



**UNIVERSIDAD NACIONAL AUTÓNOMA DE MÉXICO  
FACULTAD DE MEDICINA**

DIVISIÓN DE ESTUDIOS DE POSGRADO  
INSTITUTO MEXICANO DEL SEGURO SOCIAL  
UNIDAD MEDICA DE ALTA ESPECIALIDAD No. 4  
“LUIS CASTELAZO AYALA”

CORRELACIÓN ENTRE LOS FACTORES HISTOPATOLÓGICOS ASOCIADOS CON RECURRENCIA  
LOCORREGIONAL EN PACIENTES CON TRATAMIENTO CONSERVADOR DE CÁNCER DE  
MAMA

TESIS

PARA OBTENER EL GRADO DE ESPECIALISTA EN GINECOLOGÍA Y OBSTETRICIA  
PRESENTA:

DR. ALFREDO FIGUEROA ARAGÓN

ASESORES:

DR. JULIO CÉSAR GONZÁLEZ ALEMÁN  
UMAE HOSPITAL LUIS CASTELAZO AYALA  
DR. VICTOR ALBERTO OLGUÍN CRUCES  
UMAE HOSPITAL LUIS CASTELAZO AYALA

MÉXICO D.F. MAYO 2014



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.




---

**Dr. Oscar Martínez Rodríguez**  
Director General  
UMAE Hospital "Luis Castelazo Ayala"




---

**Dr. Juan Carlos Martínez Chéquer**  
Director de Educación e Investigación en Salud  
UMAE Hospital "Luis Castelazo Ayala"



---

**Dr. Julio César González Alemán**  
Médico Adscrito al Servicio de Oncología de Mama  
UMAE Hospital "Luis Castelazo Ayala"



---

**Dr. Víctor Alberto Olguín Cruces**  
Médico Adscrito al servicio de Patología  
UMAE Hospital "Luis Castelazo Ayala"

## ÍNDICE

RESUMEN	4
INTRODUCCIÓN	5
MATERIAL Y MÉTODOS	11
RESULTADOS	12
DISCUSIÓN	21
CONCLUSIONES	23
BIBLIOGRAFÍA	24
ANEXOS	31

**TÍTULO:** CORRELACIÓN ENTRE LOS FACTORES HISTOPATOLÓGICOS ASOCIADOS CON RECURRENCIA LOCORREGIONAL EN PACIENTES CON TRATAMIENTO CONSERVADOR DE CÁNCER DE MAMA

**RESUMEN:** Se ha comprobado la equivalencia de la mastectomía y el tratamiento conservador del cáncer de mama en etapa temprana en cuestiones de sobrevida, recurrencia y periodo libre de enfermedad. Diferenciándose en que los pacientes tratados con terapia conservadora de cáncer de mama (TCCM) están expuestos al riesgo de recidiva local (RL) y recurrencia en mama ipsilateral (RMI), siendo el control locorregional un factor de vital importancia. El conocer los factores de riesgo de recurrencia locorregional (RLR) en casos de cirugía conservadora de mama ayudaría a determinar de mejor manera las pacientes que son candidatas a este tipo de abordaje quirúrgico. Entre los factores que destacan se encuentran los factores patológicos, como el estado de los márgenes: es el factor mejor estudiado y más relacionado con recurrencia locorregional, con una tasa de 10 % y un 20 % cuando hay persistentemente márgenes positivos, definidos como células tumorales directamente en el borde del entintado de la pieza quirúrgica, en comparación con tasas del 2 % al 10 % con márgenes patológicos libres de tumor.

**OBJETIVOS:** Establecer la asociación entre las características histopatológicas y perfil inmunohistoquímico del cáncer de mama con la recurrencia locorregional en pacientes con tratamiento conservador.

**MATERIAL Y MÉTODOS:** Se realizó un estudio observacional, retrospectivo, transversal y descriptivo para determinar la correlación entre los factores histopatológicos asociados con recurrencia locorregional en los pacientes con tratamiento conservador de cáncer de mama en el Servicio de Anatomía Patológica del hospital de Ginecología y Obstetricia No. 4 "Luis Castelazo Ayala" Se revisarán los expedientes clínicos de todos los pacientes de en el servicio de patología, del hospital de Gineco-obstetricia número 4 "Luís Castelazo Ayala", durante el periodo de 2009 a 2013, se buscará el reporte histopatológico de estos pacientes seleccionando a los que tengan cuadrantectomías y a partir de estas se buscarán los datos histopatológicos y recurrencia.

**CONCLUSIONES:** La frecuencia de recurrencia por carcinoma de glándula mamaria es baja (5.4%) en nuestro hospital comparada con la literatura (12%), además de haber incluido recurrencia local y general.

No se encontró significancia estadística entre los dos más importantes parámetros para recurrencia como la distancia de los límites quirúrgicos ni la presencia de carcinoma in-situ.

En cuanto al tamaño tumoral y la recurrencia si se encontró significancia estadística con  $p < 0.001$ , es importante mencionar que se realizo cuadrantectomías en 61 pacientes con tumores que midieron entre 2 a 3 cm y 10 tumores que midieron entre 3 a 4 cm, encontrando en este grupo 3 pacientes que recurrieron.

## INTRODUCCIÓN

Numerosos ensayos clínicos han demostrado la equivalencia de la mastectomía y el tratamiento conservador del cáncer de mama en etapa temprana en cuestiones de supervivencia, recurrencia y periodo libre de enfermedad. Diferenciándose en que los pacientes tratados con terapia conservadora de cáncer de mama (TCCM) están expuestos al riesgo de recidiva local (RL) y recurrencia en mama ipsilateral (RMI), siendo el control locorregional un factor de vital importancia (1 – 10).

En el tratamiento conservador la lumpectomía y cuadrantectomía tienen el mismo porcentaje de recurrencia si se recibe radioterapia (13-15), siendo el periodo libre de enfermedad promedio de 5 a 7 años, máximo 10 años, asociándose la aparición de recurrencia en mama ipsilateral con un mayor porcentaje de metástasis. El porcentaje de Recurrencia Locorregional (RLR) es de alrededor de 12% después de la cirugía conservadora de la mama y radioterapia (1-42) los pacientes con RLR pueden sufrir consecuencias locales, tales como sangrado, ulceración, dolor y el edema del brazo (43). También pueden tener síntomas de la enfermedad metastásica ya que la RLR es un predictor independiente de metástasis a distancia posteriores. (9, 15, 44-52). Las tasas de supervivencia general a 5 años desde el momento de la recidiva son del 68% (19, 53) Aproximadamente el 10 % de las mujeres con RLR después de la cuadrantectomía tendrá metástasis a distancia simultáneas o antecedentes de las mismas.

El objetivo de la terapia de conservación del seno es lograr el máximo resultado estético sin perjudicar el control local y la supervivencia global. Cuando la cirugía conservadora de mama se realiza sin radioterapia las tasas de RL aumentan de 6-43% (14, 16). La radioterapia después de la cirugía conservadora de la mama reduce las tasas de Recurrencia en Mama Ipsilateral (RMI) en alrededor de 70%. El riesgo de RMI ajustada por año es de 1,5 a 2% por año y parece estabilizarse en torno a un 10-20% a los 10-15 años del seguimiento (44, 55). De estas recurrencias alrededor de 75 a 90% se producen en el área inmediata de la escisión primaria (60, 15), pero a medida que avanza el tiempo, la tendencia de las recurrencias de involucrar a otros cuadrantes aumenta lo que sugiere que una significativa proporción de estas recurrencias posteriores puede ser de un nuevo tumor primario (17).

