



**UNIVERSIDAD NACIONAL AUTÓNOMA DE MÉXICO
FACULTAD DE MEDICINA
DIVISION DE ESTUDIOS DE POSGRADO**



**INSTITUTO MEXICANO DEL SEGURO SOCIAL
UNIDAD MÉDICA DE ALTA ESPECIALIDAD
HOSPITAL DE GINECOOBSTETRICIA NO 3
“DR. VÍCTOR MANUEL ESPINOSA DE LOS REYES SÁNCHEZ”
CENTRO MÉDICO NACIONAL LA RAZA**

**Tesis para obtener el Diploma de la Especialidad de Rama
GINECOLOGÍA ONCOLÓGICA**

**CARCINOMAS INFILTRANTES NO PALPABLES DE MAMA: INCIDENCIA,
FRECUENCIA DE RECURRENCIA Y FACTORES DE RIESGO ASOCIADOS.**

**Número de Registro
R-2020-3504-029**

**PRESENTA:
DRA. ADRIANA ESQUIVEL CERVANTES**

**TUTOR:
DR. JOSE LUIS LÓPEZ LÓPEZ**

CIUDAD DE MÉXICO FEBRERO 2021



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.

22/6/2020

SIRELCIS



INSTITUTO MEXICANO DEL SEGURO SOCIAL
DIRECCIÓN DE PRESTACIONES MÉDICAS



Dictamen de Aprobado

Comité Local de Investigación en Salud 3504.
HOSPITAL DE GINECO OBSTETRICIA NUM. 3, CENTRO MEDICO NACIONAL LA RAZA

Registro COFEPRIS 17 CI 09 002 136
Registro CONBIOÉTICA CONBIOETICA 09 CEI 009 2018072

FECHA Lunes, 22 de junio de 2020

Dr. LOPEZ LOPEZ JOSE LUIS

PRESENTE

Tengo el agrado de notificarte, que el protocolo de investigación con título **CARCINOMAS INFILTRANTES NO PALPABLES DE MAMA: INCIDENCIA, FRECUENCIA DE RECURRENCIA Y FACTORES DE RIESGO ASOCIADOS.** que sometió a consideración para evaluación de este Comité, de acuerdo con las recomendaciones de sus integrantes y de los revisores, cumple con la calidad metodológica y los requerimientos de ética y de investigación, por lo que el dictamen es **A.P.R.O.B.A.D.O.**

Número de Registro Institucional

R-2020-3504-029

De acuerdo a la normativa vigente, deberá presentar en junio de cada año un informe de seguimiento técnico acerca del desarrollo del protocolo a su cargo. Este dictamen tiene vigencia de un año, por lo que en caso de ser necesario, requerirá solicitar la reaprobación del Comité de Ética en Investigación, al término de la vigencia del mismo.

ATENTAMENTE


Dr. Rosa María Acevedo Herrera
Presidente del Comité Local de Investigación en Salud No. 3504

[Imprimir](#)

IMSS
SEGURIDAD Y SALUD PARA TODOS

INVESTIGADOR RESPONSABLE.

Nombre: José Luis López López
Área de adscripción: HGO-3 CMN La Raza México DF, oncología quirúrgica.
Matricula: 99358301
Domicilio: Calz. Vallejo esquina Antonio Valeriano SN. Colonia La Raza Azcapotzalco, Ciudad de México. CP 02990.
Teléfono: 57245900, Extensión 23615
Correo electrónico: lopex_@hotmail.com
Área de Especialidad: Médico especialista en oncología ginecológica

INVESTIGADOR ASOCIADO.

Nombre: Dra. Adriana Esquivel Cervantes
Área de adscripción: HGO-3 CMN La Raza México DF, oncología quirúrgica.
Matricula: 98084417
Domicilio: Calz. Vallejo esquina Antonio Valeriano SN. Colonia La Raza Azcapotzalco, Ciudad de México. CP 02990.
Teléfono: 57245900, Extensión 23615
Correo electrónico: dra.esquivel@outlook.com
Área de Especialidad: Residente 3er año oncología ginecológica

UNIDADES (ES) Y DEPARTAMENTO (S) DONDE SE REALIZARÁ EL PROYECTO.

Unidad: HGO-3 CMN La Raza, departamento de oncología quirúrgica.
Delegación: 2 noroeste.
Dirección: Calz. Vallejo esquina Antonio Valeriano SN. Colonia La Raza Azcapotzalco, Ciudad de México. CP 02990.
Ciudad: México DF.

**CARCINOMAS INFILTRANTES NO PALPABLES DE MAMA: INCIDENCIA,
FRECUENCIA DE RECURRENCIA Y FACTORES DE RIESGO ASOCIADOS
R-2020-3504-029**

FIRMAS DE AUTORIZACIÓN

Dr. Juan Carlos Hinojosa Cruz
Director de educación e investigación en salud

Dra. Verónica Quintana Romero
Jefa de división de educación en salud

Dr. Juan Antonio García Bello
Jefe de división de investigación en salud

Dr. Fabián Benjamín Tobón Osornio
Profesor Titular del Curso

Dr. José Luis López López
Tutor: Médico Adscrito al Servicio de Ginecología Oncológica

INDICE:

Resumen	6
Marco teórico	8
Planteamiento del problema	34
Justificación	34
Objetivos	36
Hipótesis	37
Material y Métodos	37
Criterios de selección	38
Descripción del estudio	38
Análisis estadístico	39
Metodología operacional	40
Variables de estudio	40
Aspectos Éticos	45
Recursos Humanos, Físicos y Financieros	46
Resultados	47
Discusión	65
Conclusiones	69
Cronograma de Gantt	70
Referencias bibliográficas	71
Anexos	75

CARCINOMAS INFILTRANTES NO PALPABLES DE MAMA: INCIDENCIA, FRECUENCIA DE RECURRENCIA Y FACTORES DE RIESGO ASOCIADOS.

José Luis López López. Dra. Adriana Esquivel Cervantes

RESUMEN

Antecedentes: El cáncer de mama es la primera causa de muerte por cáncer en mujeres mexicanas. Las tasas de supervivencia del cáncer mamario varían mucho en todo el mundo, las bajas tasas de supervivencia observadas en los países poco desarrollados como México pueden explicarse principalmente por la falta de programas de detección precoz, pero también por la falta de servicios adecuados de diagnóstico y tratamiento. Se sabe que una tercera parte de todos los cánceres que surgen en la mama son no palpables al momento del diagnóstico lo que lleva un retraso en tratamiento y peor pronóstico. Actualmente el estándar de oro para el tratamiento de estas lesiones clínicamente ocultas o no palpables es la excisión local amplia guiada por arpón. Pero se desconoce la incidencia de estas lesiones así como la frecuencia de recurrencia y los factores asociados a la misma.

Objetivo: Conocer la incidencia del carcinoma invasor de mama no palpable, la frecuencia de la recurrencia e identificar los factores de riesgo asociados a recurrencia en pacientes diagnosticadas con carcinoma invasor de mama no palpable en nuestro hospital.

Material y métodos: Estudio observacional, analítico, longitudinal y retrospectivo En el que se revisaron los registros clínicos de pacientes a las que se le realizó el diagnóstico de cáncer de mama invasor no palpable mediante biopsia guiada por arpón del 1º de marzo de 2013 al 31 de mayo de 2017 en la UMAE HGO 3 CMN La Raza. Se excluyeron las que rechazaron dar consentimiento para el uso de sus datos clínicos con fines del proyecto, las que tuvieron registros clínicos incompletos y las que perdieron el seguimiento por alguna razón. Se recabaron de los expedientes clínicos las siguientes variables: edad, tipo de cáncer de mama no palpable, morfología y distribución por imagen del tumor, estadio patológico, tamaño del tumor, grado y tipo histológico, permeación vascular, ganglios linfáticos afectados, fenotipo molecular, tratamiento quirúrgico y adyuvante recibido (quimioterapia, radioterapia u hormonoterapia), márgenes quirúrgicos y si presentó recurrencia. Para la estadística descriptiva se usaron en las variables cualitativas frecuencias y proporciones y para las cuantitativas medias con desviaciones estándar o medianas con rangos e intervalos intercuartiles según su

distribución. Para el análisis bivariado se usó prueba t de student o U de Mann Whitney para comparar las variables cuantitativas en ambos grupos, según la distribución de los datos; y χ^2 o exacta de Fisher para comparar las variables cualitativas. Para medir el riesgo de presentar recurrencia se realizaron modelos de regresión logística. Se usó el paquete estadístico SPSS V20.0 y se consideraron significativos valores de p menores a 0.05.

Resultados: Se diagnosticaron 228 carcinomas infiltrantes de la mama de un total de 2100 biopsias por arpón realizadas, a incidencia de carcinoma infiltrante de la mama no palpable es de 10.85 nuevos casos cada 100 biopsias guiadas por arpón realizadas por año. La media de edad al momento del diagnóstico fue de 59 años, la imagen mastográfica más frecuente fue el nódulo, la media de tamaño tumoral fue 16.1mm, el tipo histológico más frecuente fue el carcinoma ductal infiltrante, la permeación linfovascular se presentó en el 40% de las pacientes, los tumores grado 2 fueron los más frecuentes, el subtipo molecular más frecuente fue el luminal, el 65% se diagnosticaron en EP I, el 27.3% tuvieron afectación ganglionar, 21 pacientes presentaron recurrencia, y el sitio más frecuente de recurrencia fue a nivel óseo. En el análisis uni y bivariado resultaron estadísticamente significativos como factores de riesgo de recurrencia el tamaño tumoral ($p=0.001$), la afectación ganglionar ($p=0.002$) y el subtipo molecular ($p=0.009$), sin embargo en el análisis multivariado solo resultaron estadísticamente significativos: tamaño tumoral (OR 1 IC 95% 1-1.1 $p=0.035$) y la afectación ganglionar (OR 3.2 IC 95% 1.1-9.3 $p=0.030$).

Conclusiones: La incidencia del carcinoma invasor de mama no palpable es de 10.9 nuevos casos por año en las biopsias guiadas por arpón realizadas en la UMAE HGO 3 CMN La Raza "Dr. Víctor Manuel Espinoza de los Reyes" del 1º de marzo de 2013 al 31 de mayo de 2017. Las recurrencias se presentaron en el 10.2% de las pacientes. Los factores de riesgo asociados a la recurrencia fueron el tamaño tumoral y la afectación ganglionar.

Palabras clave: biopsias por arpón, tumor no palpable y recurrencia de carcinoma no palpable.

MARCO TEÓRICO

INTRODUCCIÓN

El cáncer de mama se caracteriza por un crecimiento descontrolado de células malignas en el tejido epitelial de la mama. Esta enfermedad afecta tanto a mujeres como hombres. ¹ El cáncer de mama es la neoplasia maligna más común en la mujer, y uno de los cánceres más comunes en el mundo, junto con el cáncer de pulmón y cáncer colorectal. ²

Numerosos aspectos asociados con el diagnóstico temprano y el manejo del cáncer de mama han sido el centro de un gran cantidad de investigaciones científicas durante las últimas décadas, hecho que, cuando se traduce en la rutina diaria, ha revolucionado el manejo de esta enfermedad.³

Algunos de los aspectos más significativos de la evolución tecnológica son los métodos de detección (mastografía digital, lecturas asistidas por computadora y tomosíntesis); el desarrollo de un sistema estandarizado para la interpretación de las diferentes modalidades de imagen; el uso de técnicas quirúrgicas menos invasivas; y los recientes avances hechos en el campo de genómica. Al mismo tiempo, la consciencia social y aceptación del cáncer de mama ha incrementado, y los altos índices de incidencia y mortalidad por esta neoplasia ha hecho que los gobiernos de muchos países desarrollen recursos económicos destinados a la implementación de estrategias para el diagnóstico temprano.³

El cáncer de mama en etapas tempranas es considerado potencialmente curable. El tratamiento ha progresado sustancialmente a través del paso de los años con una reducción en la intensidad de las terapias, tanto locorregionales como sistémicas, con el objetivo de evitar el sobre tratamiento pero también el infra tratamiento. Los conceptos terapéuticos siguen un intento curativo y necesitan ser

decididos en una configuración multidisciplinaria, tomando en consideración el subtipo molecular, el tamaño y localización del tumor. ²

La cirugía primaria convencional ya no es el tratamiento óptimo de elección para todas las pacientes. En cáncer de mama temprano triple negativo y Her-2 positivo, la terapia neoadyuvante se ha convertido en una opción comúnmente utilizada. Dependiendo del subtipo clínico tumoral, los pilares de tratamiento incluyen la terapia endócrina, la terapia blanco anti Her-2 y la quimioterapia.²

EPIDEMIOLOGÍA

Epidemiología Mundial

Desde los primeros records disponibles de información que datan desde 1940, ha habido una tendencia al aumento en la incidencia del cáncer de mama, con picos anuales de 1-4% tanto en países desarrollados como en vías de desarrollo. ³

Esta tendencia se volvió más significativa entre el final de la década de los 80's y el principio del siglo XXI, especialmente en el caso de etapas tempranas de tumores in situ e invasores. Desde entonces, hemos visto la estabilización o el decremento de las tasas de incidencias en la mayoría de las partes de Europa, Estados Unidos y Canadá. ³

En 2012 casi 1.7 millones de personas fueron diagnosticadas en todo el mundo y cerca de la mitad murieron por esta neoplasia. Una de cada 8-10 mujeres va a ser diagnosticadas con cáncer de mama a lo largo de su vida. ² El cáncer de mama representa 29% de todos los casos nuevos de cáncer, y el 14% de todas las muertes relacionadas con cáncer en las mujeres alrededor del mundo.²

De acuerdo a GLOBOCAN 2018 para el 2018 se registraron 2,088,849 nuevos casos de cáncer de mama y 626,679 muertes por esta causa. En la población femenina el cáncer de mama es el cáncer más diagnosticado y es la principal causa de muerte. ⁴

La mortalidad por cáncer de mama en Estados Unidos y la Unión Europea ha disminuido y este decremento se atribuye a la detección temprana y la eficiencia de las terapias sistémicas. Sin embargo el cáncer de mama sigue siendo la causa de muerte más común por cáncer en países en vías de desarrollo. ²

Epidemiología en México

En México, el cáncer de mama ha presentado un incremento tanto en las tasas de incidencia como en la mortalidad; esta última secundaria al diagnóstico tardío y la poca eficacia del programa de Detección Oportuna de Cáncer. Las últimas estimaciones del IARC (International Agency for Research on Cancer) en 2013 en nuestro país hubo 23,687 nuevos casos y fallecieron 5,902 pacientes por esta causa.⁵

De acuerdo a las estadísticas en nuestro país, la media de edad al momento del diagnóstico es de 52.5 años, la mediana del tamaño tumoral al momento del diagnóstico es de 3cm, en cuanto al inmunofenotipo, el 65% tiene receptores hormonales positivos, 21% sobreexpresan Her-2 neu y el 16% es triple negativo.⁵

En nuestro país el 58% de las pacientes se diagnostican en etapas avanzadas, este porcentaje se ha mantenido estable desde el 2007 a la fecha, ya que no se ha logrado mejorar el sistema de detección temprana a pesar de que se tiene acceso universal eficiente al tratamiento.⁵

PATOLOGÍA DEL CÁNCER DE MAMA

El cáncer de mama constituye un grupo heterogéneo de lesiones histopatológicas. Independientemente del tipo histológico, la mayoría de los cánceres de mama surgen en la unidad terminal ductolobulillar. La clasificación utilizada más extensamente para los cánceres de mama invasivos es de la OMS, identifica el carcinoma invasivo como “ductal” y “lobulillar”. Esta clasificación se basa en las características histológicas y los patrones de crecimiento de las células del tumor

invasivo dependiendo la distinción entre carcinoma lobulillar e intraductal del aspecto histológico más que del lugar de origen.⁶

