med* 1995; 332:907.
11. Poggi MM, Danforth DN, Sciuto LC, et al. Eighteen-year results in the treatment of early breast carcinoma with mastectomy versus breast conservation therapy: the National Cancer Institute Randomized Trial. *Cancer* 2003; 98:697.
12. Arriagada R, Lê MG, Rochard F, Contesso G. Conservative treatment versus mastectomy in early breast cancer: patterns of failure with 15 years of follow-up data. Institut Gustave-Roussy Breast Cancer Group. *J Clin Oncol* 1996; 14:1558.
13. Blichert-Toft M, Rose C, Andersen JA, et al. Danish randomized trial comparing breast conservation therapy with mastectomy: six years of life-table analysis. Danish Breast Cancer Cooperative Group. *J Natl Cancer Inst Monogr* 1992; :19.
14. Effects of radiotherapy and surgery in early breast cancer. An overview of the randomized trials. Early Breast Cancer Trialists' Collaborative Group. *N Engl J Med* 1995; 333:1444.
15. Anderson BO, Masetti R, Silverstein MJ. Oncoplastic approaches to partial mastectomy: an overview of volume-displacement techniques. *Lancet Oncol* 2005; 6:145.