El conocer los factores de riesgo de recurrencia locorregional (RLR) en casos de cirugía conservadora de mama ayudaría a determinar de mejor manera las pacientes que son candidatas a este tipo de abordaje quirúrgico. Entre los factores que destacan se encuentran los factores patológicos.

## Características patológicas

Estado de los márgenes: es el factor mejor estudiado y más relacionado con recurrencia locorregional, con una tasa de 10 % y un 20 % cuando hay persistentemente márgenes positivos, definidos como células tumorales directamente en el borde del entintado de la pieza quirúrgica, en comparación con tasas del 2 % al 10 % con márgenes patológicos libres de tumor. Sin embargo, las definiciones de un margen negativo y el correspondiente riesgo absoluto de una recidiva local tienen variación sustancial. En un intento de aclarar lo que constituye un margen patológico negativo, aceptable de TCCM, varios estudios informan de los resultados para el carcinoma invasivo basado en el tamaño del margen (18-22,36-43). La definición de márgenes cerrados como  $\leq 1\text{mm}$  o  $\leq 2\text{ mm}$  resultaron en tasas de recurrencia de 2% -11% y 6% - 33%, respectivamente. En paralelo estas tasas reportadas para el estado del margen negativo en los estudios que informaron 10 años de seguimiento, el riesgo de recidiva local en los pacientes con márgenes cerrados es aproximadamente el doble que para los márgenes negativos. Esto sugiere que con el tiempo los riesgos de RMI tendrán tasas reportadas para los márgenes focalmente positivos, aproximadamente de 6% -14% a los 5-8 años (3, 18-21, 28, 40, 44). En consecuencia, la escisión de repetición debe considerarse lograr un margen libre de tumor de  $\geq 2\text{ mm}$  antes de iniciar la radioterapia para las mujeres sometidas TCCM, particularmente en aquellos con factores de riesgo adicionales para la recidiva local como la presencia de un componente intraductal extenso.

El aumento en el riesgo de recurrencia local con bordes cerrados o positivos y el estado de los márgenes es aún más pronunciado cuando la adición de factores de riesgo se presenta como la radiación retardada, falta de terapia sistémica, o la edad joven. Los pacientes con márgenes cercanos o positivos tienen de 2-3 veces más riesgo de RMI si alguno de estos efectos adversos adicionales se asocia. El objetivo de lograr un margen negativo por lo tanto es aún más importante cuando tales factores de riesgo están presentes, ya que contribuyen negativamente con el riesgo global de recurrencia. Por último, el aumento de las dosis de radiación a la base del tumor no es capaz de superar la influencia adversa de un borde quirúrgico ampliamente positivo sobre el control local del tumor, haciendo hincapié en la importancia del estado de los márgenes en la predicción de las tasas de recidiva local (21, 45, 48). Un margen patológico final negativo es un factor crítico para lograr tasas óptimas de control local en TCCM

El aumento de las tasas de RMI después de la irradiación de toda la mama en las dosis de radiación estándar en aquellos con márgenes inicialmente cercanos o comprometidos está relacionado con la presencia de residual del tumor en la mama después de una tumorectomía por escisión.

El estado de los márgenes de la escisión inicial ha sido identificado como uno de los predictores más significativos de la enfermedad residual en la repetición de la escisión o ampliación de márgenes (43,50-54)

En las neoplasias invasoras e intraductal, la probabilidad de la búsqueda de la enfermedad residual después de la repetición de la escisión se redujo de 40 % - 60 % con márgenes patológicos positivos en la resección inicial a un 20% - 40 % con márgenes estrechos.

Otros factores clínicos y patológicos contribuyen a este aumento del riesgo con márgenes positivos o cercanos (39, 47, 50, 55)

Darvishian et al evaluaron 50 pacientes con márgenes positivos en la primera escisión y se encontró que 21 pacientes (42%) tenían tumor residual en la ampliación de márgenes (47) Más específicamente, 7 de 8 pacientes (88%) con el tamaño del tumor inicial > 2 cm y 13 de 14 pacientes (93%), con una amplia participación de margen lineal ( $\geq 1,0$  cm) tuvieron resultados positivos en la repetición de la escisión, lo que indica que un mayor tamaño del tumor y la extensión lineal de margen implican que se correlacione con una probabilidad aún mayor de tener enfermedad residual. Estos resultados corroboran el aumento de las tasas de recidiva local que se observan en pacientes con márgenes positivos extensos discutidos anteriormente.

Por otro lado la presencia de un componente intraductal (CID) aumentó la probabilidad de carcinoma residual en la repetición para la escisión estrecha y positiva (39). La probabilidad fue 2-3 veces mayor si un CID estaba presente en la muestra, alcanzando un 89 % - 100 % de probabilidad de tumor residual si los márgenes fueron positivos. Wazer et al abordarse la cuestión de la edad, ya que se refiere a la probabilidad de tumor residual (55), con edad  $\leq 45$  años no afectó la probabilidad de encontrar la enfermedad en repetir la escisión si los márgenes fueron inicialmente cercanos o negativo (23 % vs 40 %), pero sin hacer una diferencia si los márgenes fueron positivos, que van desde 60 % a 100 % para focalmente y márgenes ampliamente positivos. Los pacientes de edad  $\geq 45$  años con márgenes focálmente positivos tenían una probabilidad de 18 % de neoplasia residual. Estos resultados sugieren que los pacientes más jóvenes con márgenes focálmente positivos tienen un riesgo significativo de tener enfermedad residual que requiere la repetición de escisión para una óptima gestión, y que repita la escisión pueden ser de menor valor en los pacientes de edad avanzada con márgenes focálmente positivos. Por último, en un serie de 253 casos de carcinoma ductal in situ (CDIS), Neuschatz et al encontró también que el grado de afectación de los márgenes influido en la probabilidad de enfermedad residual, que van desde 30 % para los márgenes focálmente positivos a 85% para exténsamente positivo.



## Componente intraductal extenso

Múltiples estudios retrospectivos han sugerido un aumento del riesgo de recidiva local en los pacientes con un CIE, definida como composición intraductal del carcinoma mayor del 25% de la masa tumoral y que se extiende en los alrededores del parénquima mamario normal, o carcinoma intraductal predominante con áreas de micro invasión (56). Las tasas de recurrencia local después del TCCM varían del 2% al 9% para los tumores CIE - negativos y desde aproximadamente 10 % a 30 % para los tumores CIE - positivos. Se han desarrollado diversas hipótesis para explicar esta diferencia basándose en la evidencia de que los tumores CIE - positivos tienen más probabilidades de tener la enfermedad residual ubicado  $\leq 6$  cm del tumor primario y se asocia a menudo con márgenes quirúrgicos positivos y CDIS más extenso (11,21,23,24,30,40,56-63,64). Con base en estos hallazgos, el riesgo local de recurrencia para pacientes en los que está presente el CIE fue inicialmente considerado inaceptablemente alto para TCCM. Sin embargo, aún más estudios han demostrado que la presencia de un CIE no aumenta el riesgo de RMI en aquellos pacientes con márgenes negativos en contraste con los pacientes con márgenes cercanos o positivos (21, 23, 37, 39 - 41, 57) En los tumores CIE- positivos, los riesgos de recurrencia en la mayoría de las series van de 0 a 6% con márgenes negativos y del 21 % al 66 % con márgenes positivos o cercanos.

La presencia de CIE sugiere el potencial para la enfermedad residual y aumenta el riesgo de no ser capaz de lograr una resección adecuada. Teniendo en cuenta estos datos, la presencia de CIE actualmente no está considerada una contraindicación para el TCCM con un procedimiento quirúrgico apropiado y mucha atención a los márgenes.

## Carcinoma lobular in situ

El carcinoma lobular in situ (CLIS) es un factor de riesgo para la el desarrollo de cáncer de mama invasor (66). Sin embargo, la importancia de carcinoma lobulillar in situ en presencia de un invasor sincrónico está menos establecida (58, 67-70). Los estudios demuestran que no existe una correlación entre la presencia de carcinoma lobulillar in situ y la probabilidad de fracaso local con cáncer de mama invasor tratado con TCCM (58, 68 - 70).

Actualmente, el intervalo medio para desarrollar RMI es de 6.2 años con CLIS asociado en comparación con 4.6 años sin CLIS - lo que sugiere que las recurrencias asociadas con CLIS

puede ser nuevos tumores primarios en la mama ipsilateral en lugar de verdaderas recurrencias (67). Además, como el tamoxifeno ha disminuido el riesgo de RMI en ambas poblaciones de pacientes, la magnitud de la reducción fue mayor para las mujeres con CLIS (41% sin tamoxifeno vs 8% con tamoxifeno) que para los que no tienen CLIS (7% sin tamoxifeno vs 6% con tamoxifeno solo). Esta diferencia fue también destaca por la incidencia acumulada de cáncer de mama contralateral.

## Radioterapia

Ensayos aleatorios han proporcionado información sobre el papel de la radioterapia a toda la mama (RTM) después de la cirugía conservadora de la mama para el cáncer invasivo (1,13-15). Aunque estos ensayos han variado en los criterios de selección y extensión de la resección, cada uno de ellos ha demostrado que la escisión del tumor primario por sí sola es insuficiente tratamiento. Para el carcinoma invasivo, el porcentaje de fracaso local sólo con cirugía oscila entre el 14% y el 39% (1,13-15). La adición de radioterapia a toda la mama disminuye estas tasas de recurrencia del 4% - 14 %, (1,13 - 15), aproximadamente un tercio del riesgo observado sin RT.

El beneficio de RT a toda la mama después de la cirugía conservadora también ha sido verificado en CDIS. Las tasas de recidiva local después de cirugía y RT para el CDIS son aproximadamente uno medio los reportados con lumpectomía, que van de 20 % - 30 % con la cirugía sola a 10 % con RT con márgenes negativos.

En el estudio de Ontario , las tasas acumuladas de recurrencia local fueron 28,5 % para los pacientes con tumores  $\leq 1$  cm que no habían recibido RT , y 22 % para los pacientes  $> 50$  años de edad con tumores  $\leq 2$  cm.15 Dos estudios prospectivos reportan 10% -11% las tasas de recidiva local en los pacientes de edad avanzada que no había recibido RT y cuyos tumores tenían buena histología o fueron detectados por mamografía ; mientras que estudios retrospectivos encontraron tasas similares de recurrencia locorregional con o sin irradiación adyuvante después de TCCM en pacientes seleccionados  $\geq 60$  (71) o  $\geq 70$  años (72).

## Terapia sistémica

El uso de tamoxifeno en tumores  $\leq 1$  cm reduce las tasas de recurrencia de 9.3 % con RT sola al 2,8 % con RT y tamoxifeno (73). Además de reducir la RMI, el tamoxifeno reduce el riesgo de cáncer de mama contralateral. Un meta-análisis de todos los ensayos de tamoxifeno muestra que las mujeres con tumores ER-positivos obtienen un beneficio

significativo a partir de los 5 años de tamoxifeno al reducir las probabilidades de recurrencia y muerte, mientras que las mujeres con tumores ER-negativos no (74). El beneficio fue proporcional con el nivel de ER, con una reducción de los 43% en la recurrencia a los 5 años en los tumores ER-positivos frente a 60 % con ER fuertemente positivos. La reducción en la recurrencia local de los tumores ER- pobres fue del 6 % a los 5 años en tumores con componente intraductal se demostró una reducción en enfermedad invasiva (4,3 % a 2,1 %) y no invasiva (5,1 % a 3,9 %) en RMI. También hubo una reducción significativa en el desarrollo de los cánceres de mama contralateral.

Las tasas de recidiva local con quimioterapia desde 2 % -7 % cuando se utilizó antraciclina en comparación con 10 % -15 % sin quimioterapia . El uso de la quimioterapia sistémica ha reducido el riesgo de recurrencia en aproximadamente un 70 % -80 % (18). El uso de la quimioterapia también se ha asociado con una mayor reducción en la recurrencia local en pacientes con márgenes cerrados o positivos (39). El papel de la quimioterapia en las mujeres posmenopáusicas tratadas con tamoxifeno es menos claro, con una reducción no significativa en la recidiva local a 5 años de 6 % con tamoxifeno solo a 4 % con tamoxifeno y quimioterapia.

En asociación de quimioterapia y radioterapia, cuando esta última se retrasó 4-6 meses , se presenta un aumento de la tasa de recidiva local a 5 años del 6 % en los pacientes tratados dentro de las 8 semanas después de la tumorectomía a 9 % cuando RT fue entregado entre 9 y 16 semanas después de la cirugía.

## **MATERIAL Y MÉTODOS.**

Se realizó un estudio observacional, retrospectivo, transversal y descriptivo para determinar la correlación entre los factores histopatológicos asociados con recurrencia locorregional en los pacientes con tratamiento conservador de cáncer de mama en el Servicio de Anatomía Patológica del hospital de Ginecología y Obstetricia No. 4 “Luis Castelazo Ayala” Se revisarán los expedientes clínicos de todos los pacientes de en el servicio de patología, del hospital de Gineco-obstetricia número 4 “Luís Castelazo Ayala”, durante el periodo de 2009 a 2013, se buscará el reporte histopatológico de estos pacientes seleccionando a los que tengan cuadrantectomías y a partir de estas se buscarán los datos histopatológicos y recurrencia.

Se recabarán los siguientes datos: nombre del paciente, número de afiliación, edad, número de estudio histopatológico, fecha de la toma, edad, diagnóstico de carcinoma mamario en cuadrantectomías, tipo histológico, tamaño tumoral, carcinoma in-situ asociado, medidas de los bordes quirúrgicos, invasión vascular, metástasis ganglionares, perfil inmunofenotípico, recurrencias.

## **ANÁLISIS ESTADÍSTICO**

Se hará un análisis comparativo de las variables cualitativas a través de proporciones mediante tablas de 2 x 2, además de prueba de chi-cuadrada para determinar significancia estadística (p 0.05)

## **PROTOCOLO:R-2014-3606-9**

## RESULTADOS

Se analizaron 167 casos de cuadrantectomías durante el periodo del 2009 a 2013 en el Hospital de Ginecología y Obstetricia No. 4 "Luis Castelazo Ayala", los datos se obtuvieron del archivo del Servicio de Anatomía Patológica de dicho Hospital.

De los 167 pacientes analizados se encontraron 9 pacientes con recurrencia y 158 pacientes sin recurrencia. Ver tabla 1.

### RECURRENCIA

	Frecuencia	Porcentaje	Porcentaje válido	Porcentaje acumulado
Válidos AUSENTE	158	94.6	94.6	94.6
RESENTE	9	5.4	5.4	100.0
Total	167	100.0	100.0	

Tabla 1. Frecuencia y porcentaje de pacientes con recurrencia

Los sitios más frecuentes de recurrencia fueron axila y recurrencia locorregional siendo 3 en cada caso. Ver tabla 2.