El cáncer de mama puede ser In situ (carcinoma ductal in situ), lo que indica su incapacidad de propagación o invasivo (carcinoma ductal infiltrante o carcinoma lobulillar infiltrante), lo que indica invasión del estroma mamario con metástasis potencial a los ganglios linfáticos y a distancia.⁶

Tipos histológicos no invasivos

Carcinoma ductal in situ: es la proliferación de células epiteliales malignas contenidas dentro de los ductos mamarios. Se distingue por sus características citológicas y patrones de crecimiento (comedo, sólido, papilar, micropapilar y cribiforme), no por su localización en el sistema mamario.^{5,7}

Tipos histológicos invasivos

Carcinoma ductal infiltrante: es el más frecuente, representa el 60-70% de todos los cánceres de mama; se trata de un diagnóstico por defecto, ya que este tipo de tumor se define como un tipo de cáncer que no corresponde a ninguna de las demás categorías de carcinoma mamario invasivo, que se identifican por características histológicas definidas (mucinoso, tubular, medular, etc). Mastográficamente se caracteriza por un aspecto estrellado con microcalcificaciones. El aspecto macroscópico clásico es una masa firme, normalmente muy dura, con radios calcáreos y arenosos en el interior de la masa tumoral. A nivel microscópico, su aspecto es sumamente heterogéneo con respecto al patrón de crecimiento, las características histológicas, la actividad mitótica y la extensión de componente in situ.⁶

Carcinoma lobulillar infiltrante: es el segundo tipo histológico mas frecuente, comprende del 5-10% de los cánceres de mama. Se puede presentar como una

anomalía mastográfica o como una masa palpable, al igual que el carcinoma ductal infiltrante, pero la extensión de la enfermedad podría subestimarse por los hallazgos clínicos o mastográficos. Se presenta a menudo como una enfermedad multicéntrica, con CLIS coexistente en aproximadamente el 5-15% de los casos. La incidencia del cáncer de mama contralateral en pacientes con carcinoma lobulillar infiltrante es de aproximadamente 20%. Macroscópicamente, parecen masas firmes de tono blanco grisáceo semejantes a los ductales infiltrantes. Microscópicamente, se caracteriza por pequeñas células neoplásicas uniformes que se infiltran en el estroma con un patrón de fila única, con una pequeña o nula reacción desmoplásica del estroma. Patológicamente se caracteriza por la ausencia de cohesión celular debido a alteraciones en la E-caderina, una molécula de adhesión que está ausente o mutada.^{6,7}

CLASIFICACIÓN MOLECULAR Y SU APROXIMACIÓN CON INMUNOHISTOQUÍMICA

Existen cuatro fenotipos moleculares del cáncer de mama:

- Luminal
- Luminal con sobreexpresión de HER-2
- Basal
- Normal *breast-like*

Estos fueron definidos inicialmente mediante genómica, sin embargo el trabajo de medicina traslacional sobre estos fenotipos ha permitido aproximarse a esta clasificación mediante metodologías más accesibles como la inmunohistoquímica (IHQ), empleando marcadores rutinarios como los receptores de estrógenos (RE), receptores de progesterona (RP) y HER-2 neu.⁵

De acuerdo a estos marcadores los agrupamos en 3 subgrupos: Receptores hormonales positivos, Her-2 positivos y triples negativos. En la población

mexicana la frecuencia de estos subgrupos es la siguiente: RH (+) 60%, Her-2 (+) 20.4% y Triple negativo 23.1%. Estos tienen una aproximación por IHQ. ⁵ (ver Tabla 1)

Subtipo	Aproximación por IHQ
Luminal A	RE (+), RP >20%, Ki67 <20% Grado histológico 1 o 2 y HER-2 (-)
Luminal B	RE (+), RP <20%, Ki67 >20% Grado histológico 3 y HER-2 (+ o -)
Her 2 puro	Her-2 (+) RE y RP (-)
Triple negativo	RE, RP y Her-2 Negativos

Tabla 1. Aproximación por inmunohistoquímica

DIAGNÓSTICO TEMPRANO Y EVALUACIÓN DE LA MAMA POR IMAGEN

Existen muchos factores que retrasan la detección y el diagnóstico de cáncer de mama, entre ellos se encuentran sistemas de salud locales o nacionales inadecuados, mala infraestructura, pobre accesos a los sistemas de detección, diagnóstico y tratamiento, barreras socioculturales como el estigma, miedo, pena y fatalismo. Afortunadamente muchas organizaciones gubernamentales, no gubernamentales, industriales y sin fines de lucro se han asociado para avanzar en el progreso de la transferencia de tecnología, el desarrollo de capacidades, la capacitación profesional, la educación pública, los servicios sociales y la divulgación culturalmente apropiada para facilitar el acceso al tamizaje, diagnóstico, tratamiento y nuevos ensayos clínicos de investigación.⁸

La mastografía, el examen físico por un profesional de la salud y la autoexploración han sido utilizados como métodos de detección temprana de cáncer de mama. En años más recientes el ultrasonido, la resonancia magnética y otras tecnologías se han sumado a la lista de modalidades de tamizaje.⁹

Mastografía de tamizaje

Es usada para la detección de cáncer de mama en pacientes asintomáticas. Desde 1997 el Instituto Nacional de Cáncer, la Sociedad Americana de Cáncer y el Colegio Americano de Radiología recomiendan la realización de una mastografía de tamizaje anual a partir de los 40 años. Disminuye la mortalidad del cáncer de mama en un 21%, en países desarrollados reduce la mortalidad hasta en un 30%.^{10,5}

Las proyecciones mastográficas estándar incluyen la Craneocaudal (CC) y la medio lateral oblicua (MLO) de cada mama; la combinación de estas dos proyecciones suele mostrar casi la totalidad del volumen de tejido mamario.⁹

Tiene una sensibilidad de 77-95% y especificidad del 94-97% siendo esto dependiente de la densidad mamaria.⁵

Técnicas de adquisición de mastografía

- Adquisición convencional: el mastógrafo análogo y la adquisición de las imágenes se realiza con el sistema pantalla-película, lo que requiere un equipo de revelado automático.⁵
- Adquisición digital: La adquisición de las imágenes es a través de detectores integrados al propia mastógrafo (digital) o detectores externos (digitalizada); la impresión del estudio se realiza con un equipo láser de alta resolución.⁵

Mastografía digital

Emplea detector digital, la adquisición, el procesamiento y la visualización de la imagen se manejan de forma independiente, lo cual representa una mayor ventaja en relación con el sistema análogo; así mismo, se reduce el porcentaje de repeticiones debido al constante control de calidad de la imagen, lo cual reditúa en una mayor productividad y menor dosis de radiación ionizante. Desde el punto de vista clínico, incrementa la detección del cáncer de mama en pacientes con mamas densas.⁵

Mastografía diagnóstica

Se usa para evaluar pacientes con signos clínicos y/o síntomas de cáncer de mama (tumor palpable, dolor, telorrea) y para caracterizar y localizar anomalías detectadas en la mastografía de tamizaje. Este tipo de mastografía se individualiza dependiendo de cada paciente y puede involucrar tanto como las proyecciones estándar como proyecciones especiales adicionales y generalmente se complementa con ultrasonido mamario. Otras indicaciones para mastografía diagnóstica incluyen historia personal de cáncer de mama y biopsias previas por patología benigna.¹¹

El ultrasonido mamario complementario debe ser dirigido, para diferenciar nódulos quísticos de sólidos y de estos los benignos y los sospechosos de malignidad, el estatus de la vascularidad y elasticidad del tumor, nos ayuda a evaluar multifocalidad, multicentricidad, estado ganglionar axilar, supra e infra clavicular y para esternal, lo que puede modificar la elección del tratamiento.⁵

Proyecciones mastográficas adicionales

Existen muchas proyecciones mastográficas que ayudan a mejorar la imagen de ciertas áreas del tejido mamario.¹¹

- Craneocaudal lateral exagerada o CC con rotación interna (XCCL)
- CC con rotación externa
- Lateral a 90° o medio lateral (ML) o latero medial (LM)
- Proyecciones tangenciales
- Cono de compresión
- Magnificación

Ultrasonido mamario

El ultrasonido mamario se ha convertido en una herramienta indispensable aunado a la mastografía en el diagnóstico de enfermedades de la mama. Hasta el momento ninguna otra modalidad ha aumentado la especificidad de la mastografía al mismo tiempo que ofrece versatilidad y rentabilidad. Sus indicaciones están bien establecidas:

- Para caracterizar masas mamarias palpables o no palpables en cuanto a si son sólidas o quísticas.
- Para proveer una evaluación inicial de anomalías palpables en pacientes jóvenes (menores a 30 años) o embarazadas
- Para evaluar anomalías mastográficas de manera adicional
- Para localizar o confirmar un hallazgo mastográfico sutil o cuestionable
- Evaluación de implantes mamarios
- Evaluación de ganglios axilares
- Para dar una guía en tiempo real para procedimientos intervencionistas en mama^{5,11}

DIAGNÓSTICO DE LA LESIÓN DE MAMA NO PALPABLE

La lesión sospechosa no palpable o clínicamente oculta, se define como, *“hallazgo mastográfico, sonográfico o de RM sospechoso de malignidad (BIRADS 4 o 5) en una mujer asintomática o en quien el examen físico de las glándulas mamarias es normal”*.⁵

Esta entidad clínica, pudiera ser considerada como un estadio más temprano a las lesiones palpables, por esta razón, en conjunto con la sospecha de malignidad, se justifica la realización de procedimientos invasivos para obtener una correlación histológica.¹²

BIOPSIA GUIADA POR ARPÓN

Está indicada en lesiones con categoría BI-RADS 4 o 5 clínicamente ocultas, detectadas por mastografía o ultrasonido, y es el estándar de oro en el diagnóstico de estas lesiones. Consiste en insertar bajo guía mastográfica o ultrasonográfica una aguja que contiene el arpón y empujarla dentro de la mama hasta atravesar el hallazgo sospechoso; posteriormente se retira y deja insertado el arpón, que proporciona un anclaje estable tridimensional que posteriormente será abordado por el cirujano, resecaando el arpón y un cilindro alrededor de este, se recomienda resecaar una zona de 1-2cm, tiene una certeza diagnóstica del 96-99%.¹²

MANEJO DE LA LESIÓN NO PALPABLE

Al tratarse de lesiones sospechosas no palpables diagnosticadas mediante la biopsia guiada por arpón o biopsias percutáneas guiadas, se presume que de confirmarse un carcinoma mamario se tratará de una etapa clínica incipiente, ¿pero es esta una conjetura valida? Los estudios de Richard Alexander et al, Jerone Landstrom y J. R. Howe nos dicen que si, estos reportan un tamaño tumoral menor a 1cm en el 68% de los casos, que en conjunto con los tumores menores a 2cm representan el 93% de los casos, estableciéndose una etapa clínica I en el 85.4-87.5%, y etapa II en 9.4-14.6%, con una afectación ganglionar entre el 10-14%, para finalmente concluir en una con etapa patológica del 27% etapa 0, 46% etapa I, 17 y 6% etapa IIA y IIB respectivamente, y el porcentaje restante se divide en 2% correspondiente a etapas 3 y 2% a etapa 4.^{13,14,15}

ESTADIFICACIÓN DEL CÁNCER DE MAMA

El sistema de etapificación del cáncer de mama de la American Joint Comitee on Cancer (AJCC) es el que se utiliza. Con base en parámetros clásicos de tumor (T), estado ganglionar (N) y metástasis (M) es posible determinar el estadio clínico y patológico anatómico.¹⁶

Sistema TMN

TUMOR PRIMARIO

TX	Tumor primario no puede ser evaluado
T0	No hay evidencia de tumor primario
TIS	Carcinoma Ductal in situ Enfermedad de Paget
T1 TUMOR ≤20MM	
T1MI	Tumor ≤1mm en su diámetro mayor
T1A	Tumor >1mm pero ≤5mm en su diámetro mayor
T1B	Tumor >5mm pero ≤10mm en su diámetro mayor
T1C	Tumor >10mm pero ≤20mm en su diámetro mayor
T2	Tumor >20mm pero ≤50mm en su diámetro mayor
T3	Tumor >50mm en su diámetro mayor
T4 TUMOR DE CUALQUIER TAMAÑO CON EXTENSIÓN DIRECTA A LA PARED TORÁCICA Y/O DERMIS (ULCERACIÓN O NÓDULOS CUTÁNEOS)	
T4A	Extensión a la pared torácica, no incluye solo adherencia o invasión al músculo pectoral

T4B	Ulceración y/o nódulos satélites y/o edema (incluye piel de naranja) de la piel, que no cumple criterios de carcinoma inflamatorio
T4C	T4a + T4b
T4D	Carcinoma inflamatorio

ESTADO GANGLIONAR

NX	Los ganglio regionales no pueden ser evaluados
N0	No hay metástasis en los ganglios regionales
N1MI	Micrometástasis (>0.2mm pero ≤2mm) en ganglios axilares ipsilaterales
N1	Metástasis móviles en ganglios ipsilaterales del nivel I o II de la axila 1-3 ganglios axilares con metástasis
N2 METÁSTASIS EN GANGLIOS IPSILATERALES EN NIVEL I O II DE LA AXILA QUE ESTÁN FIJOS O EN CONGLOMERADO.	
GANGLIOS POSITIVOS EN LA CADENA MAMARIA INTERNA EN AUSENCIA DE GANGLIOS AXILARES CLÍNICAMENTE PALPABLES	
4-9 GANGLIOS AXILARES CON METÁSTASIS	
N2A	Metástasis en ganglios ipsilaterales del nivel I o II de la axila fijos entre si o a

	otras estructuras
N2B	Metástasis en los ganglios de la cadena mamaria interna en ausencia de ganglios axilares clínicamente palpables
<p>N3 METÁSTASIS A GANGLIOS INFRA CLAVICULARES (NIVEL III) IPSILATERALES CON O SIN INVOLUCRO DE GANGLIOS DE LOS NIVELES I O II</p> <p>GANGLIOS DE LA CADENA MAMARIA INTERNA CON AFECCIÓN DE LOS GANGLIOS DE NIVEL I O II AXILAR</p> <p>METÁSTASIS EN GANGLIOS SUPRACLAVICULARES IPSILATERALES CON O SIN AFECCIÓN DE GANGLIOS AXILARES O DE LA CADENA MAMARIA INTERNA</p> <p>METÁSTASIS A 10 O MÁS GANGLIOS AXILARES</p>	
N3A	Metástasis a ganglios infra claviculares ipsilaterales
N3B	Metástasis a ganglios ipsilaterales de la cadena mamaria interna
N3C	Metástasis a ganglios supraclaviculares ipsilaterales

METÁSTASIS

M0	No hay evidencia clínica o radiológica de metástasis a distancia
-----------	--

CM0 (I+)

No hay evidencia clínica o radiográfica de metástasis a distancia, pero existen depósitos moleculares o microscópicos detectados por células tumorales circulantes en sangre, médula ósea o ganglios menores a 0.2mm en un paciente sin síntomas de metástasis

M1

Metástasis a distancia detectables

Tomada de AJCC Cancer Staging Manual, 8th Edition

Sistema de Etapificación AJCC

ESTADIO	T	N	M
0	Tis	N0	M0
IA	T1	N0	M0
IB	T0	N1mi	M0
	T1	N1mi	M0
IIA	T0	N1	M0
	T1	N1	M0
	T2	N0	M0
IIB	T2	N1	M0
	T3	N0	M0

IIIA	T0	N2	M0
	T1	N2	M0
	T2	N2	M0
	T3	N1	M0
	T3	N2	M0
IIIB	T4	N0	M0
	T4	N1	M0
	T4	N2	M0
IIIC	CUALQUIER T	N3	M0
IV	CUALQUIER T	CUALQUIER N	M1

Tomada de AJCC Cancer Staging Manual, 8th Edition

FACTORES PRONÓSTICOS

Edad

Las pacientes menores de 35 años tiene un pronóstico peor que aquellas con una edad más avanzada. Los tumores que padecen estas pacientes suelen ser de alto grado, sin expresión de receptores hormonales y con permeación linfovascular. Todos estos factores son desfavorables.¹⁷

Afección de ganglios linfáticos

Es el factor pronóstico más importante en el cáncer de mama, cuando no hay invasión ganglionar, la probabilidad de supervivencia se sitúa en torno al 90% a los 10 años de la cirugía, mientras que cuando si la hay; el riesgo de muerte se multiplica por un factor de 4 a 8. La relación es lineal es decir; a mayor número de ganglios afectados, peor supervivencia. Existen series que reportan que al cabo

de 10 años, en número de supervivientes no supera el 20% cuando hay 4 o más ganglios infiltrados.^{17, 18}

Tamaño del tumor primario

Es el segundo parámetro en importancia guarda también una relación lineal con el pronóstico. La supervivencia se sitúa en el 90-99% con tumores menores de 1cm y en el 70% con tumores con tamaño de 2 a 5cm.¹⁷

Tipo histológico

Las variedades histológicas habituales de cáncer de mama son carcinoma ductal (80%) y el lobulillar infiltrante (15%). Existen variedades poco frecuentes de las cuales son de buen pronóstico las siguientes: tubular, adenoide quístico, medular, apócrino y cribiforme. Por el contrario, son de mal pronóstico el pleomórfico, metaplásico y neuroendócrino de alto grado.¹⁷

Grado histológico

Es un parámetro independiente del tamaño y del estado ganglionar. Se suele determinar por el sistema de Scarff-Bloom-Richardson. Tiene el problema de la variabilidad dependiente del observador. Una gran serie procedente del Surveillance, Epidemiology, and End Results Program de EE. UU. indica que el grado histológico aporta información adicional para cada combinación posible de tamaño y ganglios. Por ejemplo tumores menores de 2cm sin ganglios positivos, la supervivencia a 10 años es de 97% para el grado 1, de 89% para el grado 3 e intermedia para el grado 2.¹⁷

Receptores hormonales

Los tumores que expresan receptores de estrógenos y progesterona tiene un pronóstico mejor que aquellos con receptores negativos, sin embargo el principal valor de la determinación de receptores hormonales no es pronóstico sino predictivo, porque permite recomendar un tratamiento específico como la hormonoterapia.¹⁷

HER-2 neu

Es un parámetro pronóstico y predictivo de respuesta. Los tumores con sobreexpresión de esta proteína tienen un curso más agresivo, con una mayor tasa de recurrencia sin embargo pueden ser tratados con fármacos específicos, como el trastuzumab.¹⁷

Tumores triple negativo

Los tumores que no expresan receptores hormonales; ni HER-2 neu, suelen ser tumores pobremente diferenciados y con alta tasa de crecimiento, que carecen, además de la posibilidad de tratamiento adyuvante con hormonas o terapia blanco.¹⁷

Permeación linfovascular

Esta puede no ser notada al momento del diagnóstico. Sin embargo su hallazgo se relaciona fuertemente con la presencia de metástasis ganglionares y consecuentemente en un factor de moderada significancia pronóstica. Mirza y colaboradores realizaron un meta-análisis en el que estudiaron los factores pronósticos en pacientes con cáncer de mama en etapa temprana, con ganglios negativos y permeación linfovascular presente, y notaron que la presencia de permeación linfovascular tiene un impacto significativo en la sobrevida. Existen otros estudios en los que se dividen a las pacientes en grupos de bajo y alto riesgo, basados en el tamaño tumoral, la edad, el grado tumoral y el estado de los receptores hormonales; a pesar de encontrar una asociación significativa entre la permeación linfovascular y la sobrevida para los tumores de alto riesgo, no se encontró esta asociación en los tumores de bajo grado, con lo que se concluye que la permeación linfovascular puede proveer información pronóstica en algunos subgrupos, pero su papel como factor pronóstico independiente no está demostrado, y no soporta la toma de decisiones terapéuticas como la administración de terapia sistémica.¹⁸

Márgenes

El estado de los márgenes constituye un factor predictivo de recurrencia local luego del tratamiento conservador. El margen quirúrgico se ha definido como la distancia entre las células tumorales y el borde marcado con tinta de la pieza extirpada. Un margen positivo se considera como marcador de la cuantía de carcinoma residual en el resto de la mama, la afección microscópica del margen quirúrgico se asocia con un aumento de las recurrencias locales.¹⁹

Otros

La expresión de factor activador de plasminógeno o la expresión de p53 tienen un valor pronóstico escaso. Cuando se analizan de forma individual, distinguen poblaciones con supervivencia distinta, pero aportan poca información adicional cuando se combinan con los parámetros de más peso (afección ganglionar, tamaño tumoral y grado de diferenciación).¹⁷

CÁNCER DE MAMA NO PALPABLE

Una tercera parte de todos los cánceres mamarios son no palpables al momento del diagnóstico. Actualmente el estándar de oro para el tratamiento de estas lesiones clínicamente ocultas es la excisión local amplia guiada por arpón. Esta técnica tiene múltiples inconvenientes, estos incluyen migración del arpón, pobre resultado cosmético, altas tasas de reintervención, quemaduras diatérmicas y retrasos en la programación de estos procedimientos debido a que este procedimiento requiere de la disponibilidad del equipo médico del servicio de radiología el día de la cirugía. Por lo que se han desarrollado nuevas técnicas para el tratamiento de estas lesiones como la localización radioguiada de lesiones ocultas (ROLL), localización de ganglio centinela y lesión oculta (SNOLL) y localización con semillas radioactivas (RSL). Sin embargo en nuestra institución únicamente contamos con la localización mediante arpón.²⁰

TRATAMIENTO DEL CÁNCER DE MAMA NO PALPABLE

Tratamiento quirúrgico de la mama

La cirugía conservadora de mama guiada por arpón debe ofrecerse como primera alternativa siempre y cuando las pacientes sean candidatas ya que, además de ser oncológicamente adecuada, mejora su calidad de vida. Por otra parte la utilización de la técnica de ganglio centinela tiene la ventaja de disminuir tanto el tiempo quirúrgico como la estancia hospitalaria y ha demostrado ser costo efectivo comparado con la disección axilar. Sin embargo deberá prevalecer el sentido común y recordar que la mastectomía y estadiaje quirúrgico axilar con linfadenectomía siguen siendo medidas oncológicamente correctas y deben ser ofrecidas cuando no haya facilidades para una rápida y oportuna referencia a un centro oncológico o cuando no se cumplan con los criterios para la realización de cirugía conservadora.⁵

Cirugía conservadora

Se define como escisión completa del tumor primario con margen quirúrgico negativo, debe complementarse con radioterapia adyuvante, y es el tratamiento estándar en etapas tempranas, ya que en diversos estudios la cirugía conservadora + radioterapia adyuvante, han demostrado resultados similares en cuanto a recurrencia loco-regional y sobrevida global en comparación con la cirugía radical (mastectomía).⁵

Criterios de selección e indicaciones para cirugía conservadora:

- En quienes se obtenga un resultado estético adecuado
- Relación mama-tumor favorable
- Deseo de la paciente

Contraindicaciones:

- Carcinoma inflamatorio

- Imposibilidad de recibir radioterapia
- Imposibilidad de obtener márgenes negativos (multicentricidad)

Mastectomía

Existen varios tipos:

- Simple o total
- Radical, radical modificada
- Preservadora de piel
- Preservadora de complejo areola-pezón

Se debe informar a las pacientes sobre las técnicas y las posibilidades de reconstrucción, y los tiempos en los que esta se puede realizar.⁵

Indicaciones de mastectomía:

- Preferencia de la paciente
- Enfermedad multicéntrica sin posibilidad de márgenes libres
- Relación mama-tumor desfavorable para un buen resultado estético
- Dificultad para un seguimiento adecuado

Cirugía oncoplástica

Es una modalidad de abordaje del tratamiento conservador, que permite efectuar escisión proporcionalmente más amplia del tumor sin comprometer la imagen natural de la glándula mamaria y mejorar su resultado estético. Se basa en la integración de técnicas de cirugía plástica para la inmediata remodelación de la mama, después de la resección completa del tumor con márgenes negativos.⁵

Existen factores a considerar en la selección de la técnica quirúrgica:

- Relación mama-tumor
- Localización de la lesión
- Densidad mamaria

Estos procedimientos han permitido ampliar las indicaciones del tratamiento conservador de la mama. Sin embargo es muy importante que si se van a utilizar técnicas oncoplásticas se logre un adecuado margen negativo en el estudio transoperatorio, ya que con la gran movilización del tejido que se realiza, puede ser difícil localizar el sitio exacto para la ampliación en caso de márgenes positivos, por lo que es recomendable apoyarse de diversos métodos para asegurar dicho margen (entintado del margen, ultrasonido y rayos x transoperatorios, etc). El lecho tumoral debe marcarse con grapas después de la resección y antes de la reconstrucción para permitir al radio oncólogo mayor precisión en la identificación del área que deberá recibir dosis adicional.⁵

Manejo quirúrgico de la axila

En el cáncer invasor, la evaluación axilar es parte fundamental, ya que nos permitirá obtener la información pronóstica que brinda el estado ganglionar. La exploración física y por imagen nos orientará en la toma de decisiones.⁵

Ganglio centinela

En la axila clínicamente negativa (cN0), la biopsia de ganglio centinela (BGC) es el estándar en la estadificación quirúrgica, con el objetivo de conocer el estado histopatológico. En múltiples estudios aleatorizados se ha demostrado la seguridad oncológica de realizar este procedimiento con una menor morbilidad (linfedema, dolor y alteraciones sensoriales del miembro torácico y del hombro) respecto a los efectos de la disección radical de axila, como en el estudio NSABP B-32 en el que se evaluó la sobrevida global de las pacientes sometidas a BGC vs la linfadenectomía axilar en pacientes con cáncer de mama con axila clínicamente negativa, en el que se demostró que la sobrevida global, la sobrevida libre de enfermedad y el control local son estadísticamente equivalentes en ambos grupos, por lo que la BGC es apropiada, segura y efectiva como terapia para el estadiaje del cáncer de mama con axila clínicamente negativa.^{5, 21}

En cuanto a la omisión de la linfadenectomía axilar ante un ganglio centinela positivo existen varios estudios prospectivos que respaldan la recomendación de

omitir la disección radical de axila en casos seleccionados, así como el uso de radioterapia, para un adecuado control regional en algunos casos con ganglios positivos y con menor morbilidad comparado con la disección axilar, entre ellos se encuentra el estudio ACOZOG Z0011 en el cual se evaluó la sobrevida global a 10 años y sobrevida libre de enfermedad de pacientes tratadas con biopsia de ganglio centinela positiva para metástasis (1-2 ganglios positivos) y cirugía conservadora de mama sin completar disección axilar vs linfadenectomía axilar, donde encontraron una sobrevida global a 10 años de 86.3% en el grupo de BGC solo vs 83.6% en el grupo de linfadenectomía axilar y una sobrevida libre de enfermedad a 10 años de 80.2% en el grupo de BGC sola vs 78.2% en el grupo de linfadenectomía axilar. Llegando a la conclusión que en pacientes con tamaños tumorales T1 o T2, axila clínicamente negativa y 1 a 2 ganglios centinelas positivos la sobrevida global y la sobrevida libre de enfermedad a 10 años para pacientes tratados únicamente con la resección de los ganglios centinelas no fue inferior a la obtenida en el grupo que se trató con linfadenectomía axilar, lo cual no soporta el uso rutinario de la linfadenectomía axilar en pacientes con características similares a las ya comentadas, **basándose** en los resultados obtenidos a 10 años de seguimiento.²²

Por lo tanto será posible omitir la disección radical de axila en pacientes con cáncer de mama no palpable en las siguientes circunstancias:

- Pacientes con tumores T1-T2 con GC positivo para micrometástasis
- Pacientes con tumores T1-T2, tratados con cirugía conservadora y BGC; si el resultado 1 o 2 GC positivos para macro metástasis y que serán llevadas a tratamiento adyuvante con radioterapia y tratamiento sistémico⁵

Disección radical de axila

Está indicada en pacientes con manejo quirúrgico primario (cirugía conservadora o mastectomía total), en quienes se ha corroborado afección axilar mediante biopsia, pacientes tratadas con mastectomía total y BGC con estudio

transoperatorio positivo para metástasis deberán ser llevadas a disección radical de axila, pacientes con 3 o más ganglios centinelas positivos también deberán someterse a linfadenectomía axilar, se recomienda la evaluación mínima de 10 ganglios.⁵

Tratamiento sistémico adyuvante

El tratamiento adyuvante se va a definir como el tratamiento antineoplásico administrado posterior al manejo quirúrgico primario, con el objetivo de prolongar el periodo libre de enfermedad, reducir las recurrencias locales y sistémicas, y aumentar la supervivencia global. El tratamiento adyuvante deberá ser valorado dependiendo de las características biológicas del tumor (expresión de receptores hormonales y HER 2 neu) y la etapa patológica, deberá ser iniciado de preferencia antes de 6 semanas de realizado el procedimiento quirúrgico. Cuando la paciente sea candidata a quimioterapia y radioterapia, no deberán ser administradas de manera simultánea, tampoco se sugiere la quimioterapia y la hormonoterapia de forma conjunta; la hormonoterapia deberá indicarse al finalizar la quimioterapia.⁵

En pacientes con ganglios positivos se deberá recibir quimioterapia ± hormonoterapia ± trastuzumab sin importar el número de ganglios positivos, esto debido al alto riesgo de recaída en este grupo de pacientes.⁵

Hormonoterapia adyuvante

En pacientes premenopáusicas o perimenopáusicas al momento del diagnóstico, con receptores hormonales positivos o desconocidos con bajo riesgo (tumores menores a 2cm, bajo grado y ganglios negativos), se recomienda tamoxifeno 20mg/día por 5 años.⁵

En pacientes premenopáusicas con algún factor de riesgo (menores de 35 años, tumores mayores de 2cm, ganglios positivos, grado histológico 3) se recomienda hormonoterapia más ablación ovárica con exemestano u otro inhibidor de aromatasa (letrozol, anastrozol) más ablación ovárica, o tamoxifeno más ablación

ovárica. Esto sustentado en los estudios aleatorizados fase III SOFT y TEXT que investigaron las terapias endocrinas adyuvantes en mujeres premenopáusicas con receptores hormonales positivos y cáncer de mama en etapa temprana.^{5 23,24}

En pacientes postmenopáusicas se recomienda inhibidor de aromatasa por 5 años o terapia secuencial por dos a tres años y continuar con inhibidor de aromatasa por 2 a 3 años o viceversa. Y en caso de intolerancia, contraindicación o falta de acceso a inhibidores de aromatasa puede indicarse tamoxifeno.⁵

Tratamiento adyuvante con terapias blanco

En pacientes con tumores que presentan sobreexpresión de HER-2 neu, el uso del anticuerpo monoclonal trastuzumab en combinación con la quimioterapia adyuvante ha permitido la obtención de beneficio tanto en la sobrevida libre de recaída como en la sobrevida global. La duración del tratamiento con trastuzumab por 1 año ya que aplicaciones por menos o más tiempo no han demostrado mejores resultados.⁵

Radioterapia adyuvante

Las pacientes con (T1-T2 y N0) tratadas con cirugía conservadora deben recibir radioterapia externa a la mama, con dosis de 40.05Gy a 42.5Gy en hipo fraccionamiento (15 o 16 fracciones) o 50Gy en fraccionamiento convencional (25 fracciones). La dosis adicional (boost) será de 10 a 16Gy, para facilitar una mayor precisión en la administración de la dosis adicional es importante que el cirujano deje referencias radio opacas en los márgenes quirúrgicos.⁵

Radioterapia a las cadenas ganglionares

Axila y supraclavicular:

- Las pacientes deberán recibir a todos los niveles axilares en caso de invasión a más de 3 ganglios o ruptura capsular
- Con 1-3 ganglios positivos después de disección axilar óptima en pacientes menores de 40 años o con extensión extracapsular

- Con dos o más de los siguientes factores: premenopáusicas, receptores hormonales negativos, invasión linfovascular, tumores de alto grado, T inicial ≥ 2 cm, componente intraductal extenso.
- Ganglio centinela positivo sin disección axilar⁵

Radioterapia posterior a mastectomía

En pacientes con cáncer de mama no palpable sometidas a mastectomía como tratamiento quirúrgico primario la radioterapia a la pared torácica estará indicada bajo las siguientes condiciones:

- pT3
- Invasión a la fascia del pectoral
- pN2 o pN3⁵

RECURRENCIA TEMPRANA EN CÁNCER DE MAMA

Las recurrencias de cáncer de mama son muy temidas y afectan a 1/3 de las pacientes con cáncer de mama a lo largo de su vida. El 15% de las recurrencias serán locorregionales (en la mama, pared torácica o ganglionares regionales [axilares, mamarios internos, infra claviculares, supraclaviculares ipsilaterales]). Las recurrencias en el cáncer de mama se clasifican por la localización de estas en relación con el tumor primario. En las pacientes con cirugía conservadora, las recurrencias locales en el sitio primario o cercano a este se clasifican como: *verdaderas recurrencias* (dentro de la región que recibió el boost adicional), *falla marginal* (adyacentes a la región que recibió el boost) o *en cualquier otro lugar de la mama* (ocurren a distancia del tumor original y pueden representar nuevos tumores primarios).⁹

Modelos de función de riesgo del tiempo de recaída en pacientes con cáncer de mama han identificado un pico primario en la tasa de recurrencia en los 2 primeros años después de la finalización del tratamiento. Demicheli et al. demostraron que este patrón se respeta tanto para recurrencias locorregionales

como recurrencias a distancia. La gran mayoría de la investigación sobre predictores de recurrencia temprana, definida como <2 años desde la finalización del tratamiento, se han restringido a mujeres postmenopáusicas en las que se ha probado el tamoxifeno y los inhibidores de aromatasa.²⁵

FACTORES DE RECURRENCIA

Estudios como el BIG 1-98 identificaron a los ganglios linfáticos positivos, alto grado histológico, permeación linfovascular, receptores hormonales negativos, en adicción al uso de tamoxifeno como predictores de recurrencia temprana. Estos hallazgos son soportados por un estudio similar por Mansell et al. en pacientes tratadas con tamoxifeno adyuvante posterior a la cirugía, quienes adicionalmente identificaron **el tamaño tumoral como predictor de recurrencia temprana.**^{9 25} A diferencia que el índice de recurrencias en etapas más avanzadas (IIB en adelante) va a estar influenciado por las características moleculares de tumor primario, la etapa de la enfermedad, la extensión de la cirugía y el tratamiento adyuvante.²⁶ De manera general el riesgo de recurrencia a 5 años en etapa I es de 7%, en etapa II es de 11% y en etapa III es de 13%.²⁷

En base a estas revisiones se sabe cuáles son los factores de riesgo asociados recurrencia temprana (= < 2 años) pero se desconoce en tumores no palpables de mama que se hizo diagnóstico por biopsia por arpon cuál es su incidencia, frecuencia de recurrencia y los factores asociados a la misma.

PLANTEAMIENTO DEL PROBLEMA

Dado lo anterior nos hacemos las siguientes:

PREGUNTAS DE INVESTIGACIÓN:

¿Cuál es la incidencia de carcinoma invasor de mama no palpable diagnosticado por biopsia por arpón en nuestro hospital?

¿Cuál es la frecuencia de recurrencia? y

¿Cuáles son los factores de riesgo asociados a esta en las pacientes con carcinoma invasor de mama no palpable diagnosticado por biopsia por arpón en nuestro hospital?

JUSTIFICACIÓN

En México actualmente el cáncer de mama es diagnosticado en su mayoría en etapas localmente avanzadas representando estas el 55.9% de los casos, lo que indica que nuestros programas de detección temprana no son lo suficientemente eficientes como en los países desarrollados en los que las etapas al momento del diagnóstico son en su mayoría etapas tempranas.

En la actualidad, cerca del 30% de los cánceres de mama son carcinomas invasivos no palpables (CINP) y constituyen, en la mayoría de los casos, un

hallazgo fortuito durante un estudio mastográfico rutinario o durante un programa de tamizaje para el cáncer de mama. Esta proporción se incrementa en los grupos que participan en programas de detección precoz para el cáncer de mama pero existe el convencimiento de que en el futuro la mayoría de las pacientes con esta enfermedad serán diagnosticadas durante este período preclínico.

Las estadísticas de pacientes diagnosticadas en este periodo preclínico mediante biopsia guiadas por arpón se pueden encontrar únicamente en países desarrollados, en México no existen estadísticas de este grupo de pacientes (CINP).

Actualmente no tenemos un detallado seguimiento de estas pacientes ya que una vez diagnosticadas entran a un tratamiento estándar de acuerdo al estadio patológico que se hayan diagnosticado pero se sabe que esta nueva presentación clínica permite que la mayoría de las pacientes con CINP no tengan afectación ganglionar axilar debido a la precocidad del diagnóstico lo cual plantea una nueva estrategia terapéutica, sin embargo, no todas las pacientes con CINP se encuentran en realidad en una etapa temprana.

Conocer lo antes posible la incidencia de los CINP nos abriría paso a tener estadística real del número de casos que se diagnostican y atienden en nuestro hospital y así poner énfasis en la medicina preventiva. Conocer la frecuencia de recurrencia e identificar los factores de riesgo de recurrencia en nuestra población mexicana dentro de nuestra institución nos ayudará a identificar un pronóstico más certero antes y después del tratamiento quirúrgico primario sobre todo en aquellas pacientes que a pesar de tener lesiones preclínicas tienen riesgo de cursar con una enfermedad más avanzada y que se beneficiarían de tratamiento neoadyuvante y un seguimiento y vigilancia más estricta.

OBJETIVOS

Objetivo general

Conocer la incidencia del carcinoma invasor de mama no palpable, la frecuencia de la recurrencia e identificar los factores de riesgo asociados a recurrencia en pacientes diagnosticadas con carcinoma invasor de mama no palpable en nuestro hospital.

Objetivos específicos

1. Conocer la incidencia del carcinoma invasor de mama no palpable.
2. Conocer la frecuencia de la recurrencia
3. Identificar los factores de riesgo asociados a recurrencia en pacientes diagnosticadas con carcinoma invasor de mama no palpable.

Objetivos secundarios

Describir las características anatomopatológicas, inmunohistoquímicas, quirúrgicas y tratamiento adyuvante de las pacientes con carcinoma infiltrante de la mama no palpable diagnosticadas del 1º de marzo de 2013 al 31 de mayo de 2017 en la UMAE HGO 3 CMN La Raza “Dr. Víctor Manuel Espinoza de los Reyes”.

HIPÓTESIS

1. La incidencia de Cáncer infiltrante de mama no palpable diagnosticado por biopsia guiada por arpón en nuestro hospital será mayor al 30% del total de las biopsias guiadas por arpón en nuestro hospital.
2. La frecuencia de recurrencia en este grupo de pacientes será menor al 20%.
3. Los principales factores de riesgo asociados a recurrencia serán: el estado ganglionar, el tamaño tumoral y el subtipo molecular.

MATERIAL Y MÉTODOS

Diseño del estudio

Observacional, analítico, longitudinal y retrospectivo

Periodo de tiempo

1° de Marzo 2013 al 31 Mayo 2017.

Lugar de realización

Departamentos de Oncología, Radiología y Patología de la UMAE HGO 3 “Dr. Víctor Manuel Espinoza de los Reyes” CMN La Raza del IMSS.

Población o universo de trabajo

Todas las pacientes a las que se les realizó diagnóstico de cáncer de mama infiltrante no palpable mediante biopsia guiada por arpón, en la UMAE HGO 3

CMN La Raza “Dr. Víctor Manuel Espinoza de los Reyes”, en el periodo de tiempo comprendido de 1º de Marzo de 2013 al 31 Mayo 2017

Criterios de selección

1. Criterios de inclusión:

- Toda paciente femenina diagnosticada por biopsia guiada por arpón con carcinoma infiltrante de la mama no palpable
- Del 1º de marzo de 2013 al 31 de mayo de 2017
- En la UMAE HGO 3 CMN La Raza “Dr. Víctor Manuel Espinoza de los Reyes”

2. Criterios de no inclusión:

- Pacientes con reporte de patología incompleto en el expediente.
- Paciente con expediente en Archivo clínico y/o expediente electrónico incompleto.
- Pacientes con un cáncer agregado o segundo cáncer primario.
- Pacientes que abandonaron el tratamiento.
- Pacientes que abandonaron el seguimiento

3. Criterios de eliminación:

- Pacientes que murieron por causas no oncológicas durante el tratamiento oncológico.

Descripción general del estudio

Previa autorización por los Comités de Ética en Investigación y de Investigación en Salud de la UMAE, para la recolección de datos de este protocolo de investigación se realizaron los siguientes pasos:

1. El Dr. López y la Dra. Esquivel acudieron a los censos del servicio de radiología, patología y oncología quirúrgica para identificar los casos diagnosticados con cáncer de mama no palpable que se les realizó biopsia por arpón que cumplieron los criterios de selección establecidos.
2. Una vez elaborado el listado, acudieron al archivo clínico a solicitar los expedientes
3. Buscaron en los expedientes clínicos las variables a estudiar.
4. Se llenaron las hojas de recolección de datos.
5. La Dra. Esquivel transcribió estos datos a una hoja de Excel creada para tal fin.
6. El Dr. López elaboró y transcribió los datos a SPSS y llevó a cabo el análisis estadístico.
7. El Dr. López y la Dra. Esquivel redactaron el informe final y el manuscrito para publicación de los resultados.

Análisis estadístico

Los datos obtenidos en la hoja de recolección de datos se vaciaron y ordenaron en una hoja de cálculo de Microsoft Excel 2018. Se aplicó estadística descriptiva a las variables generales de la población, así como medidas de tendencia central y de dispersión.

Para las variables cualitativas se usaron frecuencias y proporciones y para las cuantitativas medias con desviaciones estándar o medianas con rangos e intervalos intercuartiles según su distribución. Para el análisis bivariado se usó prueba t de student o U de Mann Whitney para comparar las variables cuantitativas en ambos grupos, según la distribución de los datos; y χ^2 o exacta de Fisher para comparar las variables cualitativas. Para medir el riesgo de presentar recurrencia se realizaron modelos de regresión logística. Se usó el

paquete estadístico SPSS V20.0 y se consideraron significativos valores de p menores a 0.05.

Tamaño de la muestra

Usando la fórmula de Freeman²⁸ ($n = 10 \times k + 1$), siendo k el número de variables a considerar en el modelo (6 en nuestro caso*), se ha calculado un tamaño de muestra de 61 participantes en cada grupo:

$$n = 10 \times k + 1$$
$$n = 10 \times 6 + 1 = 61$$

* = Ganglios linfáticos positivos, alto grado histológico, permeación linfovascular, receptores hormonales negativos, uso de tamoxifeno, tamaño tumoral.

Forma de muestreo:

Muestreo no probabilístico, no aleatorizado de casos consecutivos por conveniencia: en este tipo de muestreo se selecciona a la muestra porque están disponibles, son fáciles de reclutar y pertenecen a la población de interés.

VARIABLES DE ESTUDIO

Variable de Resultado: Recurrencia

VARIABLES predictoras: son aquellas que de acuerdo a la literatura se asocian a recurrencia temprana (los primeros 2 años posteriores al tratamiento quirúrgico) además son las que se asocian a recurrencia en tumores en etapa temprana (Ganglios linfáticos positivos, alto grado histológico, permeación linfovascular, receptores hormonales negativos, uso de tamoxifeno, tamaño tumoral).²⁷

VARIABLES descriptoras: Hallazgos por mastografía del tumor y los tratamientos de forma específica.

VARIABLE DE RESULTADO

Variable	Definición conceptual	Definición operativa	Tipo de variable	Escala de medición
Recurrencia	Reaparición del cáncer 6 meses después una vez concluido el último tratamiento ²⁵	Reaparición de la enfermedad o el establecimiento de la reaparición de la enfermedad posterior a la realización de un tratamiento. De acuerdo a los datos obtenidos en las notas de seguimiento en el expediente clínico u electrónico. De acuerdo a los datos obtenidos en el expediente electrónico.	Cualitativa Nominal	Si No Cualitativa Nominal

VARIABLES INDEPENDIENTES O PREDICTORAS

Variable	Definición conceptual	Definición operativa	Tipo de variable	Escala de medición
Grado histológico	Combinación de características arquitectónicas y citológicas, usualmente abordada utilizando un sistema de puntuación como el esquema de Scarff-Bloom-Richardson (SBR). ⁵	Grado histológico según el reporte de patología anexado al expediente clínico	Cualitativa Ordinal	Grado 1 Grado 2 Grado 3
Ganglios linfáticos con metástasis	Infiltración del cáncer a los ganglios linfáticos axilares en cualquiera de sus tres niveles anatomicos. ¹⁸	Determinación de infiltración neoplásica en los ganglios linfáticos axilares en pieza quirúrgica reportado en el estudio de patología. De acuerdo a los datos obtenidos en el expediente clínico u electrónico.	Cualitativa Nominal	Ausente Presente
Subtipo molecular	Fenotipos molecular del cáncer de mama definidos inicialmente	Subtipo molecular según el reporte de inmunohistoquímica.	Cualitativa	Luminal

	mediante genómica ahora mediante metodologías más accesibles como la inmunohistoquímica. ⁵	De acuerdo a los datos obtenidos en el expediente clínico u electrónico.	Ordinal	Her 2 neu puro Triple negativo
Permeación linfovascular	Infiltración del cáncer a los vasos sanguíneos o a sistema linfático. ¹⁸	Determinación de infiltración neoplásica al espacio linfático o vascular en pieza quirúrgica reportado en el estudio de patología. De acuerdo a los datos obtenidos en el expediente clínico u electrónico.	Cualitativa Nominal	Ausente Presente
Diámetro máximo del Tamaño tumoral	Longitud de una línea recta pasando a través del centro de un círculo y conectando puntos opuestos en su circunferencia. ²⁹	Diámetro máximo del tumor según el reporte histopatológico de la biopsia guiada por arpón anexado en el expediente	Cuantitativa Continua	Diámetro máximo del tamaño tumoral en milímetros
Uso de Tamoxifeno	Modulador selectivo de los receptores de estrógeno (MSRE), que tienen que tienen efectos estrogénicos y anti estrogénicos simultáneamente sobre varios tipos de tejidos. ³⁰	Consumo diario de tamoxifeno 20mg VO c/24hrs. De acuerdo a los datos obtenidos en el expediente clínico u electrónico. Se considerará que se usó cuando haya cumplido su administración de manera ininterrumpida desde la finalización de manejo quirúrgico o posterior a la terapia sistémica adyuvante (si es que fueron candidatas) y hasta la última nota de seguimiento registrada en el expediente clínico u electrónico.	Cualitativa Nominal	Si No

VARIBLES DESCRIPTORAS

Variable	Definición conceptual	Definición operativa	Tipo de variable	Escala de medición
Edad	Del latín <i>aetas</i> , es el término que se utiliza para hacer mención al tiempo que ha vivido	Número de años completos obtenido del expediente según el número de seguridad social del	Cualitativa Ordinal	18-35 años 35-50 años 50-74 años

	un ser vivo. ³¹	derechohabiente al momento del diagnóstico		75 o + años
Imagen mastográfica del cáncer	Hallazgo mastográfico asociado a la presencia de enfermedad maligna en la biopsia. ³²	Imagen señalada como sospechosa de malignidad en el reporte de mastografía diagnóstica anexado al expediente clínico	Cualitativa Nominal	Nódulo Calcificaciones Distorsión de la arquitectura
Multicentricidad / Multifocalidad	Dos o más tumores primarios en cuadrantes separados. Múltiples tumores dentro del mismo cuadrante. ³³	Evidencia de multicentricidad o multifocalidad en reporte de mastografía diagnóstica anexada al expediente clínico	Dicotómica Nominal	Si No
Cirugía	Cualquier procedimiento para remover o reparar tejidos dañados o diagnosticar una enfermedad. ²⁹	Tipo de cirugía descrita en la hoja de técnica quirúrgica anexada al expediente clínico	Cualitativa Ordinal	Cirugía conservadora + BGC Cirugía conservadora + disección radical de axila Mastectomía simple + BGC Mastectomía radical modificada
Tipo Histológico	Estructura de los tejidos de un órgano, incluyendo la composición de las células, y su organización en varios tejidos del cuerpo. ⁶	Tipo histológico según el reporte histopatológico anexado al expediente	Cualitativa Ordinal	Ductal infiltrante Lobulillar infiltrante Otros
Etapas patológicas de cáncer de mama	Etapificación patológica de la enfermedad utilizada para determinar el pronóstico y guiar el manejo. Utilizando el sistema TNM realizada por la AJCC internacionalmente aceptado. ¹⁶	Etapas patológicas según reporte de patología de la cirugía etapificadora anexado al expediente clínico	Cualitativa Ordinal	IA IB IIA IIB IIIA IIIB

				IIIC IV
Margen quirúrgico	El margen quirúrgico se ha definido como la distancia entre las células tumorales y el borde marcado con tinta de la pieza extirpada. Un margen negativo es aquel en el que no hay células tumorales en la tinta. ¹⁹	Distancia reportada en milímetros medido desde el tumor hasta el borde de sección quirúrgica según el reporte de patología anexado al expediente clínico	Cualitativa Ordinal	Positivo <1mm 1-10mm >10mm
Tratamiento adyuvante	Tratamiento adicional para el cáncer que se administra después del tratamiento primario para disminuir el riesgo de recurrencia, puede incluir quimioterapia, radioterapia, hormonoterapia o terapia blanco. ³⁴	Tratamiento adicional (quimioterapia, radioterapia, hormonoterapia o terapia blanco) recibido por la paciente registrado en las notas de seguimiento del expediente clínico.	Cualitativa Nominal	Si No
Quimioterapia	Tratamiento con medicamentos para interrumpir la formación de células cancerosas, ya sea mediante su destrucción o al impedir su multiplicación. ³⁴	Tratamiento citotóxico recibido y asentado en el expediente clínico	Cualitativa Nominal	Presente Ausente
Inhibidor de aromatasa	Medicamento que bloquea la enzima aromatasa y se usa en el tratamiento de cáncer de mama con receptores hormonales positivo. ³⁰	Consumo diario de: <ul style="list-style-type: none"> • Letrozol 2.5mg VO c/24hrs • Anastrozol 1mg VO c/24hrs • Exemestano 25mg VO c/24hrs. De acuerdo a los datos obtenidos en el expediente clínico u electrónico. 	Cualitativa Nominal	Presente Ausente
Trastuzumab	Medicamento para tratar el cáncer de mama con sobreexpresión de HER-2 neu ³⁰	Aplicación de trastuzumab asentada en las notas de oncología médica del expediente clínico u electrónico.	Cualitativa Nominal	Presente Ausente

Radioterapia	Uso de radiación de energía alta de rayos X, rayos gamma, neutrones, protones y otras fuentes para destruir células cancerosas y reducir el tamaño de los tumores. ³⁰	Tratamiento con radioterapia asentado en el expediente clínico	Cualitativa Nominal	Presente Ausente
---------------------	--	--	------------------------	---------------------

ASPECTOS ÉTICOS

De acuerdo al Reglamento de la Ley General de Salud en Materia de Investigación el riesgo de esta investigación es considerado como SIN riesgo.

Los procedimientos se apegan a las normas éticas, al reglamento de la ley general de salud en materia de investigación para la salud y a la declaración de Helsinki y sus enmiendas.

Dado que se trata de un estudio retrospectivo con revisión de registros clínicos en el cual la confidencialidad de las participantes se resguardará de manera estricta y a que al hacer acudir a las participantes a firmar consentimiento informado imposibilitaría la realización del proyecto, se autorizó por el comité de investigación en salud permita que se lleve a cabo sin consentimiento informado solo para las pacientes que ya no acuden a la consulta. En caso de que no se aprobara la realización del protocolo sin consentimiento informado para las pacientes que ya no acuden a la consulta, el mismo fue solicitado por personal ajeno a la atención médica del paciente y siempre una vez hubo recibido la atención médica motivo de su visita. De igual forma, los testigos no fueron personas que pudieran ser influenciadas por quien solicitó el consentimiento

informado. Los investigadores se comprometieron, para las pacientes que aun eran atendidas por el Servicio de Oncología y/o Ginecología, cuyos datos sean utilizados, SI solicitar consentimiento informado para el uso de la información con fines de investigación (Ver anexo 2).

Las pacientes no obtendrán algún beneficio, sin embargo, los resultados nos permiten conocer mejor la enfermedad, dado que se trata de un estudio sin riesgo en el que sólo revisaron de manera retrospectiva registros clínicos con resguardo de la confidencialidad, el balance riesgo-beneficio es adecuado.

En todo momento se preservará la confidencialidad de la información de las participantes, ni las bases de datos ni las hojas de colección contienen información que pudiera ayudar a identificarlas, dicha información será conservada en registro aparte por el investigador principal bajo llave, de igual forma al difundir los resultados de ninguna manera se expondrá información que pudiera ayudar a identificar a las participantes. Lo anterior aplica particularmente cuando se usen fotografías corporales, en cuyo caso se hará una carta exprofeso para tal fin.

La muestra estuvo conformada por TODAS las pacientes que cumplieron los criterios de selección.

RECURSOS, FINANCIAMIENTO Y FACTIBILIDAD

Recursos humanos:

- Investigador responsable del servicio Oncología Quirúrgica
- Médico residente de tercer año de Ginecología Oncológica

El investigador responsable Dr. José Luis López Ginecólogo y subespecialista en el área de Oncología Ginecológica con 9 años de experiencia clínica, profesor

adjunto en el área de Ginecología Oncológica, con propedéutico de investigación de 200 horas y autor de 8 tesis de posgrado.

Recursos materiales:

- Expedientes clínicos
- Hojas para la recopilación de datos
- Lápices
- Equipo de cómputo (Word, Excel y SPSS-20)
- Impresora
- Memoria USB
- Libros y revistas

Todos fueron provistos con recursos de los investigadores.

Infraestructura

Hospital de Ginecología y Obstetricia de concentración de atención de pacientes con características para este estudio. Contamos con archivo clínico y electrónico.

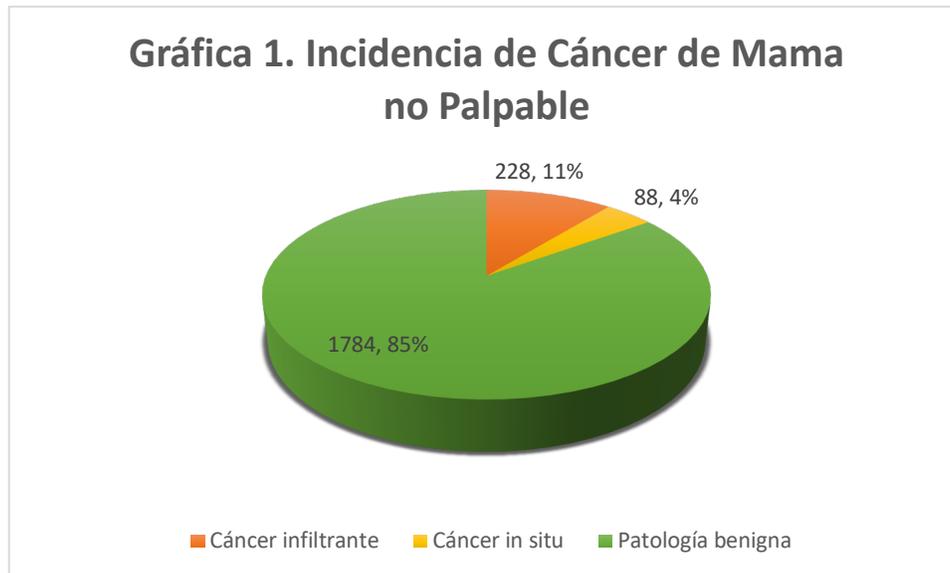
Recursos financieros

A cargo del investigador responsable. No hubo la necesidad de solicitar algún financiamiento.

RESULTADOS

Durante el periodo comprendido entre el 1º de marzo del 2013 y el 1º mayo del 2017 se realizaron un total de 2100 biopsias guiadas por arpón en el departamento de Radiología de la UMAE HGO 3 “Dr. Víctor Manuel Espinoza de los Reyes” CMN La Raza del IMSS. De este total se reportaron 316 pacientes con resultado positivo a carcinoma no palpable de la mama los cuales se distribuyeron de la siguiente manera: 88 pacientes con carcinoma in situ que equivale al 4% de

todas las biopsias guiadas por arpón y 228 con carcinoma infiltrante que representa el 11% de todas las biopsias guiadas por arpón. Gráfica 1



De las 316 pacientes con carcinoma no palpable de la mama se excluyeron a las 88 pacientes con carcinoma in situ y a 23 pacientes con carcinoma infiltrante no palpable por no cumplir con los criterios de inclusión, quedando 205 pacientes dentro de nuestro estudio. De las 205 pacientes incluidas 21 pacientes presentaron recurrencia.

La incidencia de carcinoma infiltrante de la mama no palpable es de 10.85 nuevos casos cada 100 biopsias guiadas por arpón realizadas por año.

La edad media al momento del diagnóstico en el total de la población fue de 59 años \pm 8.5 años con un rango de 36 a 92 años, dentro del grupo que presentó recurrencia la edad media al momento del diagnóstico fue de 57.2 años \pm 9.2 años

con un rango de 43 a 80 años. La edad no mostró diferencia significativa entre los grupos con o sin recurrencia de cáncer de mama ($p=0.119$). Tabla 1

Tabla 1. Edad de las pacientes al momento del diagnóstico de carcinoma infiltrante no palpable de mama.

	Recurrencia			p*
	Si n =21	No n = 184	Total n = 205	
Edad				
Media	57.2	59.2	59	
Mediana	55	59	59	
Moda	54	57	52	
d.e.	9.2	8.5	8.5	
Rango	37	56	56	
Mínimo	43	36	36	0.119 n.s.
Máximo	80	92	92	
Percentiles				
25	52	53	53	
50	55	59	59	
75	61.5	65	64	

*U de Mann Whitney, d.e. = desviación estándar, n.s = no significativo.

En cuanto a la imagen mastográfica asociada al diagnóstico de carcinoma infiltrante no palpable de la mama, 132 (64.4%) tenían un nódulo, 64 (31.2%) calcificaciones y 9 (4.4%) distorsión de la arquitectura. Dentro de las 21 pacientes que presentaron recurrencia la imagen mastográfica asociada fue en 10 (47.6%) nódulo, 9 (42.9%) calificaciones y 2 (9.5%) distorsión de la arquitectura. La imagen mastográfica no tuvo diferencia estadísticamente significativa entre los grupos con o sin recurrencia de cáncer de mama ($p=0.119$). La multicentricidad o multifocalidad se presentó en 40 pacientes (19.5%) mientras que la mayoría 165 (80.5%) no presentó ni multicentricidad ni multifocalidad. En las pacientes que presentaron recurrencia se observa también que la mayoría 14 (66.7%) no tenían

multifocalidad o multicentricidad mientras que 7 (33.3%) si la presentaron. La presencia de multifocalidad y/o multicentricidad no tuvo diferencia significativa entre ambos grupos ($p=0.192$). Tabla 2

Tabla 2. Imagen mastográfica

		Recurrencia		Total n = 205	p*
		Si n = 21	No n = 184		
Imagen mastográfica					
Nódulo	f	10	122	132	0.179 n.s.
	%	47.60%	66.30%	64.40%	
Calcificaciones	f	9	55	64	
	%	42.90%	29.90%	31.20%	
Distorsión de la arquitectura	f	2	7	9	
	%	9.50%	3.80%	4.40%	
Multicentricidad/multifocalidad					
Si	f	7	33	40	0.192
	%	33.30%	17.90%	19.50%	
No	f	14	151	165	n.s.
	%	66.70%	82.10%	80.50%	

* χ^2 , n.s. = no significativa

La media de tamaño tumoral en milímetros fue de $16.1\text{mm} \pm 10.8\text{mm}$ con rangos de 1mm a 70mm. Dentro del grupo de pacientes que presentó recurrencia la media de tamaño tumoral fue $25\text{mm} \pm 16.7\text{mm}$ con rango de 10mm a 70mm. El tamaño tumoral si tuvo una diferencia estadísticamente significativa entre los grupos con y sin recurrencia con una $p=0.001$. Tabla 3

Tabla 3. Tamaño tumoral

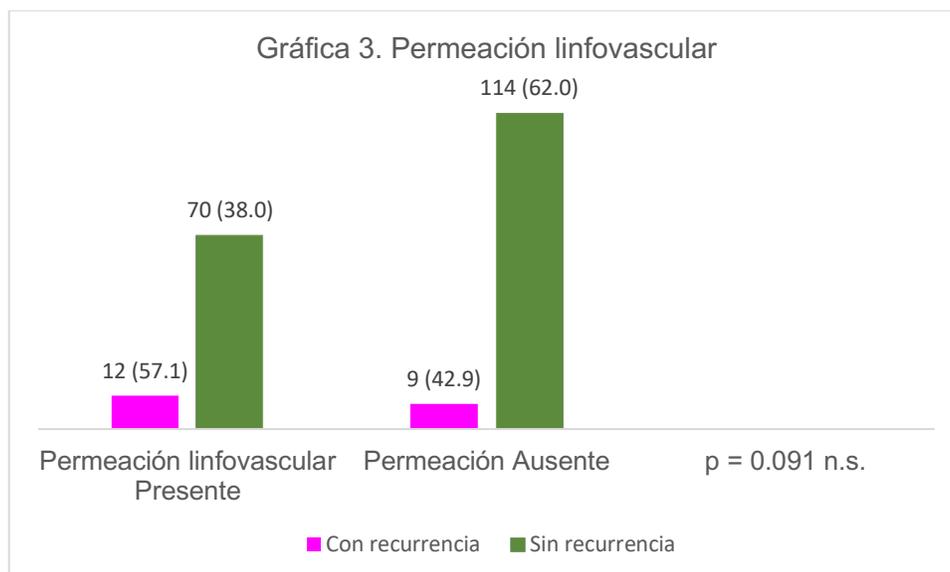
Tamaño del tumor en mm	Recurrencia			p*
	Si n =21	No n = 184	Total n = 205	
Media	25	15.1	16.1	0.001
Mediana	18	14.5	15	
Moda	15	10	10	
d.e.	16.7	9.5	10.8	
Rango	60	59	69	
Mínimo	10	1	1	
Máximo	70	60	70	
Percentiles				
	25	15	10	10
	50	18	14.5	15
	75	34	20	20

*U de Mann Whitney, d.e. = desviación estándar

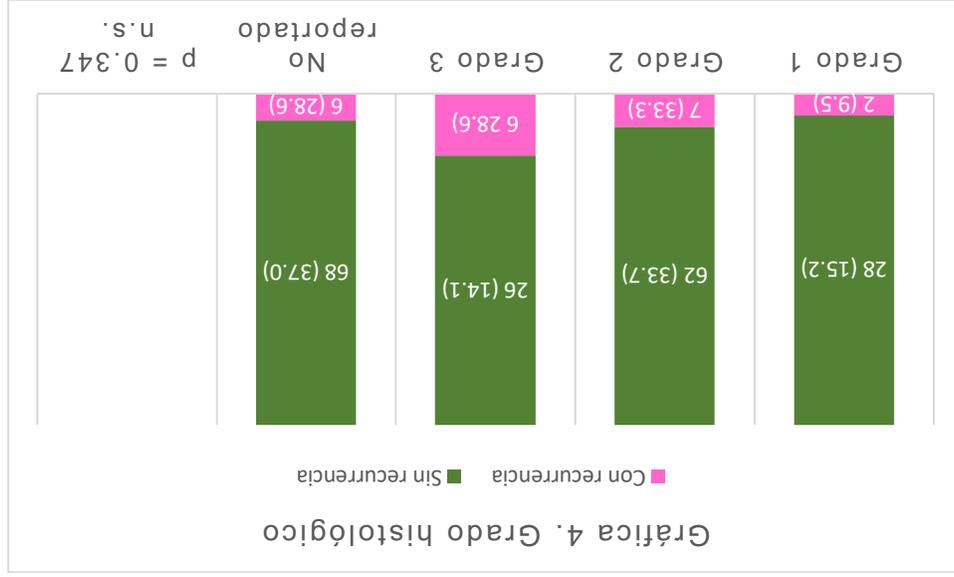
El tipo histológico más frecuente fue el Carcinoma ductal infiltrante el cual se presentó en 188 pacientes (57.6%), seguido del Carcinoma lobulillar infiltrante en 32 pacientes (15.6%) y otros tipos histológicos menos frecuentes entre los que tenemos el apócrino, tubular, coloide, túbulo lobulillar, papilar, micropapilar, células claras mixto, en 55 pacientes, todos estos tipos histológicos poco frecuentes representaron el 26.8%. Dentro del grupo de recurrencia, el tipo histológico más frecuente también fue el Carcinoma ductal infiltrante en el 57.1% de las pacientes, el Carcinoma lobulillar infiltrante se presentó en el 23.8% de las pacientes y otros tipos histológicos se presentaron en el 19% de los casos. No hubo diferencia estadísticamente significativa en cuanto al tipo histológico entre ambos grupos (p=0.464). Gráfica 2



La presencia de permeación linfovascular se identificó en 82 pacientes (40%) y en 123 pacientes (60%) no fue identificada. En el grupo de recurrencia fue identificada en 12 pacientes (57.1%) y no fue identificada en 9 pacientes (42.9%). La presencia de permeación linfovascular no tuvo diferencia significativa entre los grupos con y sin recurrencia ($p=0.091$). Gráfica 3



El subtipo molecular más frecuente fue el Luminal que se presentó en 167 pacientes representando el 81.5%, seguido del Her 2 neu puro en 14 pacientes representando el 6.8%, Luminal con sobreexpresión de Her 2 neu en 12 pacientes siendo el 5.9% y el Triple negativo en 12 pacientes que son el 5.9%. En el grupo de la recurrencia el subtipo molecular más frecuente también fue el Luminal en 13 pacientes (61.9%), seguido del Her 2 neu puro en 5 pacientes (23.8%), el Luminal con sobreexpresión de Her 2 neu en 2 pacientes (9.5%) y el Triple negativo en 1



En cuanto al Grado histológico del tumor, el 14.6% tuvieron un Grado 1, el 33.7% Grado 2, el 15.6% Grado 3 y en el 36.1% el Grado histológico no fue reportado. En el grupo de recurrencia se encontró que el 9.5% tuvieron un Grado 1, el 33.3% Grado 2, 28.6% Grado 3 y 28.6% No fue reportado el Grado histológico. El Grado histológico no representó una diferencia significativa entre ambos grupos (p=0.347). Gráfica 4

paciente (4.8%). El subtipo molecular tuvo una diferencia significativa asociada a la recurrencia ($p=0.009$). Tabla 4

Tabla 4. Subtipo molecular

		Recurrencia		Total n = 205	p*
		Si n =21	No n = 184		
Luminal	f	13	154	167	0.009
	%	61.90%	83.70%	81.50%	
Luminal + Her 2 neu sobre expresado	f	2	10	12	
	%	9.50%	5.40%	5.90%	
Her 2 neu puro	f	5	9	14	
	%	23.80%	4.90%	6.80%	
Triple negativo	f	1	11	12	
	%	4.80%	6.00%	5.90%	

* χ^2

La distribución por etapa patológica (EP) fue de la siguiente manera: EP IA 135 pacientes (65.9%), EP IB 1 paciente (0.5%), EP IIA 38 pacientes (18.5%), EP IIB 3 pacientes (1.5%), EP IIIA 16 pacientes (7.8%), EP IIIB ninguna paciente, EP IIIC 8 pacientes (3.9%), EP IV 4 pacientes (2%). La mayoría de las pacientes (84.9%) fueron diagnosticadas en etapas tempranas de la enfermedad y solo el 15.1% en etapas avanzadas. Dentro de las pacientes que presentaron recurrencia EP IA 8 (38.1%), EP IB 1 (4.8%) IIA 3 (14.3%), EP IIB 0, EP IIIA 5 (23.8%), EP IIIB 0, EP IIIC 2 (9.5%) y EP IV 2 (9.5%). El 57.2% de las pacientes se diagnosticaron en etapas tempranas y el 42.8% en etapas avanzadas. Tabla 5

Tabla 5. Etapa patológica del tumor

		Recurrencia		Total n = 205
		Si n = 21	No n = 184	
Etapa patológica				
IA	f	8	127	135
	%	38.1%	69.0%	65.9%
IB	f	1	0	1
	%	4.8%	0.0%	0.5%
IIA	f	3	35	38
	%	14.3%	19.0%	18.5%
IIB	f	0	3	3
	%	0.0%	1.6%	1.5%
IIIA	f	5	11	16
	%	23.8%	6.0%	7.8%
IIIC	f	2	6	8
	%	9.5%	3.3%	3.9%
IV	f	2	2	4
	%	9.5%	1.1%	2.0%

En cuanto al estado ganglionar de las 205 pacientes estudiadas 56 (27.3%) presentaron metástasis a ganglios linfáticos axilares, 145 (72.1%) no la presentaron y a 4 (2%) no se les realizó etapificación axilar. En el grupo de pacientes que presentaron recurrencia, 12 (57.1%) tuvieron afectación ganglionar axilar, 8 (38.1%) no tuvieron afección ganglionar y 1 (4.8%) no se le realizó etapificación axilar. Haciendo un análisis de esta variable excluyendo a aquellas a las que no se les realizó etapificación axilar, encontramos que la presencia de metástasis a ganglios linfáticos es un factor de riesgo asociado a la recurrencia con una $p=0.001$ (OR 3.9 IC 95% 1.7 a 9). Tabla 6

Tabla 6. Características de los ganglios linfáticos

	Recurrencia			p*	OR	IC al 95%		
	Si n =21	No n = 184	Total n = 205			Inferior	superior	
Ganglios linfáticos con metástasis								
No se realizó	f	1	3	4	0.002			
	%	4.8%	1.6%	2.0%				
Presente	f	12	44	56				
	%	57.1%	23.9%	27.3%				
Ausente	f	8	137	145				
	%	38.10%	74.50%	70.70%				
Ganglios linfáticos con metástasis								
Presente	f	12	44	56	0.001	3.9	1.7	9.0
	%	60.0%	24.3%	27.9%				
Ausente	f	8	137	145				
	%	40.0%	75.7%	72.1%				

*X², OR = odds ratio (razón de momios)

La media de ganglios afectados fue de 1.3 ± 3.3 con un rango de 0 a 21 ganglios positivos. En el grupo que presentó recurrencia, la media de ganglios afectados 3.8 ± 5.7 con un rango de 0 a 21 ganglios positivos. El número de ganglios afectados si representó una diferencia estadísticamente significativa entre los grupos con y sin recurrencia ($p=0.001$). Tabla 7

Tabla 7. Número de ganglios afectados

	Recurrencia		Total n = 205	p*
	Si n =21	No n = 184		
Número de ganglios afectados				
Media	3.8	1.0	1.3	
Mediana	1	0	0	
Moda	0	0	0	
d.e.	5.7	2.8	3.3	
Rango	21	16	21	
Mínimo	0	0	0	0.001
Máximo	21	16	21	
Percentiles				
	25	0	0	
	50	1	0	
	75	5.5	0	

*U de Mann Whitney, d.e. = desviación estándar

Los tipos de cirugía realizados fueron cirugía conservadora con disección radical de axila en 72 pacientes (35.1%), mastectomía simple con biopsia de ganglio centinela en 1 paciente (0.5%), mastectomía radical modificada en 130 pacientes (63.4%), 2 pacientes no recibieron tratamiento quirúrgico por diagnosticarse enfermedad metastásica previo a completar el tratamiento quirúrgico. En el grupo de recurrencia todas las pacientes fueron sometidas a tratamiento quirúrgico, 8 (38.1%) se sometieron a cirugía conservadora con disección radical de axila, y 13 (61.9%) a mastectomía radical modificada. El tipo de tratamiento quirúrgico otorgado no tuvo impacto significativo en la presentación de recurrencia (p.938).

Tabla 8

En cuanto al margen quirúrgico de la cirugía final, en la mayoría se obtuvo un margen quirúrgico libre, 1 (0.5%) margen <1mm, 26 (12.7%) margen de 1-10mm, 175 (85.4%) margen >10mm y 3 (1.5%) tuvieron un margen positivo. En el grupo de recurrencia 1 (4.8%) tuvo un margen de 1-10mm, 19 (90.5%) un margen >10mm y 1 (4.8%) tuvo un margen positivo. El estado del margen no tuvo una diferencia significativa entre ambos grupos ($p=0.379$). Tabla 8

Tabla 8. Tipo de cirugía y margen quirúrgico

		Recurrencia			p*
		Si n =21	No n = 184	Total n = 205	
Cirugía					
No se operó	f	0	2	2	0.938 n.s.
	%	0.0%	1.1%	1.0%	
Cirugía conservadora + disección radical de axila	f	8	64	72	
	%	38.1%	34.8%	35.1%	
Mastectomía simple + biopsia de ganglio centinela	f	0	1	1	
	%	0.0%	0.5%	0.5%	
Mastectomía radical modificada	f	13	117	130	
	%	61.9%	63.6%	63.4%	
Margen quirúrgico					
<1mm	f	0	1	1	0.379 n.s.
	%	0.0%	0.5%	0.5%	
1-10 mm	f	1	25	26	
	%	4.8%	13.6%	12.7%	
>10 mm	f	19	156	175	
	%	90.5%	84.8%	85.4%	
Positivo	f	1	2	3	
	%	4.8%	1.1%	1.5%	

*X2, n.s. = no significativo

El tratamiento adyuvante este fue otorgado de acuerdo a la etapa patológica y el subtipo molecular; 82 (40%) recibieron quimioterapia, 16 (7.8%) recibieron trastuzumab, 192 (93.6%) recibieron algún tipo de terapia endócrina ya sea con tamoxifeno, letrozol, anastrozol o exemestano y algunas de ellas recibieron más de un agente por no tolerar el previo. En el grupo de la recurrencia 15 (71.4%) recibieron quimioterapia, 7 (33.3%) recibieron trastuzumab, 15 (71.5%) recibieron algún tipo de terapia endócrina. El uso de Quimioterapia representa una asociación estadísticamente significativa en el grupo de recurrencia, ya que estas pacientes tenían factores de mal pronóstico clínicos y patológicos como el tamaño tumoral, la afectación ganglionar y el subtipo molecular, por lo cual la mayoría de las pacientes que presentaron recurrencia, recibieron quimioterapia. El uso de trastuzumab representa una diferencia que también es estadísticamente significativa Tabla 9 a

Tabla 9 a. Tratamiento Sistémico Adyuvante					
		Recurrencia			p*
		Si n =21	No n = 184	Total n = 205	
Quimioterapia					
Presente	f	15	67	82	0.002
	%	71.4%	36.4%	40.0%	
Ausente	f	6	117	123	
	%	28.6%	63.6%	60.0%	
Transtuzumab					
Si	f	7	9	16	0.001
	%	33.3%	4.9%	7.8%	
No	f	0	9	9	
	%	0.0%	4.9%	4.4%	
No aplica	f	14	166	180	
	%	66.7%	90.2%	87.8%	

Tamoxifeno					
No aplica	f	6	20	26	0.069 n.s.
	%	28.6%	10.9%	12.7%	
Si	f	8	89	97	
	%	38.1%	48.4%	47.3%	
No	f	7	75	82	
	%	33.3%	40.8%	40.0%	
Inhibidor de aromatasa					
No aplica	f	5	20	25	0.257 n.s.
	%	23.8%	10.9%	12.2%	
Si - Letrozol	f	6	68	74	
	%	28.6%	37.0%	36.1%	
Si - Anastrozol	f	0	16	16	
	%	0.0%	8.7%	7.8%	
Si - Exemestano	f	1	4	5	
	%	4.8%	2.2%	2.4%	
No	f	9	76	85	
	%	42.9%	41.3%	41.5%	

χ^2 , n.s. = no significativa, OR = odds ratio (razón de momios)

Separando a las pacientes por subtipo molecular, tenemos que de las 26 pacientes con sobreexpresión de Her 2 neu, 16 (61.5%) recibieron trastuzumab adyuvante, 9 (34.6%) no recibieron, en el grupo de recurrencia las 7 pacientes con sobreexpresión de Her 2 neu recibieron trastuzumab adyuvante. En el grupo de pacientes con subtipo molecular luminal 192 pacientes recibieron algún tipo de terapia endócrina, en el grupo de recurrencia 15 pacientes recibieron algún tipo de terapia endócrina. Tabla 9 b

Tabla 9 b. Tratamiento Sistémico Adyuvante

		Recurrencia			p*	
Transtuzumab (Luminal + Her 2 neu sobre expresado y Her 2 neu puro)			Si n = 7	No n = 19	Total n = 26	
Si	f	7	9	16	0.014	
	%	100.0%	47.4%	61.5%		
No	f	0	10	9		
	%	0.0%	52.6%	34.6%		
Tamoxifeno (Si/No)			Si n = 15	No n = 164	Total n = 179	
Si	f	8	89	97	0.945 n.s.	
	%	38.1%	48.4%	47.3%		
No	f	7	75	82		
	%	33.3%	40.8%	40.0%		
Inhibidor de aromatasa (Si-Letrozol, Anastrozol, Exemestano)			Si n = 7	No n = 88	Total n = 95	
Si - Letrozol	f	6	68	74	0.286 n.s.	
	%	85.70%	77.30%	77.90%		
Si - Anastrozol	f	0	16	16		
	%	0.00%	18.20%	16.80%		
Si - Exemestano	f	1	4	5		
	%	14.30%	4.50%	5.30%		

*X², n.s. = no significativo

De las 205 pacientes 94 (45.9%) recibieron radioterapia adyuvante y 111 (54. %) no la recibieron. En el grupo que presentó recurrencia 10 (47.6%) recibió radioterapia adyuvante y las restantes 11 (52.4%) no la recibieron. EL que hayan o no recibido radioterapia adyuvante no representó una diferencia significativa entre ambos grupos (p=0.864). Tabla 10

Tabla 10. Radioterapia

		Recurrencia			p*
		Si n = 21	No n = 184	Total n = 205	
Radioterapia					0.864 n.s.
Si	f	10	84	94	
	%	47.6%	45.7%	45.9%	
No	f	11	100	111	
	%	52.4%	54.3%	54.1%	

*X², n.s. = no significativo

Los sitios de presentación de las 21 recurrencias fueron: óseas en 4 pacientes (19%), hepáticas en 2 pacientes (9.5%), ganglionares (todas fueron supraclaviculares) 3 pacientes (14.3%), a SNC en 3 pacientes (14.3%), pulmonares en 2 pacientes (9.5%), local en 3 pacientes (14.3%) y en sitios múltiples 4 pacientes (19%). Ver Tabla 11

Tabla 11. Lugar de recurrencia

	f	%
Ósea	4	19
Hepática	2	9.5
Ganglionar	3	14.3
SNC	3	14.3
Pulmonar	2	9.5
Múltiple	4	19
Local	3	14.3
Total	21	100

La media de seguimiento desde la fecha del diagnóstico mediante biopsia guiada por arpón hasta la fecha de último seguimiento fue de 56 meses \pm 17.2 meses con un rango de 5 a 89 meses. En el grupo que presentó recurrencia, la media de seguimiento fue de 51.2 meses \pm 22.6 meses con un rango de 18 a 89 meses. La media de seguimiento desde la fecha del diagnóstico mediante biopsia guiada por arpón hasta la fecha de presentación de la recurrencia fue de 30.3 meses \pm 23 meses. El tiempo de seguimiento no tuvo una diferencia significativa entre los grupos con y sin recurrencia ($p=0.196$). Tabla 12

Tabla 12. Seguimiento

		Recurrencia			p*	
		Si n =21	No n = 184	Total n = 205		
Tiempo en meses desde la fecha de diagnóstico por biopsia guiada por arpón hasta la fecha de último seguimiento	Media	51.2	56.5	56.0	0.218 n.s.	
	Mediana	49.0	58.0	58.0		
	Moda	44.0	55	55		
	d.e.	22.6	16.4	17.2		
	Rango	71	84	84		
	Mínimo	18	5	5		
	Máximo	89	89	89		
	Percentiles					
		25	33.0	48.0		46.00
		50	49.0	58.0		58.00
	75	69.5	68.0	68.00		
Tiempo en meses desde la fecha de diagnóstico por biopsia guiada por arpón hasta la fecha de recurrencia	Media	30.3				
	Mediana	25.0				
	Moda	34				
	d.e.	23.0				
	Rango	74				
	Mínimo	4				

Máximo	78
Percentiles	
25	12.5
50	25.0
75	40.0

*U de Mann Whitney, n.s. = no significativo

El tamaño tumoral, la afectación ganglionar y el subtipo molecular en el análisis uni y bivariado resultaron estadísticamente significativos como factores de riesgo de recurrencia, sin embargo en el análisis multivariado solo el tamaño tumoral y la afectación ganglionar fueron estadísticamente significativos. Ver Tabla 13

Tabla 13. Factores de riesgo (predictores) para la recurrencia de carcinomas infiltrantes no palpables de mama estudiados por el análisis multivariado* (método entrar)

Factor de riesgo estudiado	OR	IC 95%		p
		Inferior	Superior	
Tamaño tumoral en mm.	1.0	1.0	1.1	0.035
Ganglios linfáticos con metástasis	3.2	1.1	9.3	0.030
Subtipo molecular Her 2 Neu Puro	4.1	0.9	18.3	0.066
Subtipo molecular Luminal + Her 2 Neu sobreexpuesto	2.4	0.4	13.3	0.304
Subtipo molecular Triple negativo	1.8	0.2	16.6	0.585

*Regresión logística múltiple, OR = odds ratio (razón de momios).

Variables incluidas en el modelo: tamaño tumoral, ganglios linfáticos con metástasis, subtipo molecular.

DISCUSIÓN

De acuerdo a los datos obtenidos en esta investigación la media de edad al momento del diagnóstico fue de 59 años en toda la población y 57.2 años en el grupo que presentó recurrencia, mientras que a nivel mundial es de 62 años y en México de 52 años, lo que coloca a la población de nuestro estudio por debajo de la media mundial pero por arriba de la media nacional.^{4, 5} Ambos grupos con y sin recurrencia fueron homogéneos en cuanto a la edad, sin embargo en nuestra población la edad de presentación de cáncer de mama fue más temprana que lo reportado a nivel mundial y pero más avanzada que lo reportado a nivel nacional, esto puede deberse a que la UMAE HGO 3 CMN La Raza “Dr. Víctor Manuel Espinosa de los Reyes” es un centro de referencia nacional y la población que se recibe es muy heterogénea.

La imagen mastográfica no guarda relación con la presentación de recurrencia, sin embargo identificamos que los hallazgos mastográficos más frecuentemente asociados al diagnóstico de un carcinoma invasor fueron los nódulos en primer lugar y en segundo lugar las calcificaciones.

La multicentricidad y multifocalidad tampoco tuvo relación con la presentación o no de recurrencia, la mayoría de las pacientes tanto en el grupo con recurrencia como sin ella no presentaron datos de multifocalidad o multicentricidad.

El tamaño tumoral si tuvo relación con la presentación de recurrencia, a mayor tamaño mayor probabilidad de recurrencia. La literatura reporta que tumores mayores a 2cm tienen peor pronóstico y es un predictor de recurrencia temprano.^{17, 25}

En cuanto a los tipos histológicos el porcentaje que encontramos es muy similar al reportado en la literatura mundial, 57.6% vs 60-70% de carcinoma ductal

infiltrante, 15.6% vs 10% de carcinoma lobulillar y 26.8% vs 20% otros tipos histológicos.⁶

La presencia de permeación linfovascular se presentó en el 57.1% de las pacientes con recurrencia, a pesar de que representa la mayoría no se estableció como un factor de riesgo para la recurrencia, esto coincide con lo reportado en la literatura en la que su papel como factor pronóstico no está demostrado, pero si tiene una asociación significativa con la supervivencia de las pacientes.¹⁸

Encontramos que el 33.3% y 28.6% de las pacientes con recurrencia tuvieron tumores grado 2 y 3; el grado histológico tanto en la literatura mundial como en los hallazgos que tuvimos no se considera un factor pronóstico para la recurrencia pero se asocia a la afectación ganglionar y el tamaño tumoral y en consecuencia tiene un impacto sobre la supervivencia.¹⁷

En cuanto el inmunofenotipo, el 87.4% de las pacientes incluidas en este estudios tuvieron receptores hormonales positivos, 12.7% tuvieron sobreexpresión de Her 2 neu y 5.9% fueron triples negativos. Comparándolo con datos a nivel nacional, el porcentaje de presentación de tumores con expresión de receptores hormonales es 22.4% más elevado en nuestro estudio, los que sobreexpresan Her 2 neu 8.3% más bajo y los triples negativos 10.1% más bajo.⁵ La expresión de receptores hormonales suele conferir un mejor pronóstico en las pacientes, sin embargo nosotros encontramos que el 61.9% de las recurrencias se presentaron en pacientes con subtipo molecular luminal sin sobreexpresión de Her 2, la sobreexpresión de Her 2 neu confiere a los tumores mayor agresividad y mayor riesgo de recurrencia, sobre todo en aquellas pacientes que no reciben terapia blanco con trastuzumab, el 14.5% de las recurrencias que detectamos se presentaron en pacientes que sobreexpresaron Her 2 neu y en cuanto a los tumores triples negativo también se consideran sumamente agresivos que carecen de la posibilidad de tratamiento adyuvante con hormonoterapia o terapia blanco,

por lo que también tienen mayor probabilidad de recurrencia, el 4.8% de nuestras pacientes con recurrencia fueron tumores triples negativos.¹⁷

Al tratarse de tumores diagnosticados en etapas preclínicas con tumores no palpables, lo esperado era encontrar un mayor porcentaje de etapas tempranas, lo cual se cumple ya que encontramos un 84.9% en etapas tempranas y un 13.2% en etapas avanzadas y un 2% en etapas metastásicas, esto difiere de lo reportado en las estadísticas nacionales, ya que en nuestro país el 58% se diagnostica en etapas localmente avanzadas, el 31% en etapas tempranas y el 10% con enfermedad metastásica, pero esto es de manera general, ya que en nuestro país no existen estadísticas de carcinomas infiltrantes no palpables.⁵ Sin embargo nuestros hallazgos coinciden con los reportados en tumores no palpables por Richard Alexander et al, Jerone Landstrom y J. R. Howe quienes reportan una incidencia de etapas tempranas del 85-95%.^{13, 14, 15}

De acuerdo a los datos a nivel mundial; el 7% de las etapas I, el 11% de las etapas II y el 13% de las etapas III recurrirán en los primeros 5 años, de acuerdo a nuestros hallazgos el 6.6% de las etapas I, el 7.3% de las etapas II, el 29.1% de las etapas III y el 50% de las etapas IV presentaron recurrencia durante el seguimiento, estos porcentajes difieren un poco de lo reportado en la literatura mundial, sobre todo en las etapas III en las que tuvimos un porcentaje de recurrencia mucho más alto a lo esperado.²⁷

La afectación ganglionar se presentó en el 57.1% de las pacientes que presentaron recurrencia. Al igual que la información disponible a nivel mundial es el factor pronóstico más importante y se relaciona tanto con la recurrencia como con la supervivencia.¹⁷

En el grupo de recurrencia todas las pacientes fueron sometidas a tratamiento quirúrgico el 38.1% se sometieron a cirugía conservadora con disección radical de

axila, y el 61.9% a mastectomía radical modificada, a pesar de que el tipo de cirugía no se relaciona con la presentación de recurrencia, si es un dato importante que nos refleja que un procedimiento quirúrgico más agresivo, no es sinónimo de mayor periodo libre de enfermedad.

El margen quirúrgico es un predictor de recurrencia local en la literatura mundial, sin embargo el 94.2% de las pacientes que presentaron recurrencia en nuestro estudio tuvieron un margen quirúrgico negativo lo cual no corresponde a lo reportado en la literatura.¹⁹

En este estudio las recurrencias locorregionales (Ganglionares + Local) fueron del 3%, mientras que la literatura refiere que el 15% de las recurrencias serán locorregionales.⁹ En cuanto al tiempo en que se presentan las recurrencias, en nuestras pacientes la mediana de tiempo de recurrencia fue de 25 meses, lo cual coincide con lo reportado en la literatura internacional, sin embargo contamos con un grupo de pacientes que tuvieron un seguimiento menor a 36 meses, este grupo de pacientes valdría la pena seguirlas para identificar si posteriormente presentan o no recurrencia; si embargo al tratarse la mayoría de ellas de pacientes en etapas tempranas lo esperado es que no se presente recurrencia.²⁵

Los factores de riesgo asociados a recurrencia o predictores de recurrencia temprana en la literatura internacional son la identificación de ganglios linfáticos positivos, el alto grado histológico, la presencia de permeación linfovascular, los receptores hormonales negativos, la sobreexpresión de Her 2 neu, el margen quirúrgico positivo. En nuestro estudio los únicos factores asociados a recurrencia que fueron estadísticamente significativos fueron el tamaño tumoral, la presencia de afectación ganglionar y el subtipo molecular.^{9, 17, 19, 25}

Este proyecto nos da información valiosa al respecto de las pacientes cuya presentación inicial es con un tumor no palpable, ya que no existen estadísticas a nivel nacional de este grupo de pacientes, también nos ayuda para evaluar qué factores diferentes a la etapa clínica y que están asociados a la biología molecular del tumor se asocian a que estos a pesar de ser tumores pequeños clínicamente no palpables, desarrollen una enfermedad avanzada con un peor pronóstico. Evaluaciones como esta se pueden realizar con un número mayor de pacientes y determinar si es que con una muestra de mayor tamaño encontramos asociación de otros factores de riesgo como los mencionados en la literatura.

CONCLUSIONES

A pesar de que a nivel nacional más del 50% de las pacientes con cáncer de mama son diagnosticadas en etapas localmente avanzadas en nuestra unidad se logra un alto porcentaje de diagnóstico en etapas tempranas, esto nos habla de que el sistema de tamizaje del IMSS es efectivo y se refiere a las pacientes de manera oportuna a tercer nivel para un diagnóstico y tratamiento temprano.

La incidencia de carcinoma infiltrante de la mama no palpable es de 10.85 nuevos casos cada 100 biopsias guiadas por arpón realizadas por año. Solo el 15% de las pacientes con un estudio de tamizaje sospechoso tendrán un resultado positivo a carcinoma y de estas el 11% tendrán un carcinoma invasor.

Las recurrencias se presentaron en el 10.2% de las pacientes con carcinoma infiltrante no palpable de la mama.

Los factores de riesgo asociados a la recurrencia de carcinoma infiltrante no palpable de la mama fueron el tamaño tumoral, la afectación ganglionar y el subtipo molecular.

CRONOGRAMA DE GANTT

CARCINOMAS INFILTRANTES NO PALPABLES DE MAMA: INCIDENCIA, FRECUENCIA DE RECURRENCIA Y FACTORES DE RIESGO ASOCIADOS.

ACTIVIDAD	FECHAS PROGRAMADO	FECHAS REALIZADO
<i>Asignación de tema</i>	Marzo 2020	Marzo 2020
<i>Busqueda de Artículos</i>	Marzo 2020 – Febrero 2021	Marzo – Mayo 2020
<i>Elaboración del protocolo</i>	Marzo- Mayo 2020	Marzo – Mayo 2020
<i>Registro del protocolo</i>	Mayo – Junio 2020	Junio 2020
<i>Recolección de datos</i>	Junio – Diciembre 2020	Junio 2020 – Enero 2021
<i>Análisis estadístico</i>	Diciembre 2020 - Enero 2021	Enero 2021
<i>Impresión y encuadernado del trabajo final</i>	Febrero 2021	Febrero 2021

REFERENCIAS BIBLIOGRÁFICAS

1. Lukong KE. Understanding breast cancer – The long and winding road. *BBA Clin.* 2017; 7:64–77.
2. Harbeck N, Gnant M. Breast cancer. *Lancet.* 2017; 389(10074):1134-1150.
3. Merino JA, Torres M, Ros LH. Breast cancer in the 21st century: From early detection to new therapies. *Radiología.* 2017; 59(5):368—379.
4. Bray F, Ferlay J, Soerjomataram I, Siegel RL, Torre LA, Jemal A. Global cancer statistics 2018: GLOBOCAN Estimates of Incidence and Mortality Worldwide for 36 Cancers in 185 Countries. *CA Cancer J Clin.* 2018; 0(0):1-31.
5. Cárdenas S. Consenso Mexicano sobre el diagnóstico y tratamiento del cáncer mamario. Octava revisión, Colima: Masson Doyma; 2019.
6. Kruper L, Guiliano AE. Enfermedad mamaria. En: Berek JS, Hacker NF. *Oncología Ginecológica.* 5ª Edición. Barcelona ES: Wolters Kluwer/ Lippincott Williams & Wilkins; 2010, 1011-1079.
7. Klevos GA, Ezuddin NS, Vinyard A; Ghaddar T, Gort T, Almuna A, et al. A Breast Cancer Review: Through the Eyes of the Doctor, Nurse and Patient; *J Radiol Nurs.* 2017; 36(3): 158-165.
8. Coleman C; Early Detection and Screening for Breast Cancer; *Semin Oncol Nurs.* 2017; 33(2): 141-155
9. DeVita VT, Lawrence TS, Rosenberg SA. *Cancer: Principles & Practice of Oncology.* 10th Edition. United States of America: Wolters Kluwer; 2011.
10. Farshid G. Breast Pathology. In: McManus LM. *Pathobiology of Human Disease: A Dynamic Encyclopedia of Disease Mechanisms.* Oxford UK: Academic Press; 2014, 899–919.
11. Torosian MH. *Breast cancer: A Guide to Detection and Multidisciplinary Therapy.* Totowa, New Jersey: Humana Press; 2010.
12. Becerra-Alcántara GI, Círiga-Villagómez LL, Ramos-Medina F, Robledo-Martínez H; Mar-Merinos CG, Panzi-Altamirano RM. Biopsia guiada con

- arpón en el diagnóstico de cáncer de mama no palpable. *Ginecol Obstet Mex.* 2015;83(7):400–407.
13. Alexander HR, Candela FC, Dershaw DD, Kinne DW. Needle-Localized Mammographic Lesions. *Arch Surg.* 1990;125(11):1441-1444.
 14. Landstrom J, Osgood G, Young SC. Needle localization in occult breast lesions. *J Surg Oncol.* 1989;40(1):1–3.
 15. Howe JR, Monsees B, Destouet J, Seib J, Dehner LP, Kraybill WG. Needle localization breast biopsy: A Model for Multidisciplinary Quality Assurance. *J Surg Oncol.* 1995;58(4):233–239.
 16. Amin MB. *AJCC Cancer Staging Manual.* 8th Edition. Chicago IL: Springer, 2018.
 17. Almagro E, González CS, Espinosa E. Factores pronósticos en el cáncer de mama en estadio inicial. *Med Clin (Barc).* 2016; 146(4):167-171.
 18. Arciero CA, Styblo TM. Clinically Established Prognostic Factors in Breast Cancer. In: Kirby IB, Copeland EM, Klimberg VS, Gradishar WJ. *The Breast: Comprehensive Management of Benign and Malignant Diseases.* 5th edition. Philadelphia: Elsevier; 2018.
 19. Moran MS, Schnitt SJ, Guiliano AE, Harriss JR, Khan SA, Horton J, et al. Society of Surgical Oncology – American Society of clinical Oncology Consensus Guideline on Margins for Breast-Conserving Surgery with Whole-Breast Irradiation in Ductal Stages I and II Invasive Breast Cancer. *J Clin Oncol.* 2014; 32(14): 1507-1515.
 20. Ahmed M; van Hemelrijck M; Douek M; Systematic review of Radioguided versus wire-guides localization in the treatment of non-palpable breast cancers. *Breast Cancer Res Treat.* 2013; 140(2):241-252.
 21. Krag DN, Anderson SJ, Julian TB, Brown AM, Harlow SP, Costantino JP, et al. Sentinel-lymph-node resection compared with conventional axillary-lymph-node dissection in clinically node-negative patients with breast cancer: overall survival findings from the NSABP B-32 randomized phase 3 trial. *Lancet Oncol* 2010; 11(10):927-933.

22. Guiliano AE, Ballman KV, McCall L, Beitsch PD, Brennan MB, Kelemen PR, et al. Effect of Axillary Dissection vs No Axillary Dissection on 10-Year Overall Survival Among Women with Invasive Breast Carcinoma and Sentinel Node Metastasis The ACOSOG Z0011 (Alliance) Randomized Clinical Trial. *JAMA*. 2017; 318(10):918-926.
23. Regan MM, Paganí O, Francis PA, Fleming GF, Walley BA, Kammler R, et al. Predictive value and clinical utility of centrally assessed ER, PgR, and Ki-67 to select adjuvant endocrine therapy for premenopausal women with hormone receptor-positive, HER2-negative early breast cancer: TEXT and SOFT trials. *Breast Cancer RES Treat*. 2015; 154(2):275-286.
24. Francis PA, Paganí O, Fleming GF, Walley BA, Colleoni M, Láng I, et al. Tailoring Adjuvant Endocrine Therapy for Premenopausal Breast Cancer. *N Engl J Med*. 2018; 379(2):122-137.
25. Fitzpatrick DJ, Lai CS, Parkyn RF, Walters D, Humeniuk V, Walsh DA. Time to Breast Cancer Relapse Predicted by Primary Tumor Characteristics, Not Lymph Node Involvement. *World J Surg*. 2014; 38(7): 1668-1675.
26. Wapnir IL, Tsai J, Aebi S. Locoregional Recurrence After Mastectomy. In: Kirby IB, Copeland EM, Klimberg VS, Gradishar WJ. *The Breast: Comprehensive Management of Benign and Malignant Diseases*. 5th edition. Philadelphia: Elsevier; 2018.
27. Brewster AM, Hortobagyi GN, Broglio KR, Kau SW, Santa-Maria CA, Arun B, et al. Residual Risk of Breast Cancer Recurrence 5 years after Adjuvant Therapy. *J Natl Cancer Inst*. 2008; 100(16): 1179-1183.
28. Freeman DH. *Applied categorical data analysis*. New York: Marcel Dekker Inc; 1987, citado en: Ortega CM, Cayuela DA. Regresión logística no condicionada y tamaño de muestra: una revisión bibliográfica. *Rev Esp Salud Pública* 2002; 76: 85-93.
29. Dorland's Pocket Medical Dictionary. 27th ed. Elsevier Saunders; 2004. 496 p.
30. NIH. Diccionario del cáncer. Disponible en <https://www.cancer.gov>
31. Gran Diccionario de la Lengua Española. Larousse Editorial, S.L.; 2016.

32. Dershaw DD. Nonpalpable, Needle-Localized Mammographic Abnormalities: Pathologic Correlation in 219 Patients. 1986; 4(1):1–4.
33. Kirby IB, Copeland EM, Klimberg VS, Gradishar WJ. The Breast: Comprehensive Management of Benign and Malignant Diseases. 5th edition. Philadelphia: Elsevier; 2018. <https://doi.org/10.1016/C2014-0-01946-6>.
34. O'Toole MT, editor. Mosby's Medical Dictionary. 9th ed. Elsevier; 2009.

ANEXOS

Anexo 1 INSTRUMENTO DE RECOLECCIÓN DE DATOS



INSTITUTO MEXICANO DEL SEGURO SOCIAL
UNIDAD DE EDUCACIÓN, INVESTIGACIÓN Y POLÍTICAS DE SALUD
COORDINACIÓN DE INVESTIGACIÓN EN SALUD
UMAE HGO 3 CMN LA RAZA

**CARCINOMAS INFILTRANTES NO PALPABLES DE MAMA: INCIDENCIA,
 FRECUENCIA DE RECURRENCIA Y FACTORES DE RIESGO ASOCIADOS.**

Folio				
Fecha				
Edad		Años:		18-35 años 35-50 años 50-74 años 75 o + años
Cáncer de mama en resultado de biopsia x arpón		Fecha:		In situ Infiltrante
Imagen mastográfica del cáncer				Nódulo Calcificaciones Distorsión de la arquitectura
Multicentricidad / Multifocalidad				Si No
Etapas patológicas de cáncer de mama				IA IB

				IIA IIB IIIA IIIB IIIC IV
Diámetro máximo del Tamaño tumoral				Diámetro máximo del tamaño tumoral en milímetros
Tipo Histológico				Ductal infiltrante Lobulillar infiltrante Otros
Permeación linfovascular				Ausente Presente
Grado histológico				Grado 1 Grado 2 Grado 3
Ganglios linfáticos con metástasis		No:		Ausente Presente
Subtipo molecular				Luminal Her 2 neu puro Triple negativo
Cirugía		Tipo:		Cirugía conservadora + BGC Cirugía conservadora + disección radical de axila Mastectomía

				simple + BGC Mastectomía radical modificada
Margen quirúrgico				Positivo <1mm 1-10mm >10mm
Quimioterapia		Tipo:		Presente Ausente
Tamoxifeno				Presente Ausente
Inhibidor de aromatasa		Tipo:		Presente Ausente
Radioterapia				Presente Ausente
Recurrencia		Fecha: Lugar:		Si No

Anexo 2



**INSTITUTO MEXICANO DEL SEGURO SOCIAL UNIDAD DE EDUCACIÓN,
INVESTIGACIÓN Y POLÍTICAS DE SALUD COORDINACIÓN DE
INVESTIGACIÓN EN SALUD**

CARTA DE CONSENTIMIENTO INFORMADO

NOMBRE DEL ESTUDIO: CARCINOMAS INFILTRANTES NO PALPABLES DE MAMA: INCIDENCIA, FRECUENCIA DE RECURRENCIA Y FACTORES DE RIESGO ASOCIADOS.

Ciudad de México a _____

NÚMERO DE REGISTRO DEL PROYECTO ANTE CLIS: _____

Por medio del presente, se está invitando a que participe en un estudio de investigación clínica que se realiza en esta Unidad Médica.

PROPÓSITO DEL ESTUDIO.

Este estudio tiene como propósito conocer el número de pacientes que fueron diagnosticados con cáncer de mama mediante el uso del arpón como al que usted se le colocó además de conocer en las consultas subsecuentes si volvieron a presentar nuevamente cáncer (recurrencia), esto con la finalidad de conocer los factores que influyen en que esto suceda y así poder modificar los que así sea posible con la finalidad de mejorar el pronóstico de dichas pacientes. Usted ha sido invitada a participar en este estudio por que cumple los requisitos motivo del estudio necesarios para el mismo. Al igual que a usted se va a invitar a otras 121 pacientes que hayan sido atendidas en la UMAE HGO 3 CMN La Raza “Dr Victor

Manuel Espinoza de los Reyes” del 1º de marzo de 2013 al 31 de mayo de 2017, a las que se les haya diagnosticado cáncer infiltrante de mama mediante un biopsia guiada por arpón.

PROCEDIMIENTO DEL ESTUDIO

Para llevar a cabo el estudio se tomará la siguiente información de los registros clínicos de su expediente: edad, antecedentes heredofamiliares de cáncer, sus hábitos de tabaquismo, fecha de biopsia guiada por arpón, así como que tipo de lesión presentó y todas sus características histopatológicas y cuál fue el tratamiento usado. Esta información será totalmente confidencial, esto es, será conservada de forma tal que usted no pueda ser identificada.

POSIBLES BENEFICIOS QUE RECIBIRÁ AL PARTICIPAR EN EL ESTUDIO

Usted no recibirá ninguna remuneración económica por participar en este estudio, y su participación no implicará ningún gasto extra para usted. Los resultados del presente estudio contribuirán a conocer los factores implicados en que la enfermedad progrese y/o se mantenga y nos permitirá establecer estrategias para modificarlos, los que así sea posible, y poder disminuir el riesgo de progresión de la enfermedad.

POSIBLES RIESGOS Y MOLESTIAS.

Dado que únicamente vamos a revisar expedientes y a que nos comprometemos a guardar de manera estricta la información no se prevé algún riesgo por su participación en el estudio. El investigador principal se ha comprometido a responder cualquier pregunta y aclarar cualquier duda que le planteé acerca de los procedimientos que se llevarán a cabo, los riesgos, beneficios o cualquier otro asunto relacionado con la investigación o con el tratamiento ,en caso de que el proyecto modificara o interfiriera con el tratamiento habitual.

PARTICIPACIÓN O RETIRO

Su decisión de participación en este estudio es completamente voluntaria. Si usted decide no participar, seguirá recibiendo la atención médica brindada por el IMSS a la que tiene derecho, se le ofrecerán los procedimientos establecidos dentro de los servicios de atención médica del IMSS. Es decir, que, si no desea participar en el estudio, su decisión no afectará su relación con el IMSS y su derecho a obtener los servicios de salud u otros servicios que el derechohabiente recibe del IMSS. Si en un principio desea participar y posteriormente cambia de opinión, usted puede abandonar el estudio en cualquier momento. El abandonar el estudio en el momento que usted quiera no modificará de ninguna manera los beneficios que usted tiene como derechohabiente del IMSS.

PRIVACIDAD Y CONFIDENCIALIDAD.

La información que nos proporcione que pudiera ser utilizada para identificarla (como su nombre y afiliación) será guardada de manera confidencial y por separado, al igual que los resultados de sus estudios clínicos, para garantizar su privacidad. Nadie más tendrá acceso a la información que usted nos proporcione durante su participación en este estudio, al menos que usted así lo desee. Cuando los resultados de este estudio sean publicados o presentados en conferencias, por ejemplo, no se dará información que pudiera revelar su identidad. Su identidad será protegida y ocultada. Para proteger su identidad le asignaremos un número de folio que utilizaremos para identificar sus datos, y usaremos ese número en lugar de su nombre en nuestras bases de datos.

PERSONAL DE CONTACTO PARA DUDAS Y ACLARACIONES SOBRE EL ESTUDIO.

En caso de dudas o aclaraciones sobre el estudio podrá dirigirse con alguien sobre este estudio de investigación puede comunicarse las 24 horas todos los días de la semana:

Nombre: Dr. José Luis López López. Área de adscripción Departamento de Ginecológica Oncológica UMAE HGO 3 “Dr. Víctor Manuel Espinosa de los de los Reyes Sánchez” Correo Electrónico: lopex_@hotmail.com Matrícula: 99358301 Domicilio Av. Vallejo s/n Esq. Antonio Valeriano, Col. La Raza, Azcapotzalco, Ciudad de México Área de especialidad Ginecología Oncológica.

Nombre: Dra. Adriana Esquivel Cervantes. Residente de tercer año de la especialidad de rama Ginecología Oncológica. Área de adscripción Departamento de Ginecológica Oncológica UMAE HGO 3 “Dr. Víctor Manuel Espinosa de los de los Reyes Sánchez” Correo Electrónico: dra.esquivel@outlook.com. Matrícula 98084417. Domicilio: Av. Vallejo s/n Esq. Antonio Valeriano, Col. La Raza, Azcapotzalco, Ciudad de México. Teléfono: 5579089904.

PERSONAL DE CONTACTO PARA DUDAS SOBRE SUS DERECHOS COMO PARTICIPANTE EN UN ESTUDIO DE INVESTIGACIÓN

En caso de dudas o aclaraciones sobre sus derechos como participante podrá dirigirse a: Comité de Ética en Investigación: Calzada Vallejo esquina Antonio Valeriano SN. Colonia La Raza Delegación Azcapotzalco, Ciudad de México. CP 02990. Teléfono (55) 5724 5900 extensión 23768, en horario de 07:00 a 13:30 horas o al correo electrónico: efreen.montano@imss.gob.mx

DECLARACIÓN DE CONSENTIMIENTO INFORMADO.

Se me ha explicado con claridad en qué consiste este estudio, además he leído (o alguien me ha leído) el contenido de este formato de consentimiento. Se me ha dado la oportunidad de hacer preguntas y todas mis preguntas han sido contestadas a mi satisfacción. Se me ha dado una copia de este formato. Al firmar este formato estoy de acuerdo en participar en la investigación que aquí se describe.

NOMBRE Y FIRMA DEL PACIENTE.

Se me ha explicado el estudio de investigación y me han contestado todas mis preguntas. Considero que comprendí la información descrita en este documento y libremente doy mi consentimiento para participar en este estudio de investigación.

Nombre del paciente

Firma

NOMBRE, FIRMA Y MATRÍCULA DEL ENCARGADO DE SOLICITAR EL CONSENTIMIENTO INFORMADO.

Le he explicado el estudio de investigación al participante y he contestado todas sus preguntas. Considero que comprendió la información descrita en este documento y libremente da su consentimiento a participar en este estudio de investigación.

Nombre, firma y matrícula del encargado de obtener el Consentimiento Informado

FIRMA DEL TESTIGO

Mi firma como testigo certifica que el/la participante firmó este formato de consentimiento informado en mi presencia, de manera voluntaria.

Testigo 1
Nombre, dirección, relación

Firma

FIRMA DEL TESTIGO.

Mi firma como testigo certifica que el/la participante firmó este formato de consentimiento informado en mi presencia, de manera voluntaria.

Testigo 2
Nombre, dirección, relación

Firma