



Universidad Nacional Autónoma de México

Facultad de Medicina

División de Estudios de Posgrado

Subdivisión de Especialidades

Facultad de Medicina



Petróleos Mexicanos

Hospital Central Norte

Subdirección de Servicios de Salud

Gerencia de Servicios Médicos – Educación Médica



PEMEX

Comparación de la recurrencia del cáncer de mama en estadios clínicos I y II en mujeres mayores de 50 años tratadas con tumorectomía y biopsia de ganglio centinela vs tumorectomía y disección axilar durante el periodo de 2010-2015 en el Hospital Central Norte de PEMEX

Tesis propuesta que para optar por el grado de
Especialista en Cirugía General

Presenta
Dr. Antonio Herrera González

Tutores

Dr. Daniel Sánchez Ávila

Dr. Miguel Ángel Monroy Ramírez



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.

Asesores



Dr. Daniel Sánchez Ávila
Cirujano Oncólogo
Hospital Central Norte PEMEX



Dr. Miguel Ángel Monroy Ramírez
Cirujano Oncólogo
Hospital Central Norte PEMEX

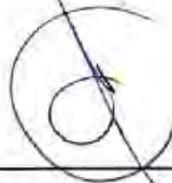
Enseñanza



Dr. Carlos Javier Mata Quintero
Profesor Titular del Curso
Cirugía General y Endoscopia
Hospital Central Norte PEMEX



Dr. Jorge Montalvo Hernández
Profesor Adjunto del Curso
Cirugía General y Endócrina
Hospital Central Norte PEMEX



Dr. Leonardo Limón Camacho
Jefe de Enseñanza
Hospital Central Norte PEMEX

Dirección



Dr. Luis Javier Castro D'Franchis
Hospital Central Norte PEMEX

Dedicatoria

A mis padres, por el apoyo incondicional durante todos estos años.

A mis maestros de cirugía, por enseñarme a operar.

A mis compañeros de residencia, por acompañarme durante esta increíble experiencia.

A mis pacientes, porque sin ellos no habría razón de hacer lo que más me gusta.

...

Índice

	Resumen	9
1.	Marco Teórico	11
	Epidemiología del cáncer de mama	11
	Patología del cáncer de mama	12
	Estadificación del cáncer de mama	14
	Tratamiento del cáncer de mama	17
	Recurrencia del cáncer de mama	20
2.	Planteamiento del Problema y Pregunta de Investigación	23
	Pregunta de Investigación	25
3.	Justificación	27
4.	Hipótesis	29
5.	Objetivos	31
6.	Metodología	33
	Diseño del estudio	33
	Universo de trabajo y selección de muestra	33
	Criterios de selección	34
	Determinación de variables	35
	Análisis estadístico	37
7.	Aspectos Éticos, de Seguridad y Financiamiento	39
8.	Resultados	41

9.	Conclusiones y Discusión	49
	Conclusiones	49
	Discusión	52
10.	Referencias Bibliográficas	55

Resumen

El cáncer de mama era la neoplasia maligna más común, en México se estima una incidencia de 20,444 casos con una mortalidad de 14.2%. A pesar de que al momento del diagnóstico la mayoría se encuentra en Etapa Clínica (EC) temprana, su incidencia y mortalidad aumentan progresivamente con la edad y se estima una sobrevida de 89.7% a 5 años del diagnóstico.

El manejo actual del cáncer de mama involucra un equipo multidisciplinario para brindar tratamiento oncológico óptimo para obtener periodos libres de enfermedad más prolongados, aumento de la sobrevida y reducción en la mortalidad con calidad de vida. Quirúrgicamente, el cáncer de mama en EC tempranas se puede tratar con Mastectomía o con Cirugía Conservadora que involucra tumorectomía y manejo de la linfa axilar con Biopsia de Ganglio Centinela o con Disección Axilar. En población general, la realización de BGC o DA no tienen diferencia oncológica significativa. Sin embargo, en mujeres mayores, falta evidencia sólida sobre los efectos del tratamiento, ya que usualmente no se incluyen en los ensayos clínicos aleatorizados con los cuales se basan las recomendaciones de las guías internacionales actuales.

Se realizó un estudio para comparar la recurrencia del cáncer de mama en EC I y II en pacientes mayores de 50 años operadas con CC de mama del 2010 al 2015 en el Hospital Central Norte de PEMEX. Se analizaron los casos de 32 mujeres, encontrando una mediana de 60 años, presentándose en EC IA (59.4%) y siendo la modalidad más frecuente de CC de mama la tumorectomía con DA (75%). Se encontró una recurrencia del 21.9% a los 2.3 años de seguimiento (25% BGC y 20.83% DA). Sin embargo, no se encontró diferencia estadísticamente significativa al compararlas ($p = 0.805$).

Por lo tanto, podemos concluir que la recurrencia del cáncer de mama en EC I y II en mujeres mayores de 50 años operadas con tumorectomía con BGC es igual que en las operadas con tumorectomía y DA (como lo reportan el resto de los estudios internacionales en población más joven). La edad no es factor para no ofrecer manejo conservador.

Es necesario apearse a los protocolos nacionales e internacionales actuales de tratamiento en cáncer y recordar que la ejecución continua de protocolos de estudio clínico mejora las practicas diarias y el tratamiento y de nuestros pacientes.

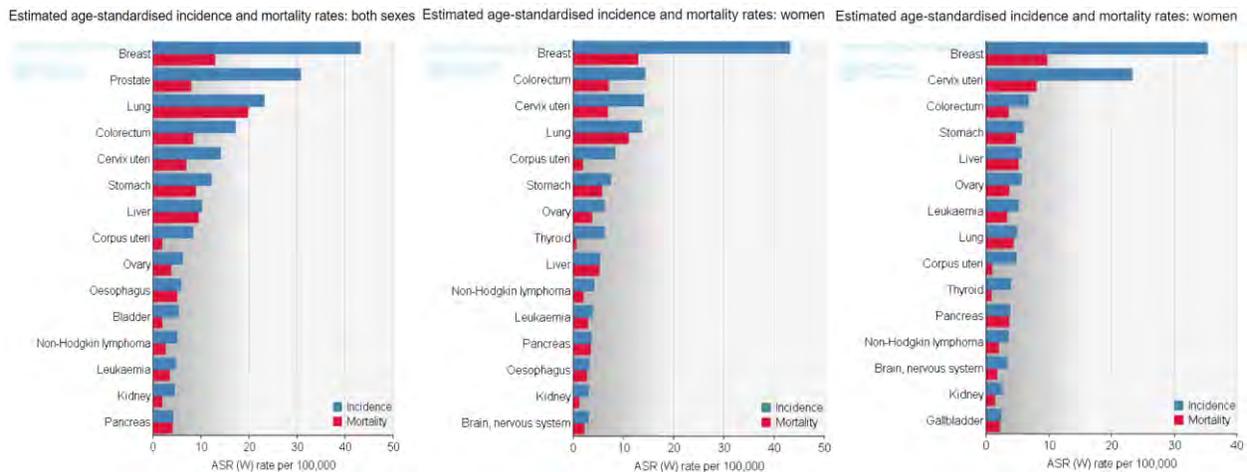


La *National Cancer Institute* de los Estados Unidos de América (EUA) define al cáncer

de mama como una neoplasia que se forma en el parénquima de la mama, siendo los más comunes el carcinoma ductal y el carcinoma lobulillar. El término invasor/infiltrante se refiere al cáncer de mama que se disemina de su origen (conductos mamarios o lobulillos) al estroma normal que lo rodea.¹

Epidemiología del cáncer de mama

La Organización Mundial de la Salud (OMS), a través de su proyecto GLOBOCAN², declaró que en el año 2012 el cáncer de mama era la neoplasia maligna más común (en mujeres) y su mortalidad sólo era superada por el cáncer de pulmón. Para el sexo femenino, se estimaba que la incidencia mundial era de 1'671,149 casos con una mortalidad del 14.7%. En México, en ese mismo año, se estimó una incidencia de 20,444 casos con una mortalidad de 14.2%.



Gráfica 1. Incidencia y mortalidad estimadas por el GLOBOCAN en 2012. De derecha a izquierda: mundial-ambos sexos, mundial-mujeres y México-mujeres.²

Barras azules: incidencia. Barras rojas: mortalidad. ASR(W): rango estandarizado para edad.

El Instituto Nacional de Estadística y Geografía (INEGI) en el 2016 declaró que las defunciones a causa de cáncer ocupaban el 3er lugar en orden de importancia (82,502 muertes) solamente por detrás de las enfermedades del corazón y la Diabetes Mellitus (DM). En el caso de las mujeres, ésta relación se conservó y el cáncer de mama representó la principal causa de defunción por neoplasias (6,650 muertes).³

Se sabe que la incidencia y mortalidad del cáncer de mama aumentan progresivamente con la edad, con una mediana de presentación a los 62 años según la *American Cancer Society*.⁴ En México, en el 2016 se registraron 198 defunciones por cáncer de mama en el grupo de 25 a 34 años; 838 defunciones de 35 a 44 años; 3,259 defunciones de 45 a 64 años; y 2,350 defunciones en mujeres mayores a 65 años.³ Por último, el *Surveillance, Epidemiology, and End Results Program* (SEER) del *National Cancer Institute* estima que para el 2018 los nuevos casos de cáncer de mama tendrán una sobrevida aproximada de 89.7% a 5 años del diagnóstico.⁵

Patología del cáncer de mama

Las neoplasias malignas de la mama se originan de elementos epiteliales (carcinomas) de los conductos o lobulillos mamarios con patrones de crecimiento y características citológicas propias.⁶ De acuerdo a la SEER, los carcinomas invasores pueden ser divididos para su estudio en:

- | | | | |
|--------------------------|------|----------------------|------|
| • Ductal infiltrante | 76% | • Tubular | 1.5% |
| • Lobulillar infiltrante | 8% | • Medular | 1.2% |
| • Ductal/Lobulillar | 7% | • Papilar | 1% |
| • Mucinoso | 2.4% | • Otros/metastásicos | 5% |

El caso particular de las lesiones *in situ* se refiere a la proliferación de células epiteliales malignas en el sistema ductal (DCIS) o lobular (LCIS) sin evidencia de invasión al estroma adyacente con patrones arquitectónicos de crecimiento diferentes (comedo, cribiforme, micropapilar, papilar y sólido).⁷