### SITIORECURRENCIA

	Frecuencia	Porcentaje	Porcentaje válido	Porcentaje acumulado
Válidos	158	94.6	94.6	94.6
axila	3	1.8	1.8	96.4
local	3	1.8	1.8	98.2
pulmon	1	0.6	0.6	98.8
snp	1	0.6	0.6	99.4
supraclavicular				

Tabla 2. Sitios de recurrencia

La edad media de todas las pacientes en que se realizó cuadrantectomías fue de 59 años con mediana de 59 años y desviación estándar de 11.96.

El grupo de edad más frecuente de las pacientes con cuadrantectomías fue entre 55 a 59 años con un promedio de 22%. Ver tabla 3 y figura 1.

EDAD (agrupado)

	Frecuencia	Porcentaje	Porcentaje válido	Porcentaje acumulado
Válidos < 35	1	6	6	6
35 - 39	5	3 0	3 0	3 6
40 - 44	15	9 0	0	12 6
45 - 49	16	9 6	6	22 2
50 - 54	17	10 2	10 2	32 3
55 - 59	37	22 2	22 2	54 5
60 - 64	26	15 6	15 6	70 1
65 - 69	18	10 8	10 8	80 8
70+	32	19 2	19 2	100 0
Total	167	100 0	100 0	

Tabla 3. Grupos de edad en cuadrantectomías.

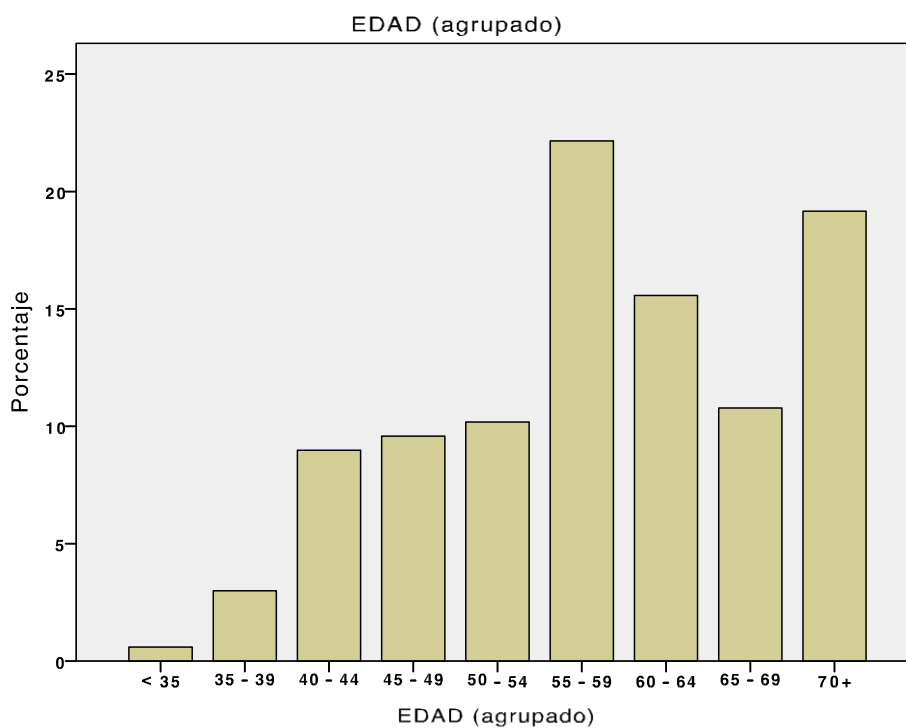


Figura 1. Grafica con porcentaje de los grupos de edad.

Por lo referente al tipo histológico 115 casos (68.9%) correspondió a carcinoma ductal seguido de 25 casos de carcinoma lobulillar y 21 casos de carcinoma mixto. Ver tabla 4.

			Porcentaje válido	Porcentaje acumulado
		6	6	6
		68 9	68 9	69 5
		15 0	15 0	84 4
<b>metaplasicc</b>				0
				97
			1	98
			100 0	100 0

Tabla 4. Tipo histológicos de carcinoma mamario.

El grado histológico basado en el Sistema de Bloom-Richardson modificado de Nottingham más frecuente fue el 2 observado en el 56.9% de los casos el cual incluye todos los casos de cáncer de mama independientemente del tipo histológico,. Seguido del grado 3 con 47 casos y por último el grado 1 o bien diferenciado con 25 casos. Ver tabla 5.

#### GRADOHISTOLOGICO

	Frecuencia	Porcentaje	Porcentaje válido	Porcentaje acumulado
<b>Válidos 1</b>	25	15 0	15 0	15 0
2	95	56 9	56 9	71 9
3	47	28 1	28 1	100 0
<b>Total</b>	167	100 0	100 0	

Tabla 5. Grado histológico de carcinoma mamario. Grado 1 (bien diferenciado), grado 2 (moderadamente diferenciado), grado 3 (poco diferenciado).

El tamaño del tumor vario de 2 mm a 40 mm, observando 71 casos (42.5%) que median de 11 a 20 mm, 61 casos (36.5%) con medidas de 21 a 30 mm y 21 casos de 6 a 10 mm. Ver tabla 6.

**TAMAÑO TUMOR (agrupado)**

		<b>Frecuencia</b>	<b>Porcentaje</b>	<b>Porcentaje válido</b>	<b>Porcentaje acumulado</b>
<b>Válidos</b>	<b>&lt;= 5</b>	4	2.4	2.4	2.4
	<b>6 - 10</b>	21	12.6	12.6	15.0
	<b>11 - 20</b>	71	42.5	42.5	57.5
	<b>21 - 30</b>	61	36.5	36.5	94.0
	<b>31 - 40</b>	10	6.0	6.0	100.0
	<b>Total</b>	<b>167</b>	<b>100.0</b>	<b>100.0</b>	

Tabla 6. Tamaño tumoral.

Se observó carcinoma in-situ asociado al carcinoma invasor en el 40.1% de todos los casos, no especificando subtipo histológico (ductal o lobular) ni gradificación de este. Ver tabla 7.

**CARCINOMA IN SITU**

		<b>Frecuencia</b>	<b>Porcentaje</b>	<b>Porcentaje válido</b>	<b>Porcentaje acumulado</b>
<b>Válidos</b>	<b>Ausente</b>	100	59.9	59.9	59.9
	<b>Presente</b>	67	40.1	40.1	100.0
	<b>Total</b>	<b>167</b>	<b>100.0</b>	<b>100.0</b>	

Tabla 7: Carcinoma in-situ asociado.

La invasión vascular estuvo presente en el 52.1% de los casos y ausente en el 47.9% de los casos. Ver tabla 8.

**INVASION VASCULAR**

		<b>Frecuencia</b>	<b>Porcentaje</b>	<b>Porcentaje válido</b>	<b>Porcentaje acumulado</b>
<b>Válidos</b>	<b>Ausente</b>	80	47.9	47.9	47.9
	<b>Presente</b>	87	52.1	52.1	100.0
	<b>Total</b>	<b>167</b>	<b>100.0</b>	<b>100.0</b>	

Tabla 8. Invasión vascular.

La necrosis tumoral se presentó en 22 casos, dicho dato no es real ya que la mayoría de los patólogos no consignan este dato. Ver tabla 9.



### NECROSIS

		Frecuenci	orcentaje	Porcentaje válido	Porcentaje acumulado
Válidos	AUSENTE	145	86.8	86.8	86.8
	RESENTE	22	13.2	13.2	100.0
	Total	167	100.0	100.0	

Tabla 9. Necrosis tumoral.

En cuanto a los límites quirúrgicos el 50.3% de los casos presentaban límites quirúrgicos de 4 a 10 mm seguidos por 46 casos (27.5%) de los casos que presentaban límites entre 11 a 20mm. Siendo el límite quirúrgico profundo el más cercano con 95 casos. Ver tabla 10.

### LÍMITES (agrupado)

		Frecuencia	orcentaje	Porcentaje válido	Porcentaje acumulado
Válidos	<= 0	5	3.0	3.0	3.0
	1 - 3	29	17.4	17.4	20.4
	4 - 10	84	50.3	50.3	70.7
	11 - 20	46	27.5	27.5	98.2
	21 - 30	2	1.2	1.2	99.4
	31 - 40	1	0.6	0.6	100.0
	Total	167	100.0	100.0	

Tabla 10. Límites quirúrgicos en milímetros.

El número de ganglios con metástasis varió de 1 a 17, no observado metástasis en 104 pacientes que correspondió al 62.3% y con un ganglio metastático en 27 pacientes. Ver tabla 11.

**GANGLIOS**

	<b>Frecuenci</b>	<b>orcentaje</b>	<b>Porcentaje válido</b>	<b>Porcentaje acumulado</b>
<b>Válidos</b> 0	104	62.3	62.3	62.3
1	27	16.2	16.2	78.4
2	13	7.8	7.8	86.2
3	2	1.2	1.2	87.4
4	5	3.0	3.0	90.4
5	2	1.2	1.2	91.6
6	4	2.4	2.4	94.0
9	3	1.8	1.8	95.8
11	1	0.6	0.6	96.4
13	1	0.6	0.6	97.0
15	2	1.2	1.2	98.2
16	2	1.2	1.2	99.4
17	1	0.6	0.6	100.0
<b>Tot I</b>	<b>167</b>	<b>100.0</b>	<b>100.0</b>	

Tabla 11. Ganglios axilares.

Los carcinomas fueron agrupados según la clasificación molecular en Luminal A (Receptores de estrógenos y/o progesterona positivos y HER2/neu negativo), Luminal B (Receptores de estrógenos y/o progesterona positivos y HER2/neu positivo), Tipo HER2 (Receptores de estrógenos y/o progesterona negativo y HER2/neu Positivo) y triple negativo (Receptores de estrógenos y/o progesterona negativo y HER2/neu Negativo).

La mayoría de los casos correspondieron al grupo luminal A con 111 casos (66.5%) seguidos de 22 casos triple negativos y 18 casos HER2. Ver tabla 12.

**CLASIFMOLECULAR**

	<b>Frecuenci</b>	<b>orcentaje</b>	<b>Forcentaje válido</b>	<b>Forcentaje acumulado</b>
<b>Válidos</b> HER2/NEU	18	10.8	10.8	10.8
LUMINAL A	111	66.5	66.5	77.2
LUMINAL B	16	9.6	9.6	86.8
TRI LE NEGATIVO	22	13.2	13.2	100.0
<b>Total</b>	<b>167</b>	<b>100.0</b>	<b>100.0</b>	

Tabla 12. Inmunofenotipo de carcinomas en base a clasificación molecular.

Se realizaron tablas de contingencia para ver significancia estadística para la recurrencia observando p menos de .05 en tamaño tumoral. Ver tabla 13.

## RECURRENCIA \* TAMAÑO TUMOR (agrupado)

Tabla de contingencia

Recuento		T M ÑOTUMOR (agru ado)						Total
		<= 5	6 10	11 20	21 30	31 40		
RECURRENCIA	AUSENTE	4	18	70	59	7	158	
	RESENTE	0	3	1	2	3	9	
<b>Total</b>		4	21	71	61	10	167	

Pruebas de chi-cuadrado

	Valor	gl	Sig. asIntótica ...
Chi-cuadrado de Pearson	18,106 <sup>a</sup>	4	,001
Razón de verosimilitudes	12,522	4	,014
Asociación lineal por lineal	,773	1	,379
<b>N de casos válidos</b>	<b>167</b>		

a. 6 casillas (60,0%) tienen una frecuencia esperada inferior a 5. La frecuencia mínima esperada es ,22.  
Tabla 13. Tabla de contingencia entre recurrencia y tamaño tumoral.

Así también se encontró significancia estadística en los casos de recurrencia con el inmunofenotipo del carcinoma mamario, observando 4 de 18 casos triple negativos. Ver tabla 14.

## RECURRENCIA - CLASIFICACIÓN MOLECULAR

Tabla de contingencia

Recuento		CLASIFMOLECUL R				Total
		HER2/NEU	LUMIN L A	LUMINAL B	TRIPLE NEGATIVO	
RECURRENCIA	USENTE	16	110	14	18	158
	RESENTE	2	1	2	4	9
<b>Total</b>		<b>18</b>	<b>111</b>	<b>16</b>	<b>22</b>	<b>167</b>

Pruebas de chi-cuadrado

	Valor	gl	Sig. asintótica ...
Chi-cuadrado de Pearson	14,189 <sup>a</sup>	3	,003
Razón de verosimilitudes	13,193	3	,004
<b>N de casos válidos</b>	<b>167</b>		

a. 3 casillas (37,5%) tienen una frecuencia esperada inferior a 5. La frecuencia mínima esperada es ,86.

Tabla 14. Tabla de contingencia entre recurrencia y clasificación molecular.

Por último se observó significancia entre los pacientes con recurrencia y el sitio de recurrencia. Ver tabla 15.

## RECURRENCIA \* SITIORECURRENCIA

Tabla de contingencia

Recuento

		SITIORECURRENCIA						Total
			axlla	local	pulmon	snp	supraclavicular	
RECURRENCIA	AUSENTE	158	0	0	0	0	0	158
	RESENTE	0	3	3	1	1	1	9
<b>Total</b>		<b>158</b>	<b>3</b>	<b>3</b>	<b>1</b>	<b>1</b>	<b>1</b>	<b>167</b>

Pruebas de chi-cuadrado

	Valor	gl	Sig. asintótica ...
Chi-cuadrado de Pearson	167,000 <sup>a</sup>	5	,000
Razón de verosimilitudes	70,080	5	,000
<b>N de casos válidos</b>	<b>167</b>		

a. 10 casillas (83,3%) tienen una frecuencia esperada Inferior a 5. La frecuencia mínima esperada es ,05.

Tabla 15. Tabla de contingencia entre la recurrencia y el sitio de la recurrencia.

No se encontró significancia estadística ni con la presencia de carcinoma in-situ, ni límites quirúrgicos así como tipo histológico, grado histológico, multifocalidad, invasión linfoscavular, necrosis ni ganglios metastásicos.

## DISCUSION

En el tratamiento conservador la lumpectomía y cuadrantectomía tienen el mismo porcentaje de recurrencia si se recibe radioterapia (13-15), siendo el periodo libre de enfermedad promedio de 5 a 7 años, máximo 10 años, asociándose la aparición de recurrencia en mama ipsilateral con un mayor porcentaje de metástasis. El porcentaje de Recurrencia Locorregional (RLR) es de alrededor de 12% después de la cirugía conservadora de la mama y radioterapia (1-42). En nuestros casos se analizaron solamente casos desde 2009 a 2013 o sea con 5 años a meses de periodo libre de enfermedad, observando un 5.4 % de recurrencia probablemente debido al poco tiempo de seguimiento, indistintamente de haberse realizado cirugía conservadora o radical.

Los pacientes con Recurrencia Locorregional pueden sufrir consecuencias locales, tales como sangrado, ulceración, dolor y el edema del brazo (43). También pueden tener síntomas de la enfermedad metastásica ya que la RLR es un predictor independiente de metástasis a distancia posteriores. (9, 15, 44-52). En nuestros casos solo se observó tres casos con recurrencia local los cuales correspondieron al 1.8% de los pacientes estudiados.

El estado de los márgenes es el factor mejor estudiado y más relacionado con recurrencia locorregional, con una tasa de 10 % y un 20 % cuando hay persistentemente márgenes positivos, definidos como células tumorales directamente en el borde del entintado de la pieza quirúrgica, en comparación con tasas del 2 % al 10 % con márgenes patológicos libres de tumor (18-22,36-43). En nuestros casos en cuanto a los límites quirúrgicos el 50.3% de los casos presentaban límites quirúrgicos de 4 a 10 mm seguidos por 46 casos (27.5%) de los casos que presentaban límites entre 11 a 20mm. Siendo el límite quirúrgico profundo el más cercano con 95 casos. No observado significancia estadística entre la recurrencia y límites quirúrgicos con una p. 0.677.

Darvishian y colaboradores evaluaron 50 pacientes con márgenes positivos en la primera escisión y se encontró que 21 pacientes (42%) tenían tumor residual en la ampliación de márgenes (47) Más específicamente, 7 de 8 pacientes (88%) con el tamaño del tumor inicial > 2 cm y 13 de 14 pacientes (93%), con una amplia participación de margen lineal ( $\geq 1,0$  cm) tuvieron resultados positivos en la repetición de la escisión, lo que indica que un mayor tamaño del tumor y la extensión lineal de margen implican que se correlacione con una probabilidad aún mayor de tener enfermedad residual. En los casos analizados por nosotros observamos 5 pacientes con borde positivo que posteriormente fue ampliado, 17 pacientes (19.4%) con bordes de 1 a 3 mm, siendo el profundo el más frecuente en estos casos y 84 pacientes que correspondieron a 50.3% de los casos con bordes entre 4 a 10 mm. Cuando se realizó chi cuadrada para ver significancia estadística entre los bordes y el tamaño tumoral nos dio una p de 0.001. ver tabla 13. Se observan 3 pacientes con

recurrencia y tamaño tumoral de 6 a 10 mm y 3 pacientes con tamaño tumoral entre 31 a 40 mm.

Múltiples estudios retrospectivos han sugerido un aumento del riesgo de recidiva local en los pacientes con un CIE, definida como composición intraductal del carcinoma mayor del 25% de la masa tumoral y que se extiende en los alrededores del parénquima mamario normal, o carcinoma intraductal predominante con áreas de micro invasión (56). Las tasas de recurrencia local después del TCCM varían del 2% al 9% para los tumores CIE - negativos y desde aproximadamente 10 % a 30 % para los tumores CIE - positivos. En los casos de nuestro hospital se encontró carcinoma in-situ asociado en 67 pacientes (40.1%). No existiendo significancia estadística entre el carcinoma in-situ y la recurrencia.

El uso de tamoxifeno en tumores  $\leq 1$  cm reduce las tasas de recurrencia de 9.3 % con RT sola al 2,8 % con RT y tamoxifeno (73). Además de reducir la RMI, el tamoxifeno reduce el riesgo de cáncer de mama contralateral. Un meta-análisis de todos los ensayos de tamoxifeno muestra que las mujeres con tumores ER-positivos obtienen un beneficio significativo a partir de los 5 años de tamoxifeno al reducir las probabilidades de recurrencia y muerte, mientras que las mujeres con tumores ER-negativos no (74). El beneficio fue proporcional con el nivel de ER, con una reducción de los 43% en la recurrencia a los 5 años en los tumores ER-positivos frente a 60 % con ER fuertemente positivos. En nuestro casos se realizó una reclasificación de los tumores de acuerdo a la clasificación molecular del cáncer de mama observado que 4 de ellos eran triple negativos o sea no expresaban marcadores inmunohistoquímicos para receptores de estrógenos, receptores de progesterona ni HER2/neu.

## CONCLUSIONES

La frecuencia de recurrencia por carcinoma de glándula mamaria es baja (5.4%) en nuestro hospital comparada con la literatura (12%), además de haber incluido recurrencia local y general.

No se encontró significancia estadística entre los dos más importantes parámetros para recurrencia como la distancia de los límites quirúrgicos ni la presencia de carcinoma in-situ.

En cuanto al tamaño tumoral y la recurrencia si se encontró significancia estadística con  $p < 0.001$ , es importante mencionar que se realizó cuadrantectomías en 61 pacientes con tumores que midieron entre 2 a 3 cm y 10 tumores que midieron entre 3 a 4 cm, encontrando en este grupo 3 pacientes que recurrieron.

Por lo referente al perfil inmunofenotípico basado en la clasificación molecular se observó que 4 de los tumores presentaban marcadores negativos o sea no sobreexpresaron receptores de estrógenos, receptores de progesterona ni HER2/neu.

En general es un trabajo que no aporta mayores datos al Hospital ni a la investigación ya que el tiempo de seguimiento de los pacientes fue muy corto debido a no contar con adecuado archivo de patología, además de tampoco contar con los datos de los pacientes con recurrencia ya que estos son canalizados al Hospital de Oncología de Centro Médico Nacional Siglo XXI.



## BIBLIOGRAFÍA

1. Fisher B, Anderson S, Bryant J, et al. Twenty-year follow-up of a randomized trial comparing total mastectomy, lumpectomy, and lumpectomy plus irradiation for the treatment of invasive breast cancer. *N Engl J Med* 2002; 347:1233-1241.
2. Veronesi U, Cascinelli N, Mariani L, et al. Twenty-year follow-up of a randomized study comparing breast-conserving surgery with radical mastectomy for early breast cancer. *N Engl J Med* 2002; 347:1227-1232
3. van Dongen JA, Voogd AC, Fentiman IS, et al. Long-term results of a randomized trial comparing breast-conserving therapy with mastectomy: European Organization for Research and Treatment of Cancer 10801 trial. *J Natl Cancer Inst* 2000; 92:1143-1150.
4. Arriagada R, Le MG, Rochard F, et al. Conservative treatment versus mastectomy in early breast cancer: patterns of failure with 15 years of follow-up data. Institut Gustave-Roussy Breast Cancer Group. *J Clin Oncol* 1996; 14:1558-1564.
5. Jacobson JA, Danforth DN, Cowan KH, et al. Ten-year results of a comparison of conservation with mastectomy in the treatment of stage I and II breast cancer. *N Engl J Med* 1995; 332:907-911.
6. Blichert-Toft M, Rose C, Andersen JA, et al. Danish randomized trial comparing breast conservation therapy with mastectomy: six years of life-table analysis. Danish Breast Cancer Cooperative Group. *J Natl Cancer Inst Monogr* 1992; 11:19-25.
7. Kemperman H, Borger J, Hart A, et al. Prognostic factors for survival after breast conserving therapy for stage I and II breast cancer. The role of local recurrence. *Eur J Cancer* 1995; 31A:690-698.
8. Veronesi U, Marubini E, Del Vecchio M, et al. Local recurrences and distant metastases after conservative breast cancer treatments: partly independent events. *J Natl Cancer Inst* 1995; 87:19-27.
9. Fisher B, Anderson S, Fisher ER, et al. Significance of ipsilateral breast tumour recurrence after lumpectomy. *Lancet* 1991; 338:327-331. 10. Fortin A, Larochelle M, Laverdiere J, et al. Local failure is responsible for the decrease in survival for patients with breast cancer treated with conservative surgery and postoperative radiotherapy. *J Clin Oncol* 1999; 17:101-109.
11. Vicini FA, Recht A, Abner A, et al. Recurrence in the breast following conservative surgery and radiation therapy for early-stage breast cancer. *J Natl Cancer Inst Monogr* 1992; 11:33-39.

12. Smith TE, Lee D, Turner BC, et al. True recurrence vs. new primary ipsilateral breast tumor relapse: an analysis of clinical and pathologic differences and their implications in natural history, prognoses, and therapeutic management. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 2000; 48:1281-1289.
13. Veronesi U, Marubini E, Mariani L, et al. Radiotherapy after breast-conserving surgery in small breast carcinoma: long-term results of a randomized trial. *Ann Oncol* 2001; 12:997-1003.
14. Liljegren G, Holmberg L, Bergh J, et al. 10-Year results after sector resection with or without postoperative radiotherapy for stage I breast cancer: a randomized trial. *J Clin Oncol* 1999; 17:2326- 2333.
15. Clark RM, Whelan T, Levine M, et al. Randomized clinical trial of breast irradiation following lumpectomy and axillary dissection for node-negative breast cancer: an update. Ontario Clinical Oncology Group. *J Natl Cancer Inst* 1996; 88:1659-1664.
16. Clarke DH, Le MG, Sarrazin D, et al. Analysis of local-regional relapses in patients with early breast cancers treated by excision and radiotherapy: experience of the Institut Gustave-Roussy. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 1985; 11:137-145.
17. Borger J, Kemperman H, Hart A, et al. Risk factors in breast-conservation therapy. *J Clin Oncol* 1994; 12:653-660.
18. Park CC, Mitsumori M, Nixon A, et al. Outcome at 8 years after breast-conserving surgery and radiation therapy for invasive breast cancer: influence of margin status and systemic therapy on local recurrence. *J Clin Oncol* 2000; 18:1668-1675.
19. DiBiase SJ, Komarnicky LT, Schwartz GF, et al. The number of positive margins influences the outcome of women treated with breast preservation for early stage breast carcinoma. *Cancer* 1998; 82:2212-2220.
20. Peterson ME, Schultz DJ, Reynolds C, et al. Outcomes in breast cancer patients relative to margin status after treatment with breast-conserving surgery and radiation therapy: the University of Pennsylvania experience. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 1999; 43:1029-1035.
21. Gage I, Schnitt SJ, Nixon AJ, et al. Pathologic margin involvement and the risk of recurrence in patients treated with breast-conserving therapy. *Cancer* 1996; 78:1921-1928.

22. Wazer DE, Schmidt-Ullrich RK, Ruthazer R, et al. Factors determining outcome for breast-conserving irradiation with margin-directed dose escalation to the tumor bed. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 1998; 40:851-858.
23. Burke MF, Allison R, Tripcony L. Conservative therapy of breast cancer in Queensland. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 1995; 31:295-303.
24. Leborgne F, Leborgne JH, Ortega B, et al. Breast conservation treatment of early stage breast cancer: patterns of failure. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 1995; 31:765-775.
25. Hartsell WF, Recine DC, Griem KL, et al. Delaying the initiation of intact breast irradiation for patients with lymph node positive breast cancer increases the risk of local recurrence. *Cancer* 1995; 76:2497-2503.
26. Pierce LJ, Strawderman MH, Douglas KR, et al. Conservative surgery and radiotherapy for early-stage breast cancer using a lung density correction: the University of Michigan experience. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 1997; 39:921-928.
27. Heimann R, Powers C, Halpem HJ, et al. Breast preservation in stage I and II carcinoma of the breast. The University of Chicago experience. *Cancer* 1996; 78:1722-1730.
28. Cowen D, Houvenaeghel G, Bardou V, et al. Local and distant failures after limited surgery with positive margins and radiotherapy for node-negative breast cancer. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 2000; 47:305-312.
29. Slotman BJ, Meyer OW, Njo KH, et al. Importance of timing of radiotherapy in breast conserving treatment for early stage breast cancer. *Radiother Oncol* 1994; 30:206-212.
30. Bartelink H, Borger JH, van Dongen JA, et al. The impact of tumor size and histology on local control after breast-conserving therapy. *Radiother Oncol* 1988; 11:297-303.
31. Veronesi U, Salvadori B, Luini A, et al. Breast conservation is a safe method in patients with small cancer of the breast. Long-term results of three randomised trials on 1,973 patients. *Eur J Cancer* 1995; 31A:1574-1579.
32. van Dongen JA, Bartelink H, Fentiman IS, et al. Factors influencing local relapse and survival and results of salvage treatment after breast-conserving therapy in operable breast cancer: EORTC trial 10801, breast conservation compared with mastectomy in TNM stage I and II breast cancer. *Eur J Cancer* 1992; 28A:801-805.
33. Dewar JA, Arriagada R, Benhamou S, et al. Local relapse and contralateral tumor rates in patients with breast cancer treated with conservative surgery and radiotherapy (Institut Gustave Roussy 1970-1982). IGR Breast Cancer Group. *Cancer* 1995; 76:2260-2265.

34. Mansfield CM, Komarnicky LT, Schwartz GF, et al. Ten-year results in 1070 patients with stages I and II breast cancer treated by conservative surgery and radiation therapy. *Cancer* 1995; 75:2328- 2336.
35. Kini VR, White JR, Horwitz EM, et al. Long term results with breast-conserving therapy for patients with early stage breast carcinoma in a community hospital setting. *Cancer* 1998; 82:127-133.
36. Smitt MC, Nowels KW, Zdeblick MJ, et al. The importance of the lumpectomy surgical margin status in long-term results of breast conservation. *Cancer* 1995; 76:259-267.
37. Freedman G, Fowble B, Hanlon A, et al. Patients with early stage invasive cancer with close or positive margins treated with conservative surgery and radiation have an increased risk of breast recurrence that is delayed by adjuvant systemic therapy. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 1999; 44:1005-1015.
38. Recht A, Come SE, Henderson IC, et al. The sequencing of chemotherapy and radiation therapy after conservative surgery for early-stage breast cancer. *N Engl J Med* 1996; 334:1356-1361.
39. Smitt MC, Nowels K, Carlson RW, et al. Predictors of reexcision findings and recurrence after breast conservation. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 2003; 57:979-985.
40. Schnitt SJ, Abner A, Gelman R, et al. The relationship between microscopic margins of resection and the risk of local recurrence in patients with breast cancer treated with breast-conserving surgery and radiation therapy. *Cancer* 1994; 74:1746-1751.
41. Solin LJ, Fowble BL, Schultz DJ, et al. The significance of the pathology margins of the tumor excision on the outcome of patients treated with definitive irradiation for early stage breast cancer. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 1991; 21:279-287.
42. Touboul E, Buffat L, Belkacemi Y, et al. Local recurrences and distant metastases after breast-conserving surgery and radiation therapy for early breast cancer. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 1999; 43:25-38.
43. Pittinger TP, Maronian NC, Poulter CA, et al. Importance of margin status in outcome of breast-conserving surgery for carcinoma. *Surgery* 1994; 116:605-608.
44. Wazer DE, Jabro G, Ruthazer R, et al. Extent of margin positivity as a predictor for local recurrence after breast conserving irradiation. *Radiat Oncol Invest* 1999; 7:111-117.
45. Neuschatz AC, DiPetrillo T, Safaii H, et al. Long-term follow-up of a prospective policy of margin-directed radiation dose escalation in breast-conserving therapy. *Cancer* 2003; 97:30-39.

46. Wazer DE, Morr J, Erban JK, et al. The effects of postradiation treatment with tamoxifen on local control and cosmetic outcome in the conservatively treated breast. *Cancer* 1997; 80:732-740.
47. Darvishian F, Hajdu SI, DeRisi DC. Significance of linear extent of breast carcinoma at surgical margin. *Ann Surg Oncol* 2003; 10:48-51. 48. DiBiase SJ, Komarnicky LT, Heron DE, et al. Influence of radiation dose on positive surgical margins in women undergoing breast conservation therapy. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 2002; 53:680-686.
49. Bartelink H, Horiot JC, Poortmans P, et al. Recurrence rates after treatment of breast cancer with standard radiotherapy with or without additional radiation. *N Engl J Med* 2001; 345:1378-1387.
50. Neuschatz AC, DiPetrillo T, Steinhoff M, et al. The value of breast lumpectomy margin assessment as a predictor of residual tumor burden in ductal carcinoma in situ of the breast. *Cancer* 2002; 94:1917-1924.
51. Rubin P, O'Hanlon D, Browell D, et al. Tumour bed biopsy detects the presence of multifocal disease in patients undergoing breast conservation therapy for primary breast carcinoma. *Eur J Surg Oncol* 1996; 22:23-26.
52. Gwin JL, Eisenberg BL, Hoffman JP, et al. Incidence of gross and microscopic carcinoma in specimens from patients with breast cancer after re-excision lumpectomy. *Ann Surg* 1993; 218: 729-734.
53. Wazer DE, Schmidt-Ullrich RK, Schmid CH, et al. The value of breast lumpectomy margin assessment as a predictor of residual tumor burden. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 1997; 38:291-299.
54. Cheng L, Al-Kaisi NK, Gordon NH, et al. Relationship between the size and margin status of ductal carcinoma in situ of the breast and residual disease. *J Natl Cancer Inst* 1997; 89:1356-1360.
55. Wazer DE, Schmidt-Ullrich RK, Ruthazer R, et al. The influence of age and extensive intraductal component histology upon breast lumpectomy margin assessment as a predictor of residual tumor. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 1999; 45:885-891.
57. Kurtz JM, Jacquemier J, Amalric R, et al. Risk factors for breast recurrence in premenopausal and postmenopausal patients with ductal cancers treated by conservation therapy. *Cancer* 1990; 65:1867-1878.

58. Abner AL, Connolly JL, Recht A, et al. The relation between the presence and extent of lobular carcinoma in situ and the risk of local recurrence for patients with infiltrating carcinoma of the breast treated with conservative surgery and radiation therapy. *Cancer* 2000; 88:1072-1077.
59. Recht A, Connolly JL, Schnitt SJ, et al. The effect of young age on tumor recurrence in the treated breast after conservative surgery and radiotherapy. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 1988; 14:3-10.
60. Jacquemier J, Kurtz JM, Amalric R, et al. An assessment of extensive intraductal component as a risk factor for local recurrence after breast-conserving therapy. *Br J Cancer* 1990; 61:873-876.
61. Krishnan L, Jewell WR, Krishnan EC, et al. Breast cancer with extensive intraductal component: treatment with immediate interstitial boost irradiation. *Radiology* 1992; 183:273-276.
62. Fisher ER, Anderson S, Redmond C, et al. Ipsilateral breast tumor recurrence and survival following lumpectomy and irradiation: pathological findings from NSABP protocol B-06. *Semin Surg Oncol* 1992; 8:161-166.
63. Fourquet A, Campana F, Zafrani B, et al. Prognostic factors of breast recurrence in the conservative management of early breast cancer: a 25-year follow-up. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 1989; 17:719-725.
64. Holland R, Connolly JL, Gelman R, et al. The presence of an extensive intraductal component following a limited excision correlates with prominent residual disease in the remainder of the breast. *J Clin Oncol* 1990; 8:113-118.
65. Freedman GM, Hanlon AL, Fowble BL, et al. Recursive partitioning identifies patients at high and low risk for ipsilateral tumor recurrence after breast-conserving surgery and radiation. *J Clin Oncol* 2002; 20:4015-4021.
66. Haagensen CD, Lane N, Lattes R, et al. Lobular neoplasia (so-called lobular carcinoma in situ) of the breast. *Cancer* 1978; 42:737-769.
67. Sasson AR, Fowble B, Hanlon AL, et al. Lobular carcinoma in situ increases the risk of local recurrence in selected patients with stages I and II breast carcinoma treated with conservative surgery and radiation. *Cancer* 2001; 91:1862-1869.
68. Griem KL HW, Recine DC. What is the significance of lobular carcinoma in situ (LCIS) component in women treated with breast conserving therapy (BCT) for early stage breast cancer (abstract). *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 1993; 27:269-270.

69. Moran M, Haffty BG. Lobular carcinoma in situ as a component of breast cancer: the long-term outcome in patients treated with breast-conservation therapy. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 1998; 40:353-358.
70. Carolin KA, Tekyi-Mensah S, Pass HA. Lobular carcinoma in situ and invasive cancer: the contralateral breast controversy. *Breast J* 2002; 8:263-268.
71. Gruenberger T, Gorlitzer M, Soliman T, et al. It is possible to omit postoperative irradiation in a highly selected group of elderly breast cancer patients. *Breast Cancer Res Treat* 1998; 50:37-46.
72. Gajdos C, Tartter PI, Bleiweiss IJ, et al. The consequence of undertreating breast cancer in the elderly. *J Am Coll Surg* 2001; 192:698-707.
73. Fisher B, Bryant J, Dignam JJ, et al. Tamoxifen, radiation therapy, or both for prevention of ipsilateral breast tumor recurrence after lumpectomy in women with invasive breast cancers of one centimeter or less. *J Clin Oncol* 2002; 20:4141-4149.
74. Tamoxifen for early breast cancer: an overview of the randomized trials. Early Breast cancer Trialists' Collaborative Group. *Lancet* 1998; 351:1451-1467.

ANEXOS.



**Dirección de Prestaciones Médicas**  
Unidad de Educación, Investigación y Políticas de Salud  
Coordinación de Investigación en Salud



**Dictamen de Autorizado**

Comité Local de Investigación y Ética en Investigación en Salud 3606  
HOSPITAL DE GINECO OBSTETRICIA NUM. 4 LUIS CASTELAZO AYALA, D.F. SUR

FECHA **15/01/2014**

**DR. JULIO CESAR GONZALEZ ALEMAN**

**P R E S E N T E**

Tengo el agrado de notificarle, que el protocolo de investigación con título:

**CORRELACION ENTRE LOS FACTORES HISTOPATOLOGICOS ASOCIADOS CON  
RECURRENCIA LOCORREGIONAL EN PACIENTES CON TRATAMIENTO CONSERVADOR DE  
CANCER DE MAMA**

que usted sometió a consideración de este Comité Local de Investigación y Ética en Investigación en Salud, 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 U T O R I Z A D O**, con el número de registro institucional:

Núm. de Registro
R-2014-3606-9

ATENTAMENTE

**DR. OSCAR ARTURO MARTÍNEZ RODRÍGUEZ**  
Presidente del Comité Local de Investigación y Ética en Investigación en Salud No. 3606

**IMSS**

SEGURIDAD Y SOLIDARIDAD SOCIAL