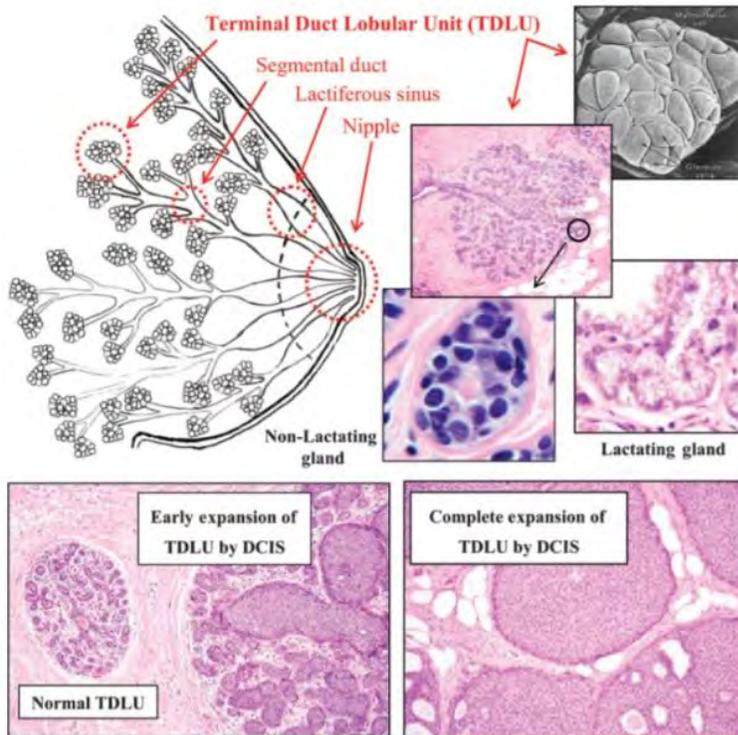


Figura 1. Unidad Terminal Ductal Lobar (TDLU). Se muestran las TDLU, ductos segmentarios y senos lactíferos que desembocan en el pezón. Imágenes microscópicas con hematoxilina-eosina de glándula no lactante y lactante. Expansión del DCIS en la TDLU.⁷

Las células neoplásicas del cáncer de mama se caracterizan por presentar marcadores tisulares.⁸

La expresión de los receptores hormonales de estrógeno (RE) y progesterona (RP) generalmente se asocian a mejores resultados debido a la sensibilidad del tumor a la terapia adyuvante. Por otra parte, la sobre expresión del Receptor del factor de crecimiento Epidermoide Humano 2 (HER2) se ha asociado a mal pronóstico e indica la necesidad de emplear agentes de quimioterapia dirigida.⁹

Los estudios de genómica han identificado perfiles moleculares basados en una lista intrínseca de genes relacionados con la expresión y proliferación de RE y HER2: Luminal A, Luminal B, HER2

enriquecido y triple negativo. Los tumores luminales tienen receptores hormonales positivos, los HER2 expresión de HER2 y los triple negativo no expresan ni receptores hormonales ni HER2. El subtipo Luminal A es el más frecuente y de mejor pronóstico y el triple negativo es el de peor pronóstico.¹⁰

	RE	RP	Ki-67	Grado Histológico	HER2
Luminal A	+	>20%	<20%	1 ó 2	-
Luminal B	+	<20%	<20%	3	+ ó -
HER2	-	-			+
Triple negativo	-	-			-

Tabla 1. Subtipos moleculares de cáncer de mama y su aproximación por inmunohistoquímica.

Estadificación del cáncer de mama

A partir del 1º de enero de 2018 entró en vigor la actualización del a 8ª edición de la estadificación de acuerdo a la *American Joint Committee on Cancer (AJCC)*.¹¹ Esta clasificación se basa en el sistema TNM. La letra T describe el tamaño del tumor y la diseminación del cáncer hacia tejidos cercanos; la letra N la invasión hasta los ganglios linfáticos regionales y la letra M las enfermedad a distancia o metástasis.¹² Con base a lo anterior se definen los grupos anatómicos, clínicos y patológicos pronósticos para el estadio clínico (EC). A continuación, se muestran las tablas originales del manual publicado el 10 de noviembre de 2017 por la AJCC:

T Category	T Criteria
TX	Primary tumor cannot be assessed
T0	No evidence of primary tumor
Tis (DCIS)*	Ductal carcinoma <i>in situ</i>
Tis (Paget)	Paget disease of the nipple NOT associated with invasive carcinoma and/or carcinoma <i>in situ</i> (DCIS) in the underlying breast parenchyma. Carcinomas in the breast parenchyma associated with Paget disease are categorized based on the size and characteristics of the parenchymal disease, although the presence of Paget disease should still be noted.
T1	Tumor ≤20 mm in greatest dimension
T1mi	Tumor ≤1 mm in greatest dimension
T1a	Tumor >1 mm but ≤5 mm in greatest dimension (round any measurement >1.0–1.9 mm to 2 mm).
T1b	Tumor >5 mm but ≤10 mm in greatest dimension
T1c	Tumor >10 mm but ≤20 mm in greatest dimension
T2	Tumor >20 mm but ≤50 mm in greatest dimension
T3	Tumor >50 mm in greatest dimension
T4	Tumor of any size with direct extension to the chest wall and/or to the skin (ulceration or macroscopic nodules); invasion of the dermis alone does not qualify as T4
T4a	Extension to the chest wall; invasion or adherence to pectoralis muscle in the absence of invasion of chest wall structures does not qualify as T4
T4b	Ulceration and/or ipsilateral macroscopic satellite nodules and/or edema (including peau d'orange) of the skin that does not meet the criteria for inflammatory carcinoma
T4c	Both T4a and T4b are present
T4d	Inflammatory carcinoma (see section "Rules for Classification")

*Note: Lobular carcinoma *in situ* (LCIS) is a benign entity and is removed from TNM staging in the *AJCC Cancer Staging Manual, 8th Edition*.

Tabla 2. Clasificación T del sistema TNM de la AJCC 8ª edición 2017 para el cáncer de mama.

pN Category	pN Criteria
pNX	Regional lymph nodes cannot be assessed (e.g., not removed for pathological study or previously removed)
pN0	No regional lymph node metastasis identified or ITCs only
pN0(i+)	ITCs only (malignant cell clusters no larger than 0.2 mm) in regional lymph node(s)
pN0(mol+)	Positive molecular findings by reverse transcriptase polymerase chain reaction (RT-PCR); no ITCs detected
pN1	Micrometastases; or metastases in 1–3 axillary lymph nodes; and/or clinically negative internal mammary nodes with micrometastases or macrometastases by sentinel lymph node biopsy
pN1mi	Micrometastases (approximately 200 cells, larger than 0.2 mm, but none larger than 2.0 mm)
pN1a	Metastases in 1–3 axillary lymph nodes, at least one metastasis larger than 2.0 mm
pN1b	Metastases in ipsilateral internal mammary sentinel nodes, excluding ITCs
pN1c	pN1a and pN1b combined
pN2	Metastases in 4–9 axillary lymph nodes; or positive ipsilateral internal mammary lymph nodes by imaging in the absence of axillary lymph node metastases
pN2a	Metastases in 4–9 axillary lymph nodes (at least one tumor deposit larger than 2.0 mm)
pN2b	Metastases in clinically detected internal mammary lymph nodes with or without microscopic confirmation; with pathologically negative axillary nodes
pN3	Metastases in 10 or more axillary lymph nodes; or in infraclavicular (Level III axillary) lymph nodes; or positive ipsilateral internal mammary lymph nodes by imaging in the presence of one or more positive Level I, II axillary lymph nodes; or in more than three axillary lymph nodes and micrometastases or macrometastases by sentinel lymph node biopsy in clinically negative ipsilateral internal mammary lymph nodes; or in ipsilateral supraclavicular lymph nodes
pN3a	Metastases in 10 or more axillary lymph nodes (at least one tumor deposit larger than 2.0 mm); or metastases to the infraclavicular (Level III axillary lymph) nodes
pN3b	pN1a or pN2a in the presence of cN2b (positive internal mammary nodes by imaging); or pN2a in the presence of pN1b
pN3c	Metastases in ipsilateral supraclavicular lymph nodes

Note: (sn) and (f) suffixes should be added to the N category to denote confirmation of metastasis by sentinel node biopsy or FNA/core needle biopsy respectively, with NO further resection of nodes

Tabla 3. Clasificación patológica de la N del sistema TNM de la AJCC 8ª edición 2017 para el cáncer de mama.

M Category	M Criteria
M0	No clinical or radiographic evidence of distant metastases*
cM0(i+)	No clinical or radiographic evidence of distant metastases in the presence of tumor cells or deposits no larger than 0.2 mm detected microscopically or by molecular techniques in circulating blood, bone marrow, or other nonregional nodal tissue in a patient without symptoms or signs of metastases
cM1	Distant metastases detected by clinical and radiographic means
pM1	Any histologically proven metastases in distant organs; or if in non-regional nodes, metastases greater than 0.2 mm

*Note that imaging studies are not required to assign the cM0 category

Tabla 4. Clasificación M del sistema TNM de la AJCC 8ª edición 2017 para el cáncer de mama.

When T is...	And N is...	And M is...	Then the stage group is...
Tis	N0	M0	0
T1	N0	M0	IA
T0	N1mi	M0	IB
T1	N1mi	M0	IB
T0	N1	M0	IIA
T1	N1	M0	IIA
T2	N0	M0	IIA
T2	N1	M0	IIB
T3	N0	M0	IIB
T0	N2	M0	IIIA
T1	N2	M0	IIIA
T2	N2	M0	IIIA
T3	N1	M0	IIIA
T3	N2	M0	IIIA
T4	N0	M0	IIIB
T4	N1	M0	IIIB
T4	N2	M0	IIIB
Any T	N3	M0	IIIC
Any T	Any N	M1	IV

Notes:

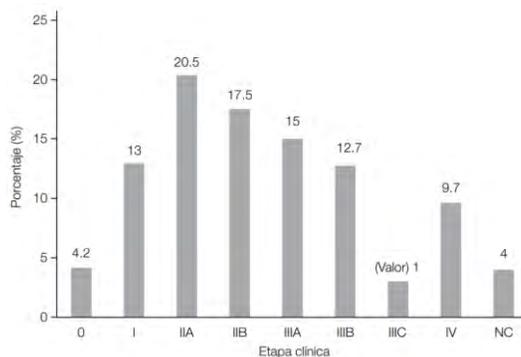
1. T1 includes T1mi.
2. T0 and T1 tumors with nodal micrometastases (N1mi) are staged as Stage IB.
3. T2, T3, and T4 tumors with nodal micrometastases (N1mi) are staged using the N1 category.
4. M0 includes M0(i+).
5. The designation pM0 is not valid; any M0 is clinical.
6. If a patient presents with M1 disease prior to neoadjuvant systemic therapy, the stage is Stage IV and remains Stage IV regardless of response to neoadjuvant therapy.
7. Stage designation may be changed if postsurgical imaging studies reveal the presence of distant metastases, provided the studies are performed within 4 months of diagnosis in the absence of disease progression, and provided the patient has not received neoadjuvant therapy.
8. Staging following neoadjuvant therapy is denoted with a "yc" or "yp" prefix to the T and N classification. There is no anatomic stage group assigned if there is a complete pathological response (pCR) to neoadjuvant therapy, for example, ypT0ypN0cM0.

Tabla 5. Grupos de estadiaje anatómico del sistema TNM de la AJCC 8ª edición 2017 para el cáncer de mama.

Así, para su estudio y manejo oncológico integral el cáncer de mama se puede dividir en:¹³

- In situ.
- Etapa temprana. EC IA, IB, IIA, IIB (T2N1). Representado por el 85.1% de los casos al momento del diagnóstico en mujeres hispanicas en EUA.
- Localmente avanzado. EC IIB (T3N0), IIIA, IIIB, IIIC. Representado por el 15.9% de los casos al momento del diagnóstico en mujeres hispanicas en EUA.
- Metastásico. EC IV. Representado por el 5.3% de los casos al momento del diagnóstico en mujeres hispanicas en EUA.

En México, Mohar y colaboradores ¹⁴ reportaron la serie más grande de pacientes provenientes del Instituto Nacional de Cancerología (INCan) y el Seguro Popular con 4,300 casos. Interesantemente, al extrapolar estos datos, encontramos que en nuestro medio las mujeres presentan un estadiaje más avanzado al momento del diagnóstico comparado con el resto de los países desarrollados (temprana 50.8%, localmente avanzado 36.2% y metastásico 12.9%) probablemente asociado al tamizaje y detección tardía de la enfermedad. Sin embargo, debido a la detección oportuna del cáncer de mama, la mayoría de los casos aún se presentan en EC tempranas.



Gráfica 2. Distribución por EC del cáncer de mama según el Consenso Mexicano sobre diagnóstico y tratamiento del cáncer mamario en el periodo 2007-2015.¹⁵

Tratamiento del cáncer de mama

Actualmente, las pacientes diagnosticadas con cáncer de mama son tratada con un abordaje multidisciplinario que involucra a cirugía oncológica, radiología oncológica y oncología médica. Lo anterior ha demostrado una mejoría importante en el manejo que se traduce en periodos libres de enfermedad más prolongados, aumento de la sobrevida y reducción en la mortalidad.¹⁶

El cáncer de mama se trata en términos generales de la siguiente forma:¹⁷

- DCIS: Tumorectomía con o sin linfadenectomía + Radioterapia (RT).
Mastectomía Total (MT) sin linfadenectomía +

Reconstrucción (opcional).

Tumorectomía sin linfadenectomía ni RT.

- T1-T3, N0-N1, M0: Tumorectomía con linfadenectomía + RT + QT (si está indicado) + Terapia Endocrina (TE).
MT con linfadenectomía + RT (excepto T1-T2, N0) + Reconstrucción (opcional) + QT (si está indicado) + TE.
Considerar QT preoperatoria para T2-T3 con criterios para cirugía conservadora (CC)
- T0-T4, N0-N3, M0: QT preoperatoria + MT con linfadenectomía + Reconstrucción (opcional) + QT + TE + Considerar Terapia Blanco.
- M1: Manejo en relación a características del paciente, tumor, carga de enfermedad metastásica y expectativas. Considerar paliación.

En esencia, el manejo del cáncer de mama es quirúrgico. La cirugía tiene como función la resección de la carga tumoral y estadificación loco regional. Posteriormente la RT ayuda al control local de la misma. Finalmente, la QT, TE y terapias blanco se encargan del manejo sistémico del cáncer para que junto con la RT se consolide el tratamiento y se logren los objetivos del manejo oncológico con fines curativos: eliminar la carga tumoral, aumentar los periodos libres de enfermedad, aumentar la sobrevida, reducir la recurrencia/progresión y reducir la mortalidad con calidad de vida.¹⁷

Desde el siglo pasado, el estándar de oro de la cirugía es la Mastectomía Radical Modificada (MRM) para cualquier EC del cáncer de mama.¹⁸ Ésta consiste en la resección en bloque de la glándula mamaria, el huso de la piel subyacente con el complejo areola-pezones y los niveles ganglionares I y II axilares.

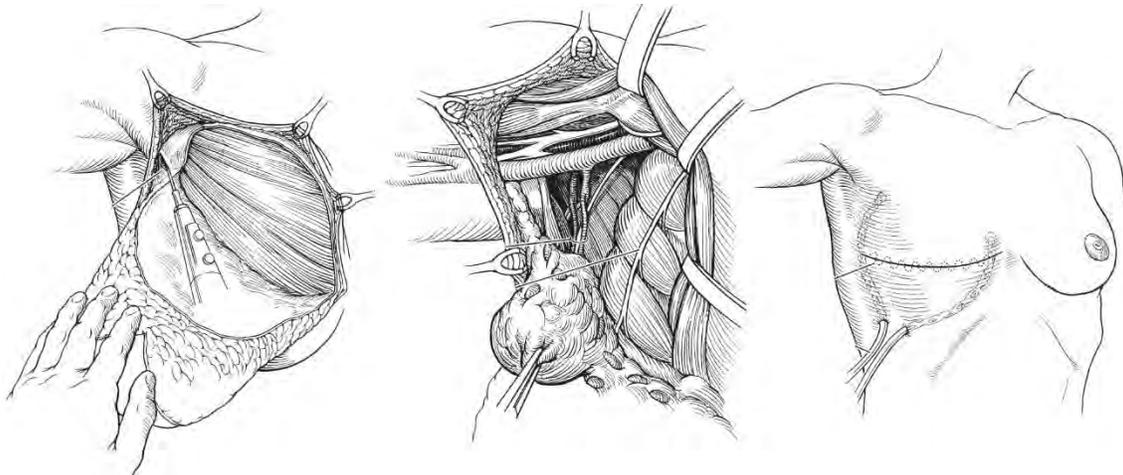


Figura 2. Representación de la MRM. Se aprecia la resección del huso de piel con el complejo areola-pezón, la glándula mamaria en su totalidad y los niveles ganglionares I y II de la axila en relación al músculo pectoral menor con los resultados estéticos correspondientes.¹⁹

Sin embargo, se ha demostrado que la Cirugía Conservadora de mama (CC), que implica realizar una tumorectomía con márgenes y linfadenectomía, junto con RT pueden ser ofrecidas como estándar del manejo quirúrgico a las pacientes con EC I y II ya que los resultados oncológicos del seguimiento a largo plazo con similares a los obtenidos con la MRM, pero con mejores resultados estéticos y menor morbilidad.²⁰

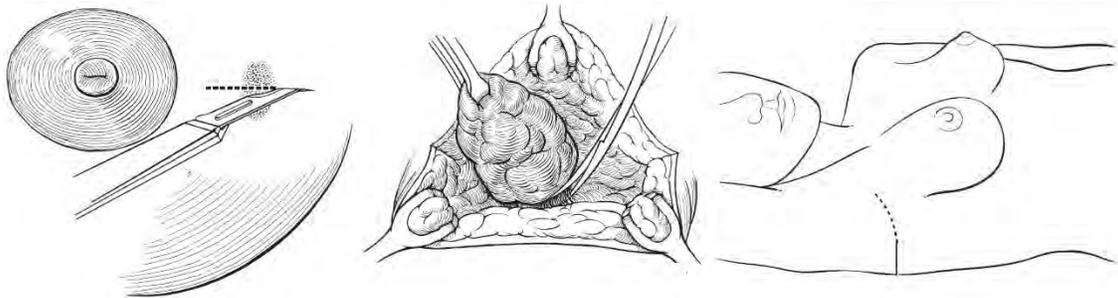


Figura 3. Representación de la CC de mama. Se aprecia la tumorectomía con márgenes y la posterior resección de la linfa axilar.¹⁹

En cuanto a la linfadenectomía existen 2 opciones actuales en términos generales: la Disección axilar (DA) y la Biopsia de Ganglio Centinela (BGC). La DA se refiere a la disección de los niveles I y II. La BGC se refiere a la escisión del primer relevo ganglionar al cual haría metástasis el cáncer de mama. Se han realizado múltiples estudios para determinar el mejor manejo de los ganglios

axilares para las pacientes con cáncer de mama. En especial, la *American Society of Clinical Oncology* (ASCO) realizó el estudio más importante: ASCOG Z0011. Este estudio fue un ensayo clínico aleatorizado donde compararon la realización de DA contra la BGC y concluyeron que no hay diferencia significativa.²¹ A pesar del nivel de evidencia que representa el estudio por su diseño metodológico, de Glas *et al* descubrieron en una revisión sistemática del 2015 que en las pacientes mayores, falta evidencia sólida sobre los efectos del tratamiento. Lo anterior lo explican porque éste grupo etario se encuentra subrepresentado en los ensayos clínicos aleatorizados con los cuales se basan las recomendaciones de las guías internacionales actuales.²²

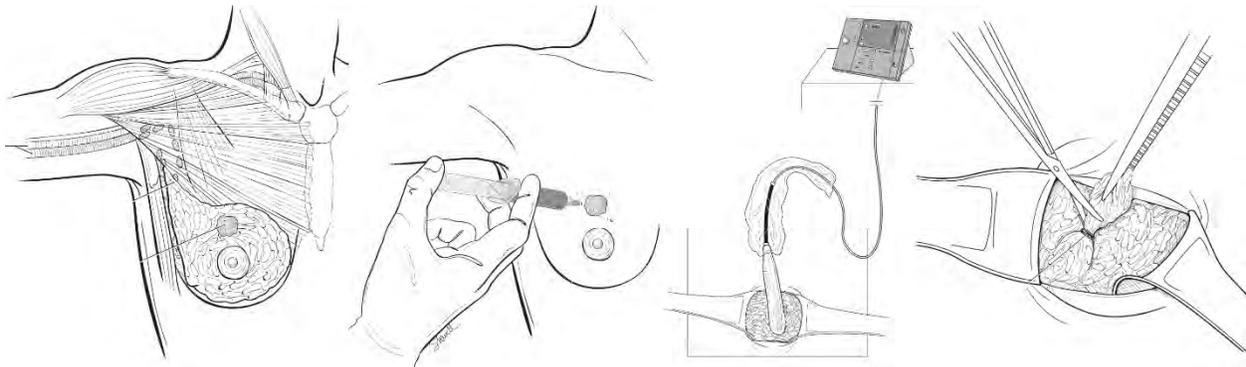


Figura 3. Representación de la BGC. Se aprecia el tumor y su drenaje linfático predecible. Posteriormente se observa la inyección de radiofármaco y/o colorante para después localizar el ganglio centinela por anatomía y gamma sonda y resecarlo.¹⁹

Recurrencia del cáncer de mama

Posterior a finalizar el manejo oncológico del cáncer de mama, todas las pacientes deben continuar su vigilancia y seguimiento.¹⁷ El objetivo de lo anterior es monitorizar las secuelas y morbilidad del manejo otorgado, prevenir y tratar complicaciones, y detectar oportunamente recurrencias locales o a distancia para darles el manejo adecuado.

Esta descrito que la mayoría de las recurrencias del cáncer de mama ocurren en la primera década después del diagnóstico inicial con un pico de incidencia de los 2 a los 5 años posterior al diagnóstico, presentándose de un 7-26% en mujeres manejadas con CC.²³

Foukakis *et al* realizaron una revisión en el 2018 donde describen los factores de mal pronóstico y predictivos de recurrencia para el cáncer de mama en etapas tempranas:²⁴

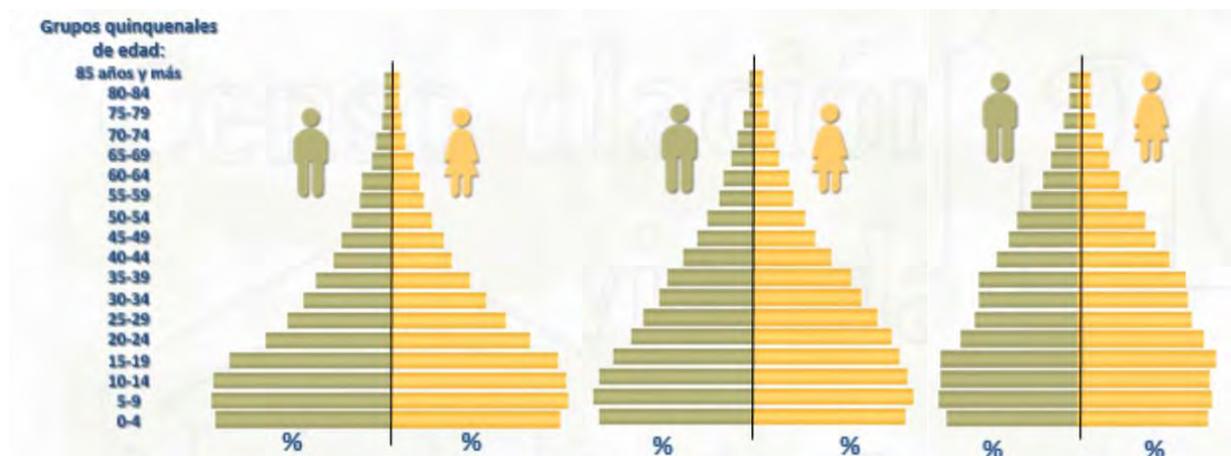
- Características de la paciente.
 - ✓ Edad menor a 35 o mayor a 65 años.
 - ✓ Raza negra.
 - ✓ Tabaquismo.
 - ✓ Detección temprana por mamografía.
- Factores patológicos.
 - ✓ EC avanzado (IIB en adelante) de acuerdo a la clasificación del TNM de la AJCC.
 - ✓ Morfología. Recurrencia temprana en ductales y tardía en lobulillares.
 - ✓ Grado histológico alto.
 - ✓ Invasión linfovascular peri tumoral.
- Factores tisulares.
 - ✓ Ausencia de RE y RP
 - ✓ Sobre expresión de HER2.
- Perfiles genéticos
 - ✓ Luminal B
 - ✓ Resultados de: Recurrence Score Oncotype Dx 21 (RS), EndoPredict (EP), Breast cancer Index (BCI), Predictor Analysis of Microarray 50 (PAM50), Breast Cancer Index, Amsterdam 70 (Mammaprint), Genomic Grade Index (GGI) e IHC4.
- Marcadores de proliferación.
 - ✓ Determinación de Ki-67
 - ✓ Determinación del sistema activador del plasminógeno de Urokinasa (uPa).

- ✓ Determinación de p53.
- ✓ Otros: nm23, E-cadherina, cateninas, inhibidores de tejido de metaloproteinasas (TIMPs), antígeno prostático específico, factor tisular, osteoponina, pérdida de alelos, inestabilidad micro satelital, etc.
- Cuantificación de células tumorales diseminadas o circulantes

2. Planteamiento del Problema y Pregunta de Investigación

Como ya se comentó, el cáncer de mama es la neoplasia maligna más común en México y en el mundo. En el 2017, el Consenso Mexicano sobre diagnóstico y tratamiento del cáncer mamario declaró que el cáncer de mama ha presentado un incremento tanto en las tasas de incidencia como en la mortalidad. Este mismo consenso identificó un promedio de edad al momento del diagnóstico de 52.5 años en EC tempranos.¹⁵

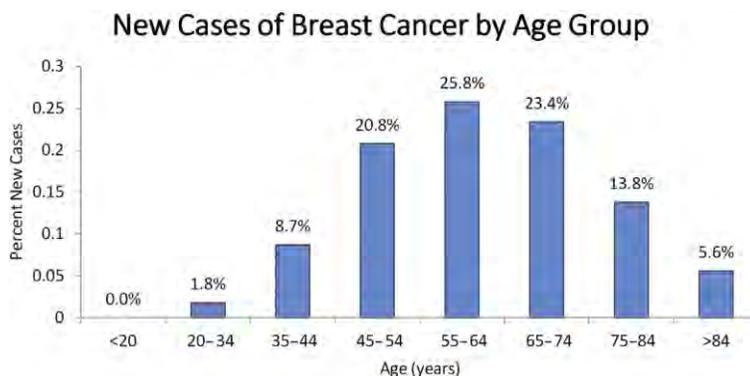
Por otra parte, el envejecimiento de la población²⁵ proyecta que con el paso de los años nos enfrentemos a más pacientes con cáncer de mama y en edad más avanzada.



Gráfica 3. Estructura de la población por grupos de edad de acuerdo al INEGI en 1990, 2000 y 2010.²⁵

Según la NCCN, el cáncer de mama en EC tempranos se trata con MRM o CC + RT + QT + TE por parte de un grupo multidisciplinario.¹⁷ En el aspecto quirúrgico, se sabe que la MRM y la CC en EC tempranos tienen resultados oncológicos similares.²⁰ En relación a la linfadenectomía, existen 2 opciones: la BGC y la DA. Pese a ser la biopsia de ganglio centinela la técnica estándar actual²¹, la decisión de realizar cualquiera de los 2 abordajes está en relación a los recursos disponibles. Actualmente se encuentra en discusión la extensión ideal de la linfadenectomía e incluso hay grupos de estudio que recomiendan no realizar ninguna.^{21,26–28}

En pacientes mayores a 50 años hay poca evidencia sobre el manejo quirúrgico adecuado del cáncer de mama y los resultados del mismo, en parte debido a que pocas de las pacientes mayores se incluyen en los ensayos clínicos actuales y por lo tanto no son representativas de este grupo etario y dificulta la extrapolación de los resultados para normar una conducta terapéutica adecuada para esta población, a pesar de que se estima que el 50% de los casos se presentan en edades avanzadas.^{22,29,30}



Gráfica 4. Porcentaje de casos nuevos de cáncer de mama por grupos etarios. Información obtenida de la SEER.⁵

Actualmente el manejo del cáncer de mama en pacientes geriátricas es un área del conocimiento en estudio constante. Particularmente el manejo quirúrgico óptimo de los ganglios axilares en pacientes mayores es un tema de debate. Si bien la biología molecular del cáncer de mama es la que dicta el manejo y la edad no es un límite para que las pacientes sean tratadas, en pleno siglo XXI, la población geriátrica en expansión requiere que conozcamos cuál es el manejo quirúrgico adecuado para individualizar las mejores prácticas quirúrgicas en beneficio de las pacientes.³¹

Posterior a terminar el manejo oncológico de cáncer de mama, las pacientes requieren vigilancia. Uno de los aspectos fundamentales del seguimiento es la detección de la recurrencia. Los parámetros clínicos, el estado ganglionar y el tamaño del tumor (los márgenes de resección) han demostrado ser los mejores marcadores pronósticos para determinar la recurrencia que impacta en la supervivencia.³² Es por ello que es esencial conocer el manejo adecuado de la linfa axilar para

establecer el pronóstico adecuado y medidas terapéuticas en pacientes con riesgo de recurrencia.

Pregunta de Investigación

¿Cuál es la diferencia en términos de recurrencia de cáncer de mama en estadios clínicos I y II en mujeres mayores de 50 años tratadas con tumorectomía con biopsia de ganglio centinela y tumorectomía con linfadenectomía axilar?

3. Justificación

Epidemiológica

El cáncer de mama es la neoplasia maligna más común y la más mortal en las mujeres. En el mundo, se estima una incidencia de 1'671,149 casos con una mortalidad del 14.7%. En México, se estima una incidencia de 20,444 casos con una mortalidad de 14.2% (6,650 muertes). La incidencia del cáncer de mama aumenta con la edad, presentándose más del 50% de los casos en pacientes geriátricas y en más del 50% de los casos en EC tempranos.

En PEMEX, solamente existe 1 publicación de 2003 por Granados y Sánchez publicada en la Gaceta Mexicana de Oncología (GAMO) (vol. 2, núm.. 1 p. 34-41) de la Sociedad Mexicana de Oncología (SMEO). Se reportó la experiencia inicial del manejo conservador y su recurrencia (6.6%) en las primeras 12 pacientes. Sin embargo, para ese estudio se realizó exclusivamente DA y se incluyeron a mujeres de todas las edades con tumores T1 y T2.

Científica

El cáncer de mama es la patología oncológica más frecuentemente operada en el mundo y requiere un protocolo bien definido para su diagnóstico, manejo y seguimiento. Se necesita conocer el manejo adecuado de los ganglios axilares y la técnica quirúrgica óptima para disminuir el riesgo de recurrencia de la enfermedad. Los estudios observacionales generan información confiable en este tipo de población que no se someten usualmente a ensayos clínicos.

Académica

Obtener el grado de especialista en Cirugía General.

4. Hipótesis

De investigación

La recurrencia del cáncer de mama en EC I y II en mujeres mayores de 50 años operadas con tumorectomía con BGC es mayor que en las operadas con tumorectomía y DA.

Nula

La recurrencia del cáncer de mama en EC I y II en mujeres mayores de 50 años operadas con tumorectomía con BGC es igual que en las operadas con tumorectomía y DA.

Alterna

La recurrencia del cáncer de mama en EC I y II en mujeres mayores de 50 años operadas con tumorectomía con BGC es no es igual que en las operadas con tumorectomía y DA.

5. Objetivos

General

- ✓ Comparar la recurrencia de cáncer de mama en EC tempranos en mujeres mayores de 50 años tratadas con tumorectomía con BGC y tumorectomía con DA.

Específicos

- ✓ Describir las características de las mujeres mayores de 50 años con cáncer de mama operadas con cirugía conservadora: edad, tamaño de tumor, invasión ganglionar, características morfológicas y moleculares de las neoplasias resecaadas.
- ✓ Comparar la técnica de manejo de la linfa axilar con los factores de riesgo de recurrencia de las mujeres mayores de 50 años con cáncer de mama operadas con cirugía conservadora.
- ✓ Definir la incidencia de cáncer de mama en EC tempranos en mujeres mayores de 50 años en nuestro medio.
- ✓ Determinar la efectividad de la técnica de BGC en mujeres mayores de 50 años con cáncer de mama en estadio clínico temprano.
- ✓ Estimar la tasa de recurrencia del cáncer de mama en estadios clínicos tempranos con tumorectomía y BGC en mujeres mayores de 50 años.
- ✓ Determinar la efectividad de la técnica de DA en mujeres mayores de 50 años con cáncer de mama en estadio clínico temprano.
- ✓ Estimar la tasa de recurrencia del cáncer de mama en estadios clínicos tempranos con tumorectomía y DA en mujeres mayores de 50 años.

Diseño del estudio

Se realizó un estudio analítico observacional de casos y controles donde inicialmente se describieron las características de las pacientes mayores de 50 años con cáncer de mama operadas con cirugía conservadora. Posteriormente se comparó la recurrencia de la enfermedad en las pacientes cuya linfa axilar fue manejada con BGC contra las de DA. Lo anterior se realizó retrospectivamente abarcando los años 2010 a 2015, de tal forma que el seguimiento longitudinal fuese de 2 a 5 años (hasta 2018) que es el periodo donde se ha descrito la recurrencia temprana del cáncer de mama. De igual forma se comparó la técnica de manejo de la linfa axilar con los factores de riesgo de recurrencia ya conocidos en la literatura internacional disponibles en nuestro medio.

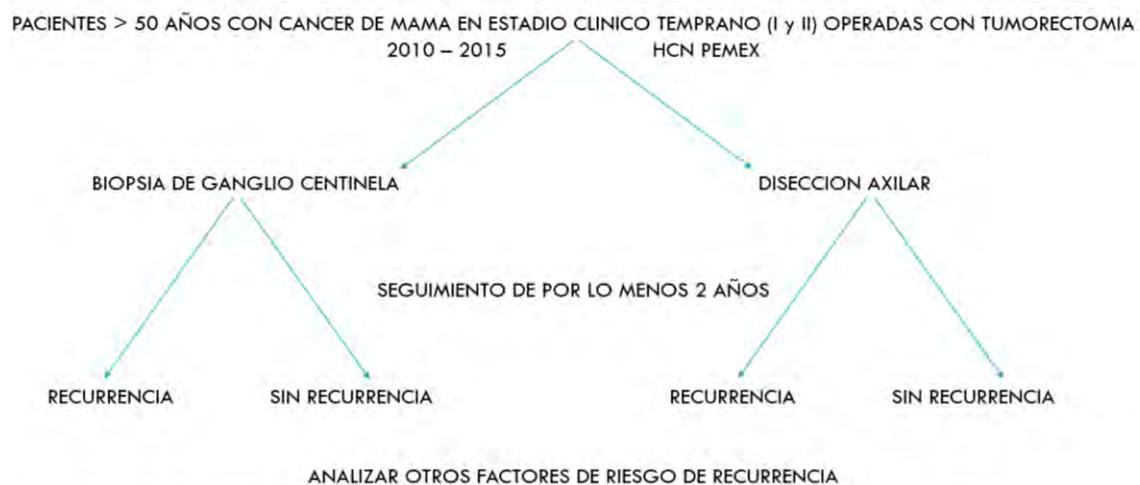


Figura 2. Diseño metodológico del estudio de casos y controles.

Universo de trabajo y selección de muestra

Se incluyeron a todas las mujeres mayores de 50 años que fueron sometidas a CC de cáncer de mama, derechohabientes del Hospital Central Norte de PEMEX en el periodo 2010-2015. No se

realizó cálculo de la muestra significativa, ya que se incluyeron intencionadamente y de manera sistemática todos los casos.

Los datos de los pacientes fueron obtenidos del expediente electrónico SSS-SIAH de PEMEX.

Criterios de selección

Criterios de inclusión:

- Mujeres derechohabientes del Hospital Central Norte de PEMEX.
- Mujeres mayores de 50 años de edad.
- Pacientes diagnosticadas por estudio de patología con cáncer de mama en EC I y II.
- Mujeres operadas de CC de mama en el periodo 2010-2015 con seguimiento mínimo de 2 años.

Criterios de eliminación:

- Mujeres operadas fuera del Hospital Central Norte de PEMEX.
- Mujeres no operadas por el servicio de Cirugía Oncológica del Hospital Central Norte de PEMEX.
- Pacientes sin seguimiento de por lo menos 2 años.
- Casos con expediente clínico incompleto, es decir que no pueda documentarse las variables de estudio.

Criterios de exclusión:

- Hombres con cáncer de mama.
- Mujeres operadas de CC de mama con reporte benigno por patología.
- Pacientes no derechohabientes o con seguimiento perdido.

- Mujeres menores de 50 años al momento del diagnóstico.
- Casos con EC 0, III y IV.
- Mujeres operadas con otra técnica (MRM, tumorectomía sola, cuadrantectomía, etc.).

Determinación de variables

Variable	Definición	Indicador	Escala de medición
Edad	Edad en años de la paciente antes de la cirugía.	Años	Cuantitativa discreta
Dissección Axilar	Reporte en nota de técnica quirúrgica de realización de linfadenectomía axilar de los niveles 1 y 2 durante la cirugía conservadora de mama.	Si No	Cualitativa Binaria
Biopsia de Ganglio Centinela	Reporte en nota de técnica quirúrgica de realización de biopsia de ganglio centinela durante la cirugía conservadora de mama.	Si No	Cualitativa Binaria
T	Clasificación en relación a los milímetros medidos del tumor por muestra de patología reportada en el sistema electrónico, de acuerdo a la clasificación de la AJCC.	T1mi T1a T1b T1c T2 T3	Cualitativa nominal
N	Clasificación de la metástasis ganglionar del cáncer de mama reportada en el sistema electrónico, de acuerdo a la AJCC.	N0 N1mi N1a N1b N1c N2 N2a N2b	Cualitativa nominal
EC	Estadaje anatómico / grupo pronóstico de acuerdo a la AJCC.	0 IA IB IIA IIB	Cualitativa nominal
Morfología del tumor	Tipo histológico en relación a la morfología microscópica reportado por patología.	Ductal Lobulillar Mucinoso Tubular Medular Papilar	Cualitativa nominal

Invasión peri tumoral linfovascular	Presencia de invasión peri tumoral linfovascular de la neoplasia de mama.	Si No	Cualitativa Binaria
Receptor de estrógenos	Presencia en inmunohistoquímica de receptores de estrógeno en el tumor.	Si No	Cualitativa Binaria
Receptor de Progesterona	Presencia en inmunohistoquímica de receptores de progesterona en el tumor.	Si No	Cualitativa Binaria
Her2/neu	Presencia en inmunohistoquímica de receptores de Her2/neu en el tumor.	Si No	Cualitativa Binaria
Ki67	Presencia en inmunohistoquímica de receptores de Ki67 en el tumor.	Si No	Cualitativa Binaria
Grado Histológico	Grado de diferenciación de la neoplasia al microscopio de acuerdo al sistema Scarff-Bloom-Richardson.	GX G1 G2 G3	Cualitativa nominal
Administración de quimioterapia adyuvante	Administración de ciclos completos de quimioterapia de consolidación posterior a la CC de mama por parte de Oncología Médica.	Si No	Cualitativa Binaria
Administración de radioterapia adyuvante	Reporte de Oncología Médica de administración de al menos 40 Gy de radioterapia adyuvante.	Si No	Cualitativa Binaria
Administración de terapia endocrina	Administración de modulador selectivo de receptores de estrógeno o inhibidor de aromatasa posterior a la CC de mama y terapia adyuvante de consolidación por lo menos durante 5 años.	Si No	Cualitativa Binaria

Tiempo de seguimiento	Tiempo en meses de seguimiento desde la CC de mama hasta la última cita registrada en consulta externa de Oncología.	Meses	Cuantitativa discreta
Recurrencia	Reporte de patología de recurrencia de la enfermedad posterior a biopsia de la nueva lesión.	Si No	Cualitativa Binaria
Tiempo de recurrencia	Tiempo en meses desde la CC de mama hasta el reporte de patología de recurrencia del cáncer de mama.	Meses	Cuantitativa discreta

Tabla 5. Definición de variables y escalas de medición.

Análisis estadístico

Posterior a la realización de la estadística descriptiva de la población estudiada con las frecuencias correspondientes se realizó el análisis estadístico correspondiente para la prueba de hipótesis y comparación de recurrencias.

Para la prueba de hipótesis se creó una tabla de contingencia y prueba de chi-cuadrada para determinar la asociación de las variables cualitativas nominales. Lo anterior con el fin de comparar el tipo de linfadenectomía (BGC y DA) y la recurrencia.

De igual forma se analizó si el resto de los factores de riesgo estaban o no asociados a la recurrencia por medio de U de Mann-Whitney para edad (no paramétrica por Kolmogorov-Smirnov) y distribución de Pearson del resto de las variables cualitativas.

Finalmente se graficó la recurrencia (en meses) con relación al tipo de linfadenectomía con el estimador de Kaplan-Meier.

7. Aspectos Éticos, de Seguridad, Financiamiento y Reporte

El presente trabajo de investigación se realizó siguiendo los lineamientos de la declaración de Helsinki revisada en 2013³³, el Reglamento de la Ley General de Salud en Materia de Investigación para la Salud³⁴ y las Normas Oficiales Mexicanas NOM-012-SSA3-2012 y NOM-004-SSA3-2012³⁵. De igual forma fue evaluado y aceptado tanto por el Comité de Investigación, Comité de Ética y el Departamento de Enseñanza de Hospital Central Norte PEMEX. Por lo tanto, se garantizan los principios éticos sobre el estudio en humanos, la protección de la información y confidencialidad de los datos de las pacientes y su expediente clínico

Al ser un trabajo retrospectivo, no tuvo consecuencias en la evolución de los casos ni en la integridad de las pacientes que se estudiaron. La información obtenida se utilizó sólo con fines de investigación sin ser transferida a terceros, manteniéndose absoluta la confidencialidad de los datos. Se consideró un estudio categoría I (sin riesgo).

El tipo de estudio no requirió solicitud de financiamiento externo. La naturaleza observacional del estudio explica que únicamente se requirió uso de las computadoras con acceso al sistema expediente electrónico SSS-SIAH de PEMEX. El resto de los gastos fueron financiados por el investigador principal.

El reporte de los resultados sigue los lineamientos de la declaración *Strengthening The Reporting of Observational Studies in Epidemiology* (STROBE). Esta tesis propuesta que para optar por el grado de especialista en Cirugía General es presentada ante la Subdivisión de Especialidades de la Facultad de Medicina de la UNAM y ante las autoridades correspondientes del Hospital Central Norte de PEMEX para su consideración y aprobación de dicho fin.

8. Resultados

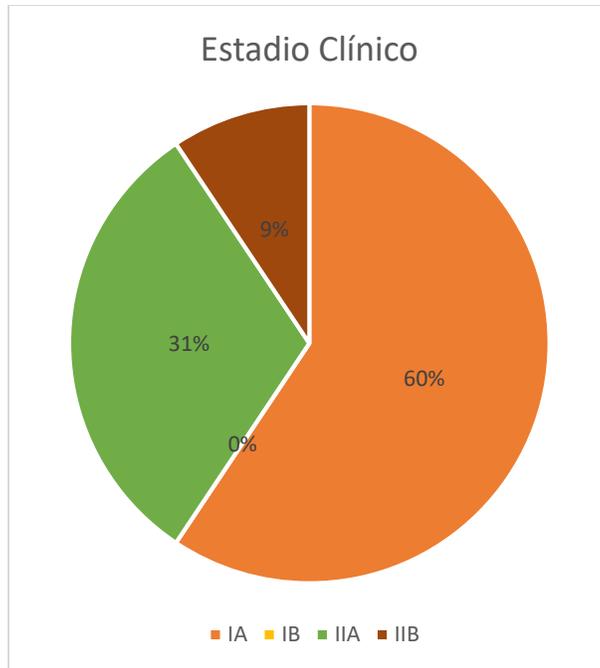
Se realizó una revisión intencionada y de manera sistemática todos los casos registrados en el expediente electrónico SSS-SIAH de PEMEX con diagnósticos de cáncer de mama de acuerdo con la 10ª edición de la Clasificación Internacional de Enfermedades (CIE-10). Posteriormente se aplicaron los criterios de inclusión, eliminación y exclusión para reclutar los casos y vaciarlos en la base de datos de *Microsoft Excel* e *IBM SPSS Statistics*.

Se analizaron los casos de 32 mujeres con diagnóstico por estudio de patología de cáncer de mama en estadios clínicos I y II (AJCC), mayores de 50 años y que fueron tratadas con tumorectomía (con márgenes negativos) con BGC, o bien con tumorectomía con DA durante el periodo del 01/enero/2010 al 31/diciembre/2015 en el Hospital Central Norte de PEMEX

El rango de edad fue de 50 a 80 años con una mediana de 60 años, encontrándose la mayoría en EC IA (59.4%) y siendo la modalidad más frecuente de CC de mama la tumorectomía con DA (75%). La mediana de seguimiento fue de 4.3 años.

Edad (en años)	Mediana 60 (50-80)	
Estadio Clínico (AJCC)	IA	19 (59.4%)
	IB	0 (0%)
	IIA	10 (31.3%)
	IIB	3 (9.4%)
Cirugía Conservadora de mama realizada	Tumorectomía con Biopsia de Ganglio Centinela	8 (25%)
	Tumorectomía con Disección Axilar	24 (75%)
Seguimiento (en meses)	Mediana 51.533 (28.4-100.3)	

Tabla 6. Estadística descriptiva de los 32 casos de cáncer de mama en EC tempranos operadas con CC de mama en el HCN PEMEX del 2010-2015.

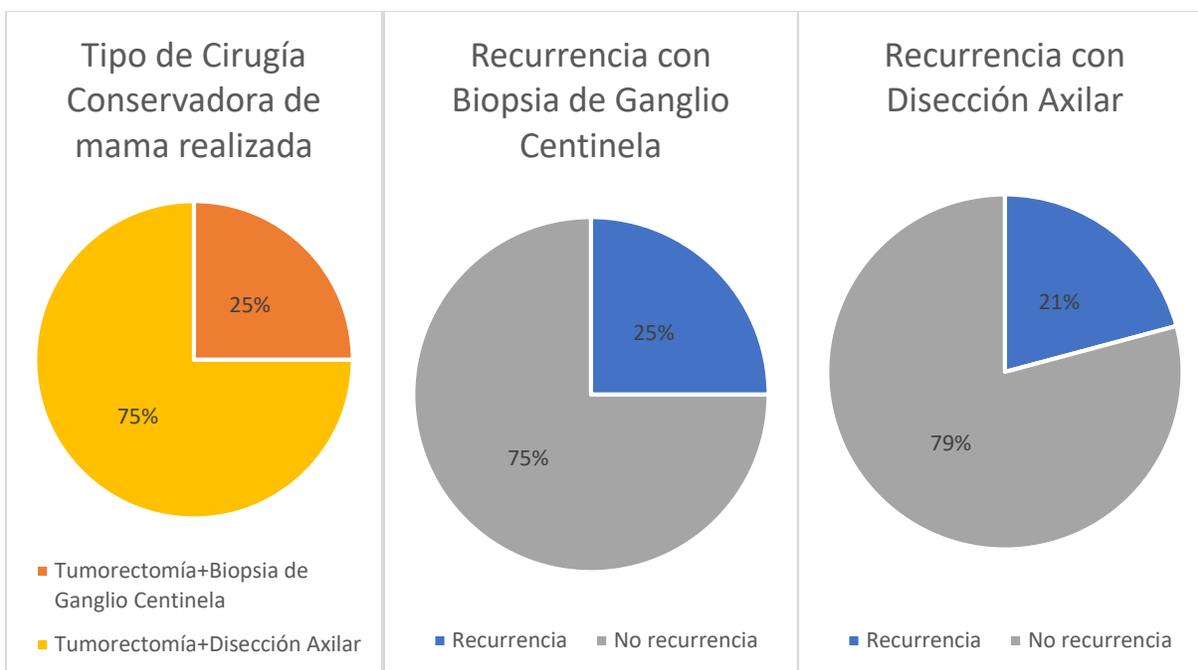


Gráfica 6. Estadio Clínico de los 32 casos de cáncer de mama operadas con CC de mama en el HCN PEMEX del 2010-2015.

Se encontró una recurrencia del 21.9% a los 2.3 años de seguimiento. Lo anterior corresponde a una recurrencia del 25% en las mujeres cuyos ganglios axilares fueron manejados con BGC y del 20.83% con DA. Sin embargo, no se encontró diferencia estadísticamente significativa al comparar el tipo de cirugía realizada con la recurrencia ($\chi^2 = 0.61$, $p = 0.805$).

Recurrencia	7 (21.9%)	
Tiempo de recurrencia (meses)	Mediana 27.7 (4.6-84.2)	
	No recurrencia	Recurrencia
Tumorectomía con Biopsia de Ganglio Centinela	6 (75%)	2 (25%)
Tumorectomía con Disección Axilar	19 (79.17%)	5 (20.83%)

Tabla 7. Comparación de recurrencia y tipo de cirugía de los 32 casos de cáncer de mama en EC tempranos operadas con CC de mama en el HCN PEMEX del 2010-2015.



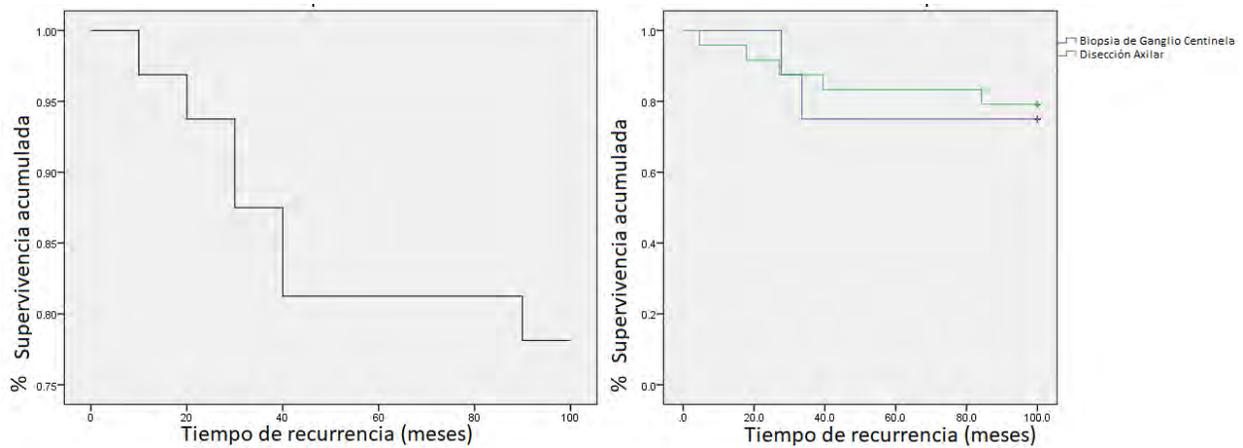
Gráfica 6. Comparación de recurrencia y tipo de cirugía de los 32 casos de cáncer de mama en EC tempranos operadas con CC de mama en el HCN PEMEX del 2010-2015.

		Recurrencia		Total
		No	Si	
Linfadenectomía	Biopsia de Ganglio Centinela	6	2	8
	Disección Axilar	19	5	24
Total		25	7	32

100% de casos válidos para el análisis estadístico

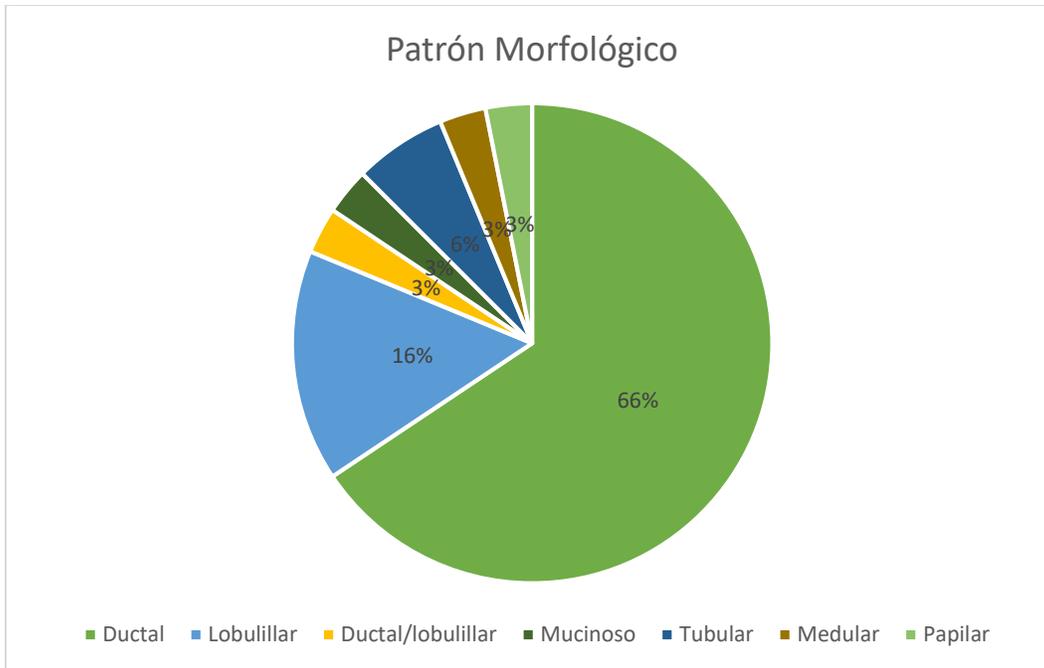
Chi-cuadrado de Pearson	0.61	<u>Significancia</u> Fisher	<u>0.805</u> 0.577
-------------------------	------	--------------------------------	-----------------------

Tabla 8. Prueba estadística de hipótesis sobre la comparación de recurrencia y tipo de cirugía de los 32 casos de cáncer de mama en EC tempranos operadas con CC de mama en el HCN PEMEX del 2010-2015.



Gráfica 8. Curva de recurrencia comparando porcentaje de supervivencia acumulada con tiempo de recurrencia en meses. Del lado derecho se muestra curva global de los 32 casos de cáncer de mama en EC tempranas operadas con CC de mama en el HCN PEMEX del 2010-2015. Del lado derecho las curvas de análisis de recurrencia según el estimador de Kaplan-Meier por tipos de linfadenectomía (azul=BGC, verde DA) sin diferencia estadísticamente significativa (Mantel-Cox $\chi^2 = 0.46$, $p = 0.830$)

En cuanto a las otras características del cáncer de mama consideradas como factores de riesgo para recurrencia del cáncer de mama, se encontró que el 65.6% fueron tumores ductales, 87.5% sin invasión linfovascular y 100% sin infiltración perineural; con receptor de estrógenos, progesterona y HER2 presentes en 90.6%, 78.1% y 31.3% respectivamente. Sólo el 34.4% presento expresión de Ki-67 y el 53.1% se encontró con moderado grado de diferenciación celular. Con base a la inmunohistoquímica, se estimó que el 6.3% fueron triple negativo. En cuanto al tratamiento de consolidación, el 25% recibió quimioterapia adyuvante, 15.6% no recibieron radioterapia adyuvante y el 84.4% se encontraba con terapia endocrina terminada o en curso.



Gráfica 7. Patrón morfológico de los 32 casos de cáncer de mama en EC tempranos operadas con CC de mama en el HCN PEMEX del 2010-2015.

Morfología	Ductal	21 (65.6%)
	Lobulillar	5 (15.6%)
	Ductal/lobulillar	1 (3.1%)
	Mucinoso	1 (3.1%)
	Tubular	2 (6.3%)
	Medular	1 (3.1%)
	Papilar	1 (3.1%)
Invasión Linfovascular	4 (12.5%)	
Expresión de Receptor de Estrógenos	29 (90.6%)	
Expresión de Receptor de Progesterona	25 (78.1%)	
Expresión de Her2	10 (31.3%)	
Expresión de Ki-67	11 (34.4%)	
Grado de diferenciación celular	Bien diferenciado	13 (40.6%)
	Moderadamente diferenciado	17 (53.1%)
	Poco diferenciado	2 (6.3%)
Administración de Quimioterapia adyuvante	8 (25%)	
Administración de Radioterapia adyuvante	27 (84.4%)	
En manejo con Terapia Endocrina	27 (84.4%)	

Tabla 7. Frecuencias de otros factores de riesgo para recurrencia de cáncer de mama de los 32 casos en EC tempranos operadas con CC de mama en el HCN PEMEX del 2010-2015.

Debido a los resultados de la comparación del tipo de linfadenectomía realizada con la recurrencia de la enfermedad, se aceptó la hipótesis nula. Por lo tanto, se probó nuevamente la prueba de distribución de recurrencia con el resto de los factores de riesgo para la misma. De todas las variables, se encontró que únicamente la no administración de radioterapia adyuvante (3 de 5 casos) se asoció a la recurrencia del cáncer de mama ($\chi^2 = 5.04$, $p = 0.025$).

		Recurrencia		Total
		No	Si	
Administración de radioterapia adyuvante	No	2	3	5
	Si	23	4	27
Total		25	7	32

100% de casos válidos para el análisis estadístico

Chi-cuadrado de Pearson	5.040	<u>Significancia</u> Fisher	<u>0.025</u> 0.057
-------------------------	-------	--------------------------------	-----------------------

Tabla 8. Comparación de la RT adyuvante y la recurrencia de los 32 casos de cáncer de mama en EC tempranos operadas con CC de mama en el HCN PEMEX del 2010-2015.

9. Conclusiones y Discusión

Conclusiones

Siendo el cáncer de mama la neoplasia maligna más común en las mujeres, con aumento en la incidencia y mortalidad en edades avanzadas y en una población cuyo cambio demográfico tiende hacia la vejez, es necesario saber cómo tratar de manera óptima a las mujeres que se presentan y presentarán con esta patología. Éste estudio de investigación ayuda a comprender lo anterior ya que se analizaron los casos de mujeres desde 50 a 80 años.

Al comparar las características tumorales, no se encontraron grandes diferencias. La mayoría de las neoplasias fueron carcinomas Ductales infiltrantes en 65.6% seguidas de las Lobulillares infiltrantes en 15.6% como lo señala la literatura internacional (76% y 8% respectivamente). No se cuenta con estudios de Biología Molecular avanzada para determinar adecuadamente el perfil genético que es lo que actualmente ayuda a determinar el pronóstico y manejo de estas neoplasias.

En cuanto a la presentación, el 60% de las pacientes debutaron en EC IA lo que representa mejor pronóstico a corto, mediano y largo plazo (mortalidad de 0% a 5 años en este estudio).

Los resultados de este estudio apoyan la hipótesis de que la recurrencia del cáncer de mama en EC I y II en mujeres mayores de 50 años operadas con tumorectomía con BGC es igual que en las operadas con tumorectomía y DA. Lo anterior coincide con el resto de los estudios internacionales de poblaciones generales, por lo que apoya el concepto de que la edad no es factor para no ofrecer manejo conservador con los beneficios que esto que implica sobre el tratamiento quirúrgico radical en esta población.^{36,37}

En efecto, posterior al manejo quirúrgico, las pacientes requieren seguimiento y continuar con el tratamiento de consolidación con la adyuvancia correspondiente de RT, QT y TE. Llama la atención que de todas las variables conocidas y disponibles en nuestro medio que influyen en el riesgo de recurrencia, la no administración de RT adyuvante fue la única con diferencia estadísticamente significativa para la recurrencia de la enfermedad a pesar de que se sabe que es indispensable posterior a la CC de mama.³⁸

En cuanto a la recurrencia, en estudios clínicos aleatorizados ésta oscila de 2.7-22% a 20 años de seguimiento en mujeres con media de edad menor a 50 años. Los estudios observacionales en mujeres jóvenes reportan una recurrencia de 8-28% con un seguimiento de 11 años.³⁹ Nuestra casuística en mujeres mayores a 50 años es de 21.9% con seguimiento de hasta 8 años. Como ya se comentó, a pesar de que normalmente este grupo etario no se incluye en los estudios con mayor peso metodológico y de evidencia, los estudios observacionales generan información confiable.

Estudio	Tipo	Periodo	Pacientes	Edad	Seguimiento	Recurrencia
Van Dongen 2000	Ensayo clínico aleatorizado (EORTC 10801)	1980-1986	448	<50 años	13.4 años	19.7%
Fisher 2002	Ensayo clínico aleatorizado (EORTC 10801)	1976-1984	628	<50 años	20 años	2.7%
Veronesi 2002	Ensayo clínico aleatorizado (National Cancer Institute of Milan)	1973-1980	352	Media 50 años	20 años	8.8%
Poggi 2003	Ensayo clínico aleatorizado (US National Cancer Institute)	1979-1987	121	Mediana 50 años	18.4 años	22%
Blichert-Toft 2008	Ensayo clínico aleatorizado (DBCG-82TM)	1983-1989	367	Media 50.9 años	19.6 años	4.5%
Kurtz 1988	Retrospectivo	1963-1981	210	<40 años	11 años	19%
Fowble 1994	Retrospectivo	1981-1991	363	36-50 años	4.6 años	14%
Elkhuizen 1998	Retrospectivo	1980-1994	77	<35 años	4.3 años	28%
Jobsen 2003	Retrospectivo	1983-1999	143	< 40 años	6.5 años	15%
Vrieling 2003	Retrospectivo	1989-1996	1407	41-50 años	5.1 años	8%
Oh 2006	Retrospectivo	1987-2000	125	35-40 años	5.3 años	8%
van der Leest 2007	Retrospectivo	1988-2002	488	36-40 años	8.5 años	12%
Zhou 2007	Retrospectivo	1993-1999	80	35-40 años	7.8 años	10%
Gentilini 2010	Retrospectivo	1997-2004	201	<35 años	6 años	9%
Herrera 2018	Retrospectivo	2010-2015	32	>50 años	4.3 años	21.9%

Tabla 9. Comparación del porcentaje de recurrencia en los diferentes tipos de estudios en CC de mama

Discusión

Es indispensable tener un adecuado registro epidemiológico de todas las enfermedades, en especial aquellas cuya incidencia y mortalidad son elevadas y cuyo tratamiento con fines curativos es posible en EC tempranas. Así, a pesar de los esfuerzos que han realizado, la epidemiología del cáncer de mama ésta aún es inexacta. Incluso en PEMEX, que representa <1% de la población derechohabiente nacional, no se cuentan con los datos precisos, sólo estimaciones como las que aquí se presentan. Para ello es necesario la coordinación de las instituciones de nacionales de salud.

Con relación al manejo quirúrgico, que es tema de esta tesis, se puede concluir que a las pacientes geriátricas que se presentan en EC temprana se les puede ofrecer CC de mama con resultados similares oncológicos similares en comparación con otros grupos etarios. De igual forma, se puede concluir que en este grupo de mujeres se les puede ofrecer tanto BGC y DA. Llama la atención que, a pesar de los aparentes resultados similares con otras series, la recurrencia es muy elevada de manera temprana. Es necesario apegarse a los protocolos de diagnóstico, estadificación, tratamiento, reporte y seguimiento de las mujeres con cáncer de mama, y de encontrar áreas de oportunidad, cambiar las practicas para beneficio de las pacientes.

Es importante mencionar que la técnica recomendada para realizar el rastreo del ganglio centinela es combinando radiofármaco con colorante, que en el caso de esta institución sólo se utiliza azul de metileno. Valdría la pena considerar si debido a los costos, infraestructura y entrenamiento que requiere la BGC, así como la disponibilidad en la mayoría de los medios hospitalarios del país, es más factible realizar DA con la comorbilidad teórica que representa.

Se deben realizar estudios para valorar el papel de la CC de mama y la calidad de vida. Si bien la CC de mama ofrece tiempo de recuperación mas corto, mejores resultados estéticos y menor morbilidad comparado con la cirugía radical, aún se encuentra en estudio su valor en relación con la calidad de vida en estas pacientes.

Finalmente, éste estudio ilustra la necesidad de apegarse a los protocolos nacionales e internacionales actuales de tratamiento en cáncer. También es importante recordar que la ejecución continua de protocolos de estudio clínico mejora las practicas diarias y el tratamiento y de nuestros pacientes.

10. Referencias Bibliográficas

1. Definición de cáncer de mama - Diccionario de cáncer - National Cancer Institute.
<https://www.cancer.gov/espanol/publicaciones/diccionario/def/cancer-de-mama>.
Accessed July 10, 2018.
2. GLOBOCAN Fact Sheets by Population.
http://globocan.iarc.fr/Pages/fact_sheets_population.aspx. Accessed July 8, 2018.
3. INEGI Principales causas muerte.
<http://www.inegi.org.mx/est/contenidos/proyectos/registros/vitales/mortalidad/tabulados/ConsultaMortalidad.asp>. Accessed July 8, 2018.
4. Breast Cancer Risk Factors 12. <https://www.cancer.org/content/dam/cancer-org/research/cancer-facts-and-statistics/breast-cancer-facts-and-figures/breast-cancer-facts-and-figures-2017-2018.pdf>. Accessed July 9, 2018.
5. Female Breast Cancer - Cancer Stat Facts.
<https://seer.cancer.gov/statfacts/html/breast.html>. Accessed July 8, 2018.
6. Li CI, Uribe DJ, Daling JR. Clinical characteristics of different histologic types of breast cancer. *Br J Cancer*. 2005;93:1046-1052. doi:10.1038/sj.bjc.6602787
7. Ductal Carcinoma In Situ: Terminology, Classification, and Natural History. 2010. doi:10.1093/jncimonographs/lgq035
8. Bartlett JM, Brookes CL, Robson T, et al. Estrogen Receptor and Progesterone Receptor As Predictive Biomarkers of Response to Endocrine Therapy: A Prospectively Powered Pathology Study in the Tamoxifen and Exemestane Adjuvant Multinational Trial. *J Clin Oncol*. 2011;29:1531-1538. doi:10.1200/JCO.2010.30.3677
9. Wolff AC, Hammond MEH, Schwartz JN, et al. American Society of Clinical Oncology/College of American Pathologists guideline recommendations for human epidermal growth factor receptor 2 testing in breast cancer. *J Clin Oncol*. 2007;25(1):118-145. doi:10.1200/JCO.2006.09.2775

10. Comprehensive molecular portraits of human breast tumors. doi:10.1038/nature11412
11. Badve SS, Beitsch PD, Bose S, et al. Members of the Breast Expert Panel. 2017. doi:10.1007/978-3-319-40618-3_48
12. Definición de sistema de estadificación TNM - Diccionario de cáncer - National Cancer Institute. <https://www.cancer.gov/espanol/publicaciones/diccionario/def/sistema-de-estadificacion-tnm>. Accessed July 10, 2018.
13. Iqbal J, Ginsburg O, Rochon PA, Sun P, Narod SA. Differences in Breast Cancer Stage at Diagnosis and Cancer-Specific Survival by Race and Ethnicity in the United States. *Jama*. 2015;313(2):165. doi:10.1001/jama.2014.17322
14. Reynoso-Noverón N, Villarreal-Garza C, Soto-Perez-de-Celis E, et al. Clinical and Epidemiological Profile of Breast Cancer in Mexico: Results of the Seguro Popular. *J Glob Oncol*. 2017;3(6):757-764. doi:10.1200/JGO.2016.007377
15. Consenso Mexicano sobre diagnóstico y tratamiento del cáncer mamario mexicano sobre diagnóstico y tratamiento del CONSENSO CÁNCER MAMARIO COLIMA. <http://consensocancermamario.com>. Accessed July 21, 2018.
16. Effects of multidisciplinary team working on breast cancer survival: retrospective, comparative, interventional cohort study of 13 722 women. doi:10.1136/bmj.e2718
17. Lurie RH, Aft R, Balassanian R, et al. Continue NCCN Guidelines Panel Disclosures † Medical oncology ‡ Hematology/Oncology ¶ Internal medicine ¶¶ Surgical oncology ≠ Pathology Ÿ Reconstructive surgery § Radiation oncology ξ Bone marrow transplantation ¥ Patient advocacy * Discussion Section Writing Committee NCCN Guidelines Version 1.2018 Breast Cancer NCCN Evidence Blocks™ NCCN Guidelines Index Table of Contents Discussion. 2018. https://www.nccn.org/professionals/physician_gls/pdf/breast_blocks.pdf. Accessed July 14, 2018.
18. Maddox WA, Carpenter JT, Laws HL, et al. A Randomized Prospective Trial of Radical

- (Halsted) Mastectomy Versus Modified Radical Mastectomy in 311 Breast Cancer Patients. <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC1353081/pdf/annsurg00126-0107.pdf>. Accessed July 16, 2018.
19. Townsend CM. *Atlas of General Surgical Techniques.*; 2010.
 20. Litière S, Werutsky G, Fentiman IS, et al. Breast conserving therapy versus mastectomy for stage I-II breast cancer: 20 year follow-up of the EORTC 10801 phase 3 randomised trial. *Lancet Oncol.* 2012;13(4):412-419. doi:10.1016/S1470-2045(12)70042-6
 21. Huang TW, Kuo KN, Chen KH, et al. Recommendation for axillary lymph node dissection in women with early breast cancer and sentinel node metastasis: A systematic review and meta-analysis of randomized controlled trials using the GRADE system. *Int J Surg.* 2016;34:73-80. doi:10.1016/j.ijssu.2016.08.022
 22. de Glas NA, Kiderlen M, de Craen AJM, et al. Assessing treatment effects in older breast cancer patients: Systematic review of observational research methods. *Cancer Treat Rev.* 2015;41(3):254-261. doi:10.1016/j.ctrv.2014.12.014
 23. Karam AK. Breast cancer posttreatment surveillance: Diagnosis and management of recurrent disease. *Clin Obstet Gynecol.* 2011;54(1):157-163. doi:10.1097/GRF.0b013e318208393b
 24. Prognostic and predictive factors in early, nonmetastatic breast cancer - UpToDate. https://www.uptodate.com/contents/prognostic-and-predictive-factors-in-early-nonmetastatic-breast-cancer?sectionName=GENOMIC_PROFILES&topicRef=744&anchor=H697669959&source=see_link#H27535206. Accessed July 16, 2018.
 25. Censo de Población y Vivienda 2010. *INEGI.* January 2016. <http://www.beta.inegi.org.mx/proyectos/ccpv/2010/>. Accessed July 8, 2018.
 26. Esposito E, Sollazzo V, Di Micco R, et al. Can axillary node dissection be safely omitted in the elderly? A retrospective study on axillary management of early breast cancer in older

- women. *Int J Surg*. 2016;33:S114-S118. doi:10.1016/j.ijsu.2016.06.022
27. Marrazzo A, Damiano G, Taormina P, Buscemi S, Lo Monte AI, Marrazzo E. Does Conservative Surgery for Breast Carcinoma Still Require Axillary Lymph Node Evaluation? A Retrospective Analysis of 1156 Consecutive Women With Early Breast Cancer. *Clin Breast Cancer*. 2017;17(2):e53-e57. doi:10.1016/j.clbc.2016.10.001
 28. Giuliano AE, Hunt KK, Ballman K V, et al. Sentinel Lymph Node Dissection With and Without Axillary Dissection in Women With Invasive Breast Cancer and Sentinel Node Metastasis: A Randomized Clinical Trial HHS Public Access Author manuscript. *JAMA*. 2011;305(6):569-575. doi:10.1001/jama.2011.90
 29. Le Saux O, Ripamonti B, Bruyas A, et al. Optimal management of breast cancer in the elderly patient: Current perspectives. *Clin Interv Aging*. 2015;10:157-174. doi:10.2147/CIA.S50670
 30. Marsh L. HHS Public Access. 2016;13(12):3371-3378. doi:10.1007/s11910-013-0409-5. Depression
 31. Varghese F, Wong J. Breast Cancer in the Elderly. *Surg Clin North Am*. 2018. doi:10.1016/j.suc.2018.04.002
 32. Sestak I, Cuzick J. Markers for the identification of late breast cancer recurrence. 2015. doi:10.1186/s13058-015-0516-0
 33. World Medical Association Declaration of Helsinki. *JAMA*. 2013;310(20):2191. doi:10.1001/jama.2013.281053
 34. Reglamento de la Ley General de Salud en Materia de Investigación para la Salud. <http://www.salud.gob.mx/unidades/cdi/nom/compi/rlgsmis.html>. Accessed July 25, 2018.
 35. DOF - Diario Oficial de la Federación. http://dof.gob.mx/nota_detalle.php?codigo=5284148&fecha=04/01/2013. Accessed July 25, 2018.

36. Freedman RA. Treatment of Breast Cancer in the Elderly. *Curr Oncol Rep.* 2015;17(11):1-8. doi:10.1007/s11912-015-0475-8
37. Cortadellas T, Córdoba O, Gascón A, et al. Surgery improves survival in elderly with breast cancer. A study of 465 patients in a single institution. *Eur J Surg Oncol.* 2015;41(5):635-640. doi:10.1016/j.ejso.2015.01.027
38. Gentilini O, Botteri E, Leonardi MC, et al. Ipsilateral axillary recurrence after breast conservative surgery: The protective effect of whole breast radiotherapy. *Radiother Oncol.* 2017;122(1):37-44. doi:10.1016/j.radonc.2016.12.021
39. Cao Md Mba, JQ, Olson Md Msc RA, Tyldesley Md Mpa SK. COMPARISON OF BREAST-CONSERVING THERAPY AND MASTECTOMY IN YOUNG WOMEN Comparison of recurrence and survival rates after breast-conserving therapy and mastectomy in young women with breast cancer. *Curr Oncol.* 2013;20(6). doi:10.3747/co.20.1543



Facultad de Medicina



Tesis propuesta por el
Dr. Antonio Herrera González
para optar por el grado de
Especialista en Cirugía